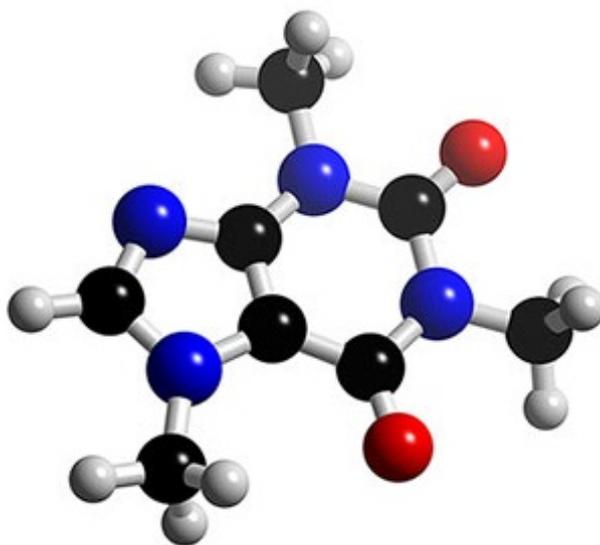




УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

для самостоятельной подготовки к практическим занятиям
по биоорганической химии для студентов медицинского факультета
специальности 7.110106 - «стоматология»

МОДУЛЬ 1 – БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ



учебно-методическое пособие для самостоятельной подготовки к практическим занятиям по биорганической химии для студентов медицинского факультета специальности 7.110106 - стоматология «Модуль 1 - Биорганическая химия» был рассмотрен центральной методической комиссией физико-химических дисциплин Запорожского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 20.11.2011 г.) и рекомендован в качестве официального материала.

Авторы:

Профессор **Коваленко С.И.**

Профессор **Прийменко Б.А.**

Доцент **Гнатов Н.И.**

Доцент **Кандибей К.И.**

Доцент **Воскобойник А.Ю.**

Старший преподаватель **Антипенко Л. Н.**

Ассистент **Казунин М.С.**

Ответственный исполнитель: ассистент **Казунин М.С.**

Под общей редакцией доктора фармацевтических наук, профессора **Коваленко С.И.**

Рецензенты:

Заведующая кафедрой биологической химии и лабораторной диагностики, д.х.н., профессор **Александрова Е.В.**

Заведующий кафедрой токсикологической и неорганической химии, д. фарм. н., профессор **Панасенко А.И.**

ВСТУПЛЕНИЕ

На данном этапе медицинское образование переживает период реформ, которые воспроизведены в «Национальной доктрине развития образования Украины в XXI веке», предполагает радикальный переход к научно-обоснованной оптимизации учебно-воспитательного процесса высшей школы.

Внедрение кредитно-модульной системы предполагает гораздо больше времени на самостоятельную работу студентов, которая необходима для изучения отдельных тем, разделов, выполнение задач для закрепления материала.

Учебное пособие тестов для самостоятельной подготовки к практическим занятиям по биоорганической химии составлен по темам и охватывает весь материал, предусмотренный программой. Тестовые вопросы к каждой теме составлены последовательно в порядке изучения соответствующих разделов биоорганической химии, согласно изложенного материала в учебниках.

Каждый раздел охватывает вопросы строения, номенклатуры и качественных реакций отдельных классов органических соединений. Приведенные тесты по основным разделам теоретической химии, механизмам реакций.

Сборник позволит студентам закрепить теоретические знания и подготовиться в целом к сдаче модуля по биоорганической химии.

ЗАНЯТИЕ 1

Тема: Пространственное строение органических молекул. Принципы номенклатуры.

Мотивация темы: Бурное развитие теоретической и прикладной органической химии создало серьезные проблемы для быстрого освоения огромного потока новой информации и теоретического осмысления всего фактического материала. В связи с этим усвоение химического языка, номенклатурных правил, формирование представлений о единстве строения, конфигурации, конформации органических молекул имеет первостепенное значение для успешного изучения и обмена химической информацией, понимания связи "структура-биологическая активность".

Цель: Сформировать знание основных принципов классификации, химической номенклатуры, пространственного строения органических соединений и умение использовать их в решении номенклатурных, структурных задач, функциональном анализе лекарственных веществ.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить классификацию органических соединений и функциональный анализ биологически важных веществ.	1. Формулировать основные положения теории Л.М. Бутлерова.
2. Применять основные принципы химической номенклатуры в названиях органических соединений.	2. Объяснять электронное строение σ - π -связей, тетраэдрическое строение молекулы метана, строение этилена.
3. Интерпретировать понятие стереоизомерии. Графически изображать структурные и цис-, транс-, изомеры; конформеры этана, циклогексана.	3. Распознавать структурные и цис-, транс- изомеры. 4. Использовать основные правила систематической номенклатуры при моделировании названий простейших органических соединений.

Структура занятия:

1. Организационная часть
 - информация о режиме работы в химической лаборатории;
 - инструктаж по ТБ - 15 мин
2. Проверка исходного уровня знаний студентов - 10 мин

3. Практическая часть:" Пространственное строение органических молекул. Основные принципы классификации и номенклатуры органических соединений".

3.1. Схема действия при конструировании систематических названий по радикало-функциональному методу. - 5 мин

3.2. Схема действия при конструировании систематических названий по заместительному методу. - 10 мин

3.3. Определение и графическое изображение стереоизомеров цис-, транс изомеров, конформеров этана, циклогексана. - 10 мин

3.4. Работа с шаро-стержневыми моделями. - 5 мин

3.5. Решение ситуационных задач - 10 мин

4. Функциональный анализ биологически важных веществ. - 10 мин

5. Контроль конечного уровня усвоения темы - 8 мин

6. Коррекция типичных ошибок студентов - 5 мин

7. Выдача задания для самоподготовки. - 2 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

Учебное задание	Конкретизация задания
1. Структурная теория А.М. Бутлерова.	Сформулируйте основные положения теории строения органических соединений А.М.Бутлерова.
2. Строение метана.	Напишите электронно-структурную формулу атома углерода. объясните его валентность и электронное строение σ -связи. Тетраэдрическая модель метана.
3. Строение этилена.	Объясните электронное строение π -связи. Напишите структурные формулы соединений: бутен-1, цис-бутен-2, транс-бутен-2, пропиен, бутин-1, бутин-2. Конкретизируйте различия понятий "структурные изомеры" и "цис-, транс-изомеры".
4. Номенклатура органических соединений.	Изучите основные правила конструирования систематических названий органических соединений: а) Назовите по системе IUPAC следующие соединения: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Br}$, HOOC-COOH , $\text{CH}_2(\text{OH})\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{OH}$; $\text{CH}_2=\text{CH-Cl}$ $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$; $\text{CH}_3\text{-C}(\text{O})\text{-COOH}$; б) Напишите структурные формулы соединений: бутен-2-диовая-1,4 кислота; пропанон-2; 2-амино-3-меркапто-3-

	метилбутановая кислота.
5. Конформация этана и их энергетические характеристики.	Изобразите в проекции Ньюмена заторможенную и заслоненную конформации этана. Какому положению на энергетической кривой (максимуму или минимуму) соответствуют эти конформации.
6. Конформации циклогексана и метилциклогексана.	Изобразите предпочтительную конформацию циклогексана, метилциклогексана. Объясните ее предпочтительность.

Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача 1 В состав гормона задней доли гипофиза вазопрессина, повышающего кровяное давление, входит лизин, имеющий строение $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$. Какие функциональные группы имеются в этом соединении? Назовите его по МН.

Общий подход. Функциональные группы - атомы или группы атомов не углеводородного характера, которые, являясь заместителями в углеводородной цепи, определяют химические свойства класса органических соединений. Наличие функциональных групп в соединении характеризует принадлежность его к определенному классу. Важнейшие классы органических соединений и соответствующие им функциональные группы или фрагменты приведены в таблице 1.

Используя эту таблицу, находим, что в лизине содержатся две функциональные группы: NH_2 - аминогруппа, COOH - карбоксильная группа. Следовательно, лизин является бифункциональным соединением, а т.к. функциональные группы различны, его можно назвать гетерофункциональным («гетерос» - разный) соединением и отнести к аминокислотам.

Важнейшие классы соединений в биоорганической химии

Табл. №1

	Алканы	Алкены	Арены	Спирты	Тиолы	Простые эфиры	Дисульфиды
--	--------	--------	-------	--------	-------	---------------	------------

Функциональная группа или фрагмент							
Формула класса	R-H	RCH-CH ₂ ; RCH-CHR; R ₂ C-CHR; R ₂ C-CR ₂	ArH	ROH	RSH	ROR	RSSR
Представитель				C ₂ H ₅ OH	C ₂ H ₅ SH	CH ₃ OCH ₃	CH ₃ SSCH ₃
Название по МН	этан	этен	бензол	этанол	этантиол	метокси-метан	диметил-дисульфид
Общепринятое название	этан	этилен	бензол	этиловый спирт	этилмер-каптан	диметил-овый эфир	диметил-дисульфид

продолжение табл. 1

	Амины	Оксосоединения		Карбоновые кислоты	Производные карбоновых кислот	
		Альдегиды	Кетоны		Сложные эфиры	Амиды
Функциональная группа или фрагмент						
Формула класса	RNH ₂ R ₂ NH R ₃ N		R-C(O)-R	RCOOH	R-C(O)-OR	RC(O)NH ₂ RC(O)NHR RC(O)NR ₂
Представитель	CH ₃ NH ₂	CH ₃ C(O)H	CH ₃ C(O)CH ₃	CH ₃ COOH	CH ₃ C(O)OCH ₃	CH ₃ C(O)NH ₂
Название по МН	метиламин	этаналь	пропанон	этановая кислота	метил-этанат	этанамид
Общепринятое название	метиламин	ацет-альдегид	ацетон	уксусная кислота	метилацетат	ацетамид

При построении названия по МН IUPAC используем следующие операции:

1. **Выбор главной цепи**
2. **Нумерация цепи**
3. **Построение самого названия**

1 Этап. Выбор главной цепи. Главной является наиболее сложная углеродная цепь, содержащая наибольшее количество радикалов, функциональных групп, кратных связей. Она не всегда самая длинная, но

обязательно должна содержать главную (старшую) функцию. Старшинство функциональных групп определяется по таблице 2.

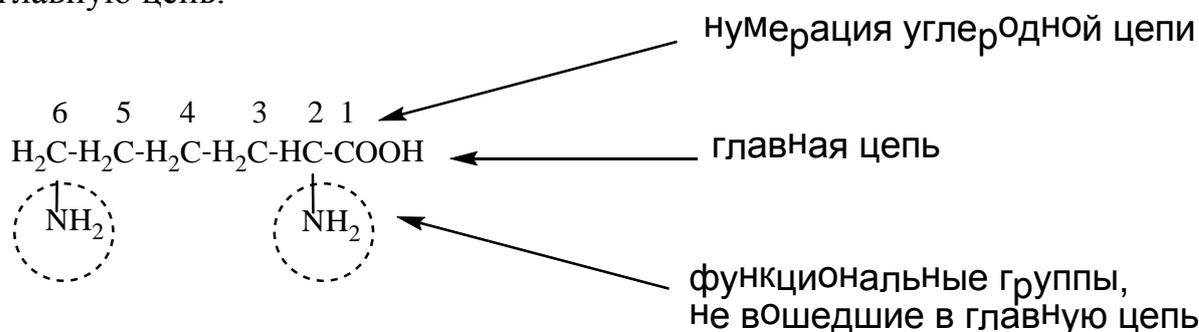
Приставки и окончания некоторых групп, характерных для биологически важных соединений

табл. 2

Группа	Приставка	Окончание
-COOH	карбоксо-	-овая кислота
-C(O)H		-аль
C=O		-ОН
-OH	окси- (гидрокси-)	-ол
-SH	меркапто-	-тиол
-NH ₂	амино-	-амин
-OCH ₃	метокси-	-
-OC ₂ H ₅	этокси-	-
-C=C-	-----	-ен
галогены	бром-, йод-, фтор-, хлор-	-
Радикалы:		
-CH ₃	метил-	-ил
-C ₂ H ₅	этил-	-
-C ₃ H ₇	пропил-	-
-CH(CH ₃) ₂	изопропил-	-

Убывание старшинства групп

Карбоксильная группа является старшей и поэтому она включается в главную цепь:



2 этап. Нумерация цепи. Атомы углерода в главной цепи нумеруются так, чтобы цифры, указывающие положения радикалов, кратных связей и функциональных групп, не вошедших в главную цепь,

были наименьшими. При этом главная функция должна получить наименьший номер, т.е. в нашем соединении нумерация начинается с карбоксильной группы.

3 этап. Построение названия.



Перед приставками и после окончаний ставят цифры, указывающие на положение радикалов, функций и кратных связей, которые отделяют друг от друга запятыми, а от названия соединения - черточкой. Основанием в нашем соединении будет название цепи, состоящей из 6 углеродных атомов - **гексан**. Приставкой **2,6-диамино** указывается две функции, не вошедшие в главную цепь и стоящие у C₂ и C₆. Окончание - название главной функции для карбоксильной группы: **овая**.

Заключение. Лизин по международной номенклатуре называется 2,6-диаминогексановая кислота.

Задача 2 В состав кефалинов, содержащихся в большом количестве в головном мозге, входит аминокислота коламин, имеющий строение HO-CH₂-CH₂-NH₂. Изобразите в виде проекций Ньюмена его различные конформации и охарактеризуйте их энергетическое состояние.

Решение:

Общий подход. Строение - это последовательность химических связей атомов в молекуле. К сожалению, при изображении строения молекулы на плоскости бумаги, теряется представление об ее истинном

расположении в пространстве. Атом углерода, находящийся в состоянии sp^3 -гибридизации, имеет тетраэдрическое строение и все его заместители расположены под углом $109^\circ 28'$. Если в соединение входят такие атомы углерода, то молекула не лежит в одной плоскости, а имеет определенную конфигурацию.

Конфигурация - это пространственное расположение атомов или атомных группировок.

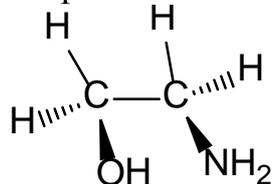
При изображении конфигурации молекулы две связи, лежащие в плоскости, обозначаются прямыми линиями. Клино  обозначает связь,

выходящую из плоскости и направленную к наблюдателю, а клино  (или пунктирная линия) - связь, выходящую из плоскости проекции, удаляющуюся от наблюдателя.

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

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

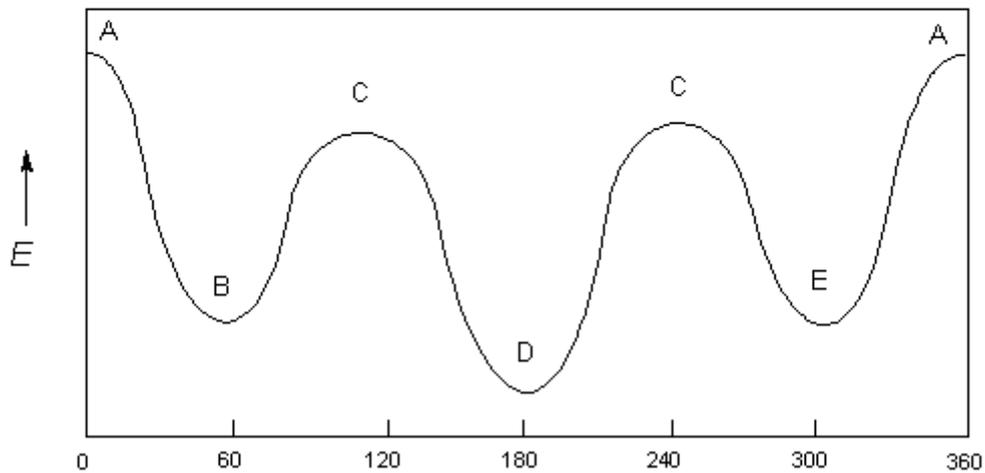
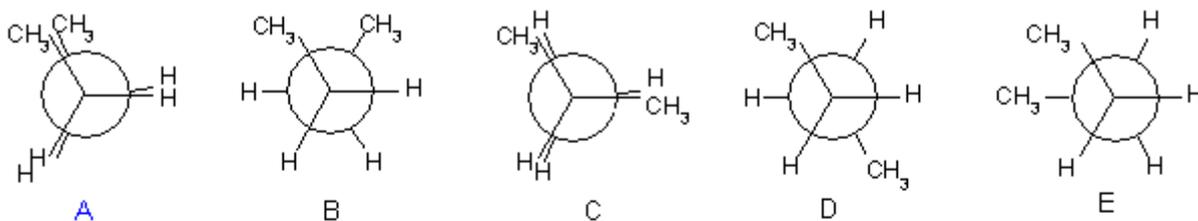
1 этап. $HO-CH_2-CH_2-NH_2$, коламин (2-аминоэтанол-1), имеет два углеродных атома, находящихся в состоянии sp^3 -гибридизации. Конфигурация его может быть изображена



За счет свободного вращения вокруг σ -связи C_1-C_2 возможны различные конформационные состояния коламина. Образующиеся конформеры (поворотные изомеры) принято изображать в виде проекций Ньюмена, которые получаются при рассмотрении соединения вдоль связи C-C. Ближайший к наблюдателю углеродный атом C_1 и его связи

обозначаются , а удаленный от наблюдателя атом углерода C_2 и его

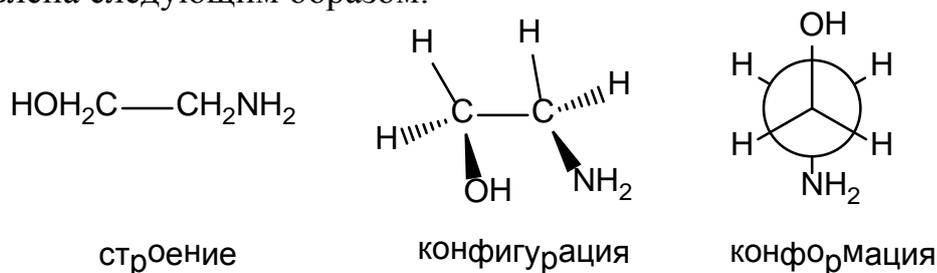
связи . Взаимное расположение заместителей (в коламине OH- и NH_2 -группы) характеризуется углом поворота относительно друг друга. В зависимости от величины этого угла возникают различные конформации:



A, C – Заслоненная; B, E – Скошенная; D – Заторможенная.

2 этап Поворотные изомеры обладают определенной потенциальной энергией. Если расстояние между объемными заместителями мало, то степень отталкивания между ними велика, а следовательно, велика потенциальная энергия. Наименьшее расстояние между заместителями в пространстве наблюдается в заслоненной ($\angle\varphi=0^\circ$) конформации, значит она энергетически наименее выгодна. В заторможенной конформации объемные заместители наиболее удалены друг от друга ($\varphi=180^\circ$), потенциальная энергия их взаимодействия мала, значит это энергетически самая выгодная конформация. Однако, разница энергии конформационных состояний молекулы мала, поэтому переход из одной конформации в другую осуществляется легко и выделить их в качестве устойчивых изомеров нельзя. Конформеры не являются различными соединениями - это разные формы молекулы одного и того же вещества. Чаще всего они обнаруживаются спектральными методами.

Заключение: Молекула коламина (2-аминоэтанола-1) может быть представлена следующим образом:

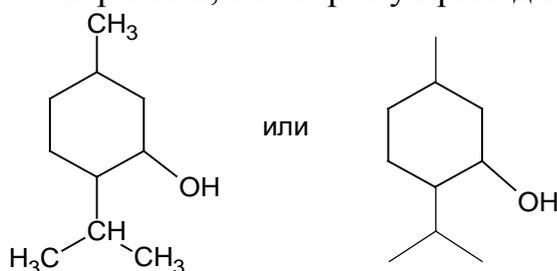


Задача 3 В состав медицинского препарата "Валидол", применяемого как сосудорасширяющее средство, входит ментол, который является 5-метил-2-изопропилциклогексанолом-1. Изобразите строение, наиболее выгодную конформацию и конфигурацию замещенных атомов углерода.

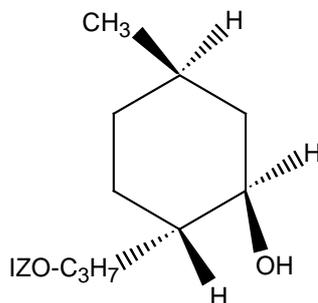
Решение

Общий подход. Молекула органического соединения характеризуется строением, конфигурацией, конформацией.

1 этап. Используя данные об основных принципах химической номенклатуры, изложенных в обучающей задаче №1, установим строение ментола. Исходя из названия, его основу составляет циклогексан, окончание - ол показывает, что соединение содержит OH- группу, приставки отражают наличие заместителей в циклогексаноле (CH₂-группы в кольце принято не писать). Но обычно строение ментола записывается несколько иначе, а именно тем традиционным путем, который сложился исторически для класса терпенов, к которому принадлежит ментол:



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



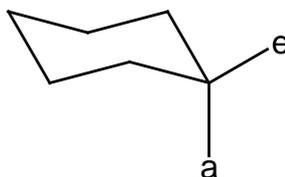
3 этап. Если бы циклогексановое кольцо, лежащее в основе ментола, существовало в плоской форме, то углы между связями были бы равны 120°. Таким образом, в плоской молекуле циклогексана возникло бы угловое напряжение (иногда его называют байеровским, по имени учёного Байера). Кроме того, в плоском цикле все атомы водорода находились бы в невыгодной заслонённой конформации, что в свою очередь привело бы к

возникновению ещё одного вида напряжения, называемого торсионным (поворотным).

Угловое напряжение – увеличение энергии молекулы, вызванное отклонением угла между связями от идеальной величины.

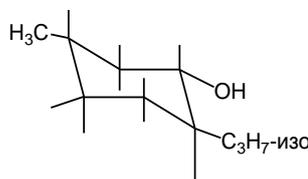
Торсионное напряжение - увеличение энергии молекулы, вызванное заслоненным положением в σ -связей.

Таким образом, из-за наличия двух видов напряжения циклогексановое кольцо должно быть непрочным, что опровергается практикой. Известно, что оно наиболее прочное среди многих других циклов. В действительности циклогексановое кольцо становится неплоским, т.е. входящие в него атомы углерода располагаются в пространстве, образуя различные конформации, называемые "кресло", "ванна", "твист". Наиболее выгодной является конформация "кресла", т.к. в ней полностью отсутствует угловое напряжение. Каждый углеродный атом имеет два типа связей: аксиальные (а), направленные параллельно оси симметрии и экваториальные (е), направленные от кольца к периферии под углом $109^{\circ}28'$ к оси симметрии.

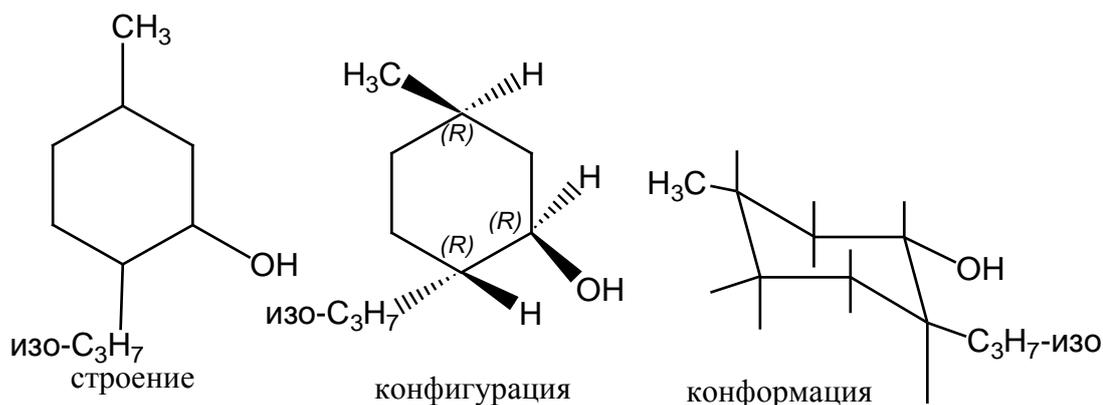


Для графического изображения этих связей пользуются следующими приемами: аксиальные связи располагают попеременно вверх и вниз параллельно оси, экваториальные в сторону от кольца, параллельно второй связи.

Объемные заместители, как правило, располагаются наиболее удаленно друг от друга, т.е. в экваториальных положениях. Такая конформация энергетически будет более выгодной. Для того, чтобы конформация ментола была наиболее выгодной, заместители должны занимать экваториальные положения (символы атомов водорода обычно не пишутся).



Заключение. Структура ментола может быть отражена следующим образом:

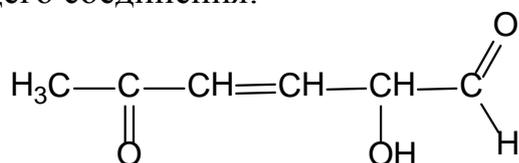


Задачи для самостоятельного решения.

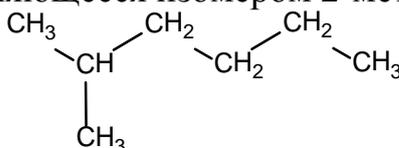
1. В результате углеводного обмена образуется α -кетоглутаровая кислота, являющаяся 2-оксопентандионовой кислотой. Напишите ее структурную формулу.
2. Изобразите в проекции Ньюмена заторможенную и заслонённую конформацию хлорэтана, 2-аминоэтанола
3. Изобразите наиболее предпочтительную конформацию для молекулы хлорциклогексана.

Тесты для самоподготовки

1. Выберите наиболее правильное название (согласно номенклатуре IUPAC) для следующего соединения:

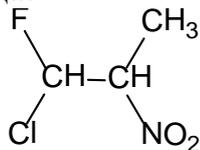


- А. 2-гидрокси-5-оксогексен-3-аль
 - В. 2,6-диоксо-5-гидроксигексен-3
 - С. 1,5-диоксогексен-3-ол-2
 - Д. 1-оксо-2-гидроксигексен-3-он-4
 - Е. 2-оксо-5-гидроксигексеналь
2. Укажите вещество, являющееся изомером 2-метилгексана:



- А. н-гептан
- В. 2,3-диметилбутан
- С. 2,2,3-триметилпентан
- Д. 3-этилгексан
- Е. 3-метилгексен-1

3. Укажите количество стереоизомеров в молекуле, содержащей 2 асимметрических атома углерода:

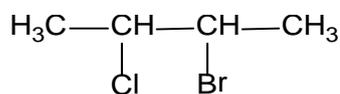


- A. 2
- B. 3
- C. 4
- D. 8
- E. 10

4. Укажите количество возможных изомеров для молекулы дибромбензола:

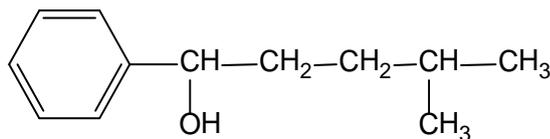
- A. 1
- B. 3
- C. 4
- D. 6
- E. 10

5. Укажите количество центров хиральности для молекулы следующего соединения:



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

6.4-Метил-1-фенилпентанол-2 – один из 300 компонентов, создающих запах какао.

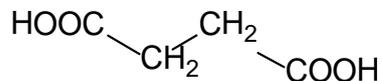


К какому классу органических соединений он относится?

- A. Кетон
- B. Спирт третичный

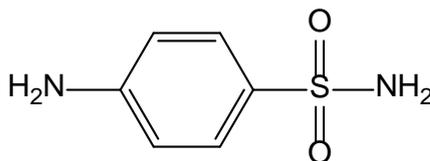
- C. Фенол
- D. Спирт вторичный
- E. Спирт первичный

7. Выберите правильное название для вещества следующего строения:



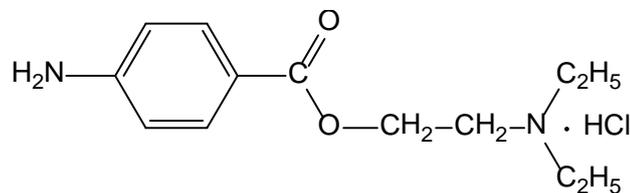
- A. бутановая кислота
- B. бутандиовая кислота
- C. 1,4-дикарбоксибутан
- D. ацетоуксусная кислота
- E. щавелевоуксусная кислота

8. Определите, к какому классу органических соединений относится стрептоцид:



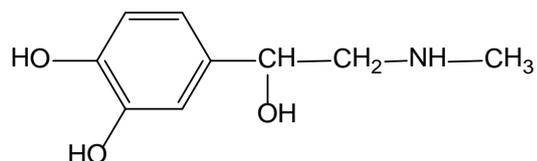
- A. Ароматическая кислота
- B. Ароматическая сульфокислота
- C. Карбоциклический амин
- D. Ароматический амин
- E. Амид ароматической сульфокислоты

9. Укажите функциональную группу, которая отсутствует в молекуле анестезина:



- A. алифатическая аминогруппа
- B. альдегидная группа
- C. первичная аминогруппа
- D. сложноэфирная группа
- E. карбонильная группа

10. Укажите функциональную группу, которая отсутствует в молекуле адреналина:



- A. Фенольный гидроксил
- B. Вторичная аминогруппа
- C. Первичный спиртовый гидроксил
- D. Ароматическое ядро
- E. Вторичный спиртовый гидроксил

Литература для самоподготовки:

1. Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с.16-39, 54-62.
2. Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
3. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с.9-29,51-67.
4. Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С.24-33.

ЗАНЯТИЕ 2

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

Мотивация темы: Электронное строение атомных орбиталей и их гибридизация, ковалентная связь, сопряжение, электронные эффекты как основной способ передачи взаимного влияния относятся к фундаментальным понятиям и являются основой системных знаний о реакционной способности биологически важных органических соединений, дают возможность качественно проводить сравнение термодинамической устойчивости соединений, интерпретировать механизмы биохимических реакций.

Цель: Сформировать знания о строении химических связей, электронных эффектах заместителей и строении молекул с сопряженными связями как термодинамически устойчивых систем, используемых при построении биологически важных структур.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Характеризовать типы химических связей в молекулах органических соединений.	Классифицировать органические соединения по строению углеродного скелета и функциональным группам.
2. Объяснять молекулярную модель бутадиена-1,3, бензола, пиридина, пиримидина, пурина и др.	Изображать структурные изомеры органических соединений.
3. Объяснять и схематически изображать электронные эффекты заместителей в органических соединениях ($\pm I$ и $\pm M$ эффекты).	Назвать органические соединения по заместительной и радикало-функциональной номенклатуре (система IUPAC)
4. Прогнозировать реакционную способность органических соединений с учетом электронных эффектов заместителей.	Схематически представить sp^3 , sp^2 , sp -типы гибридизации атома углерода. Объяснять строение σ - и π -связи. Графически изображать атомноорбитальные модели метана, этилена, ацетилена. Определять электроотрицательность элементов по периодической системе Д.И. Менделеева.

Структура занятия:

1. Организационная часть - 5 мин
2. Практическая часть: "Химические связи атома углерода и передача взаимного влияния атомов в органических молекулах".
 - 2.1. Особенности строения и термодинамическая стабильность сопряженных систем с открытой цепью сопряжения. - 10 мин
 - 2.2. Электронные эффекты заместителей в молекулах органических соединений - 15 мин
 - 2.3. Природа водородной связи. - 5 мин
3. Решение задач и систематизация знаний по взаимному влиянию атомов и атомных групп в молекулах. - 20 мин
4. Коррекция типичных ошибок студентов - 5 мин
5. Контроль усвоения темы. - 20 мин
6. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию. - 10 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

Учебное задание	Конкретизация задания
1. Строение химических связей.	Напишите формулы и объясните электронное строение ковалентной химической связи в молекулах: метана, этена, этина, 2-бутена, бутадиена-1,3, пентадиена-1,4, гексатриена-1,3,5.
2. Понятие гибридизации.	Определите тип гибридизации атомов углерода в молекулах метана, этена, пропина, бутадиена-1,3, бензола.
3. Природа водородной связи.	Объясните причину образования водородной связи. Как водородная связь изображается графически? Напишите примеры ассоциатов молекул метанола, этановой и салициловой кислот.
4. Сопряженные системы, энергия сопряжения, π - π и p - π сопряжение.	Дайте определение понятиям: сопряжение, энергия сопряжения, делокализация. Напишите формулы и укажите тип сопряжения в молекулах следующих соединений: бутадиен-1,3, бензол, пропеналь, винилхлорид, фенол, аминокбензол, бензальдегид.
5. Электронные эффекты	Объясните электронные эффекты заместителей в алифатических соединениях. Определите вид и знак электронных эффектов заместителей в: хлороэтаноле,

заместителей.	бромэтане, диэтилаmine, анилине, этанале, пропановой кислоте. Объясните индуктивный и мезомерный эффекты в сопряженных системах ароматического и гетероциклического ряда: анилине, бензальдегиде, феноле, нитробензоле, бензолсульфокислоте, бензойной кислоте, хлорбензоле, толуоле.
---------------	---

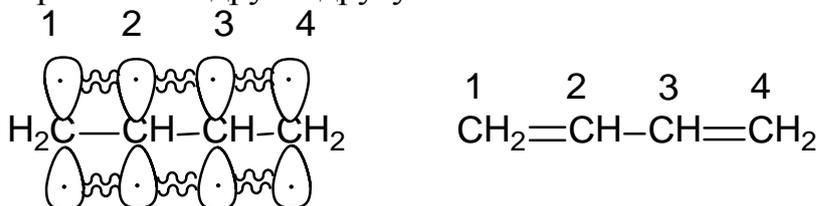
Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача1 Известно, что широко распространенные в природе полиены, такие как β -каротин, ретинол (витамин А), ретиналь, более термодинамически устойчивы, чем полиены с изолированными двойными связями. Объясните эти экспериментальные данные и сравните устойчивость перечисленных соединений.

Решение

Общий подход. Двойные связи по взаимному расположению в молекуле делятся на изолированные, кумулированные ($>C=C-(CH_2)_n-C=C<$) и сопряженные. Из них особенностями электронного строения отличаются сопряженные двойные связи ($>C=C-C=C<$). Молекулы с чередующимися двойными и простыми связями называются **сопряженными системами**.

Сопряженные системы делятся на системы с открытой цепью сопряжения и системы с замкнутой цепью сопряжения. Системы с открытой цепью сопряжения имеющие начало и конец встречаются как в алифатических, так и в алициклических углеводородах, например, в циклопентадиене-1,3. Простейшей алифатической системой с открытой цепью сопряжения является бутадиен-1,3: $CH_2=CH-CH=CH_2$, атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, образуя плоский σ -скелет. Негибридизованные p_z -орбитали расположены перпендикулярно σ -скелету и параллельно друг к другу:



Перекрытие атомных орбиталей происходит не только между первым и вторым, третьим и четвертым атомами углерода, но и между вторым и третьим, образуя общую систему. В результате бокового перекрытия всех p_z -орбиталей происходит сопряжение двух локализованных двойных связей с образованием делокализованной четырехцентровой молекулярной орбитали (рис.1). Делокализация означает, что π -электронная плотность не сосредоточена между двумя соседними p -орбиталями, а распределена по

всей π -орбитальной системе. Этот вид сопряжения называют π, π -сопряжением т.к. в сопряжение вступили орбитали π -связей.

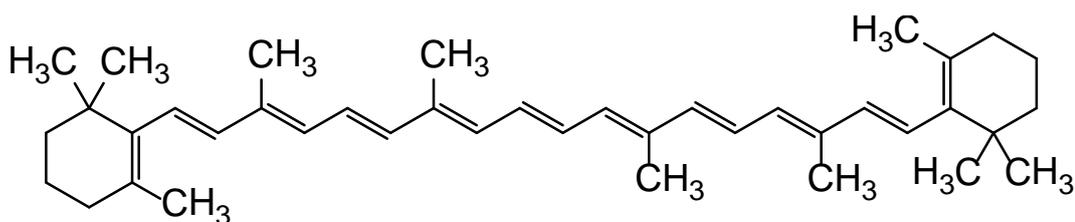
Другим видом сопряжения является p, π -сопряжение, при котором в сопряжение с орбиталями вступает р-орбиталь гетероатомов O, N, S и др., несущая неподеленную пару электронов. Сопряжение - энергетически выгодный процесс, т.к. в результате происходит делокализация π -электронов и выделяется энергия. Поэтому сопряженная система всегда имеет более низкое содержание энергии (более низкий энергетический уровень), чем система с изолированными кратными связями, другими словами, более термодинамически устойчива.

Сопряжение - это перераспределение электронной плотности в системе π -связей, приводящее к стабилизации молекулы.

Энергия сопряжения - это уменьшение энергии молекулы благодаря сопряжению.

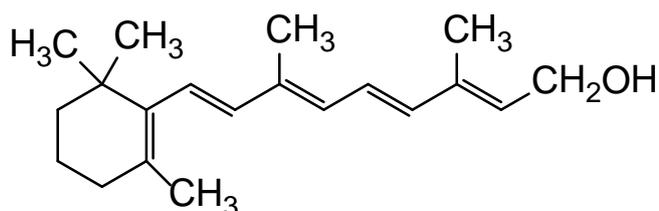
Экспериментально энергия сопряжения определяется сравнением теплот гидрирования. При каталитическом гидрировании изолированной двойной связи выделяется 125 кДж/моль. При гидрировании бутадиена-1,3 выделяются не ожидаемые 250 кДж/моль, как для диенов с изолированными двойными связями, а лишь 235 кДж/моль. Выигрыш энергии в результате сопряжения в бутадиене-1,3 составляет 15 кДж/моль. Это небольшая величина, т.к. в сопряжение вступили лишь две π -связи. Но с увеличением длины сопряженной цепи возрастает делокализация π -электронов, увеличивается энергия сопряжения и термодинамическая стабильность соединений.

1 этап. Напишем формулы рассматриваемых соединений:
 β -каротин:



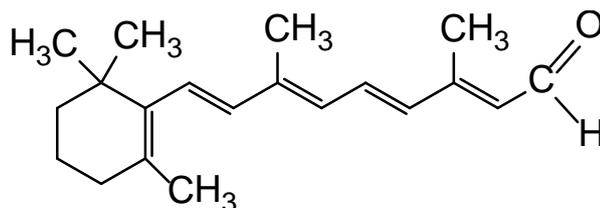
(Провитамин А, красящее вещество моркови, масла, яичного желтка).

Ретинол:



(Витамин А, необходим для нормального роста, образуется при расщеплении β -каротина).

Ретиналь:



(вещество, ответственное за поглощение света в зрительном процессе).

Эти соединения являются сопряженными системами с открытой цепью, чем и объясняется их более высокая термодинамическая устойчивость относительно полиенов с изолированными двойными связями. Согласно общему подходу, чем больше длина сопряженной цепи, тем больше энергия сопряжения, тем термодинамически устойчивее будет сопряженная система. Из этих трех соединений самой устойчивой будет полиеновая цепочка β -каротина, содержащая 11 сопряженных двойных связей. Далее следует ретиналь (6 сопряженных двойных связей) и ретинол (5 сопряженных двойных связей).

Заключение. Термодинамическая устойчивость рассмотренных соединений объясняется π, π -сопряжением кратных связей и возрастает в ряду ретинол, ретиналь, β -каротин.

Задача 2 Различные карбо- и гетероциклические ненасыщенные соединения формально можно рассматривать как результат замещения одного или двух атомов в бензоле на другие группировки.

Установите, сохраняется ли ароматический характер присущий бензолу, если в нем заменить: а) фрагмент $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $-\text{N}=\text{N}-$; б) фрагмент $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $>\text{NH}$; в) фрагмент $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $-\text{CH}=\text{N}-$.

Решение.

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

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

Простейшим представителем класса ароматических углеводородов (аренов) является бензол. На рис.2 видно, что бензол имеет плоский σ -скелет из шести sp^2 -гибридизованных атомов углерода. Каждый атом углерода цикла имеет по одной p_z -орбитали, ориентированной перпендикулярно плоскости σ -связей и несущей по одному p -электрону. Перекрывание параллельных p_z -орбиталей приводит к образованию

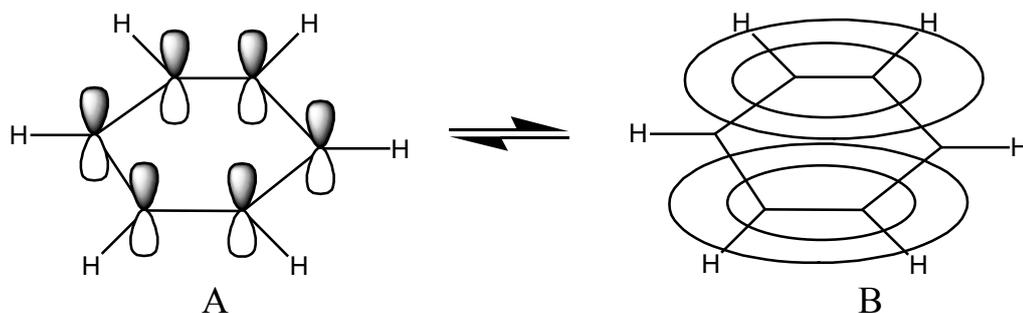


Рис.2 Бензол

единого делокализованного облака с шестью π -электронами (ароматический секстет), которое графически изображается в виде двух "бубликов" над и под плоскостью молекулы (рис.2). Замкнутая сопряженная система бензола характеризуется высокой термодинамической устойчивостью (энергия сопряжения 150,5 кДж/моль).

Понятие ароматичности применимо и к соединениям с конденсированными бензольными кольцами (нафталин, антрацен, фенантрен) (рис.3)

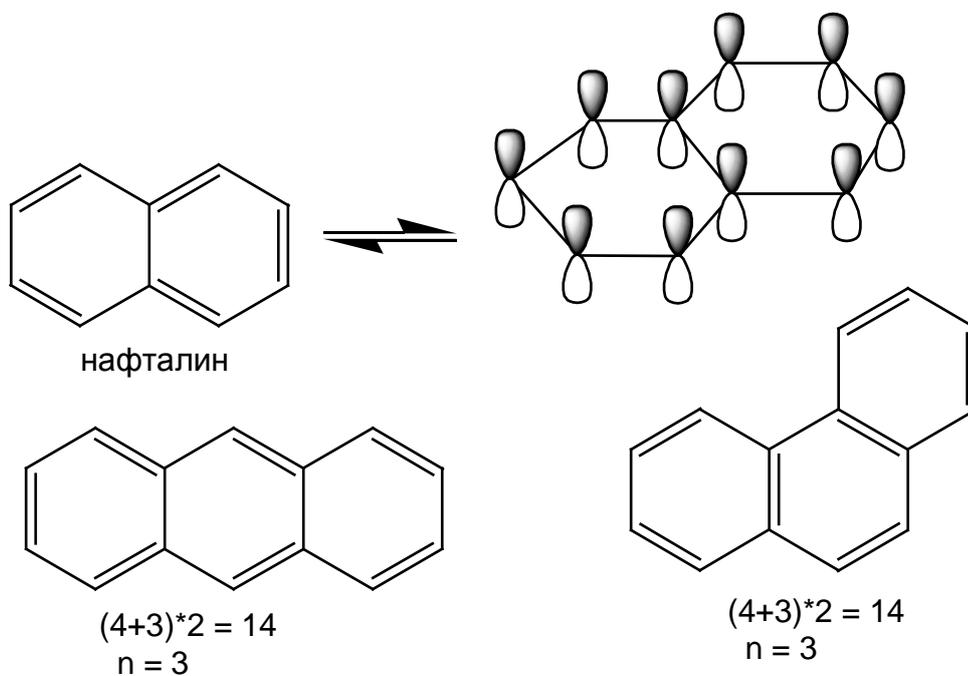


Рис.3 Нафталин, антрацен, фенантрен

1 этап. Замена в бензоле $-CH=$ на N приводит к возникновению гетероциклической системы - молекулы пиридина (рис.4).

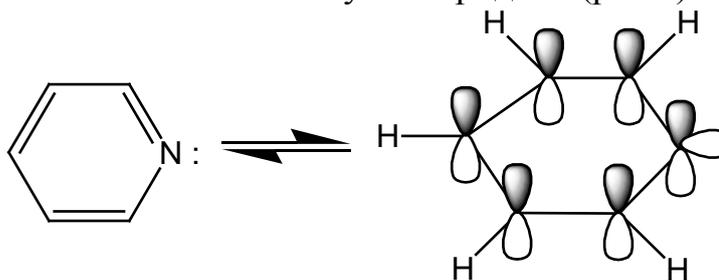


Рис 4. Пиридин

Пиридиновое ядро входит в состав многих природных веществ (витамин РР, витамин В6, кофермент НАДГ, никотин и др.) и синтетических лекарственных препаратов (изониазид, фтивазид и др.). Для выяснения, является ли пиридин ароматическим соединением, используем критерии ароматичности, сформулированные в общем подходе. Все атомы пиридинового цикла находятся в sp^2 -гибридизации, следовательно, молекула плоская. Образующееся при сопряжении трех двойных связей единое π -электронное облако содержит 6 π -электронов, из которых один получен от атома азота. Итак, пиридин - ароматическое соединение. Следует обратить внимание на электронное строение входящего в цикл атома азота, находящегося в sp^2 -валентном состоянии:

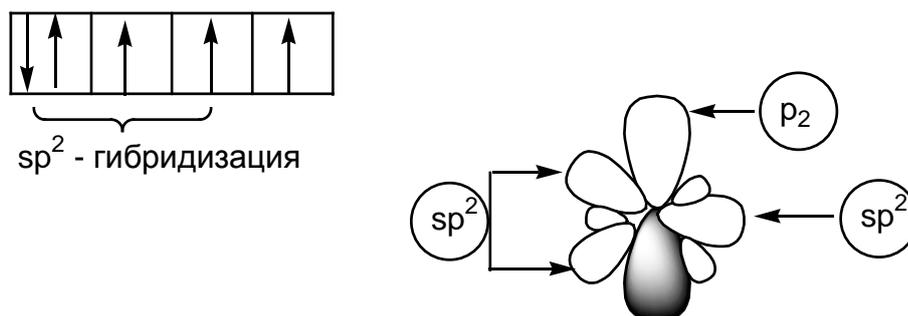
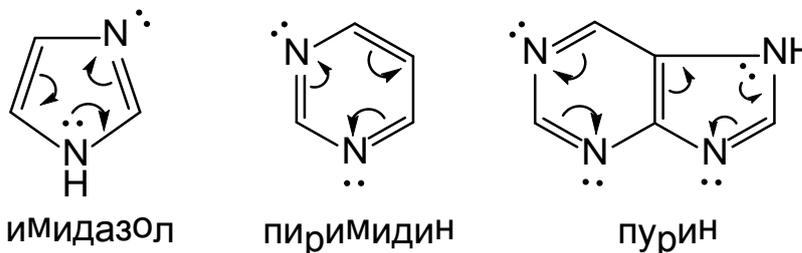


Рис. 5. Пиридиновый азот

Он поставляет в ароматическое π -электронное облако P_z -орбиталь с одним электроном. Остальные четыре электрона располагаются на трех sp^2 -гибридных орбиталях (рис.5). Две из них участвуют в образовании σ -связей азота с атомами углерода, а орбиталь со свободной неподеленной парой электронов определяет свойства пиридина как основания.

Такое электронное состояние атома азота принято называть пиридиновым. Оно характерно для гетероциклических соединений, имеющих фрагмент $-N=$ пиридин, имидазол, пиримидин, пуриин/.



Пиридиновый азот из-за большей электроотрицательности по сравнению с углеродом (табл. 1) смещает к себе единое π -электронное облако, в целом понижая электронную плотность ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым азотом называют π -недостаточными.

Шкала электроотрицательности элементов по Полингу

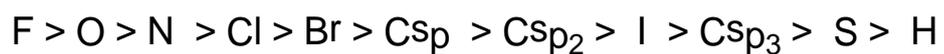
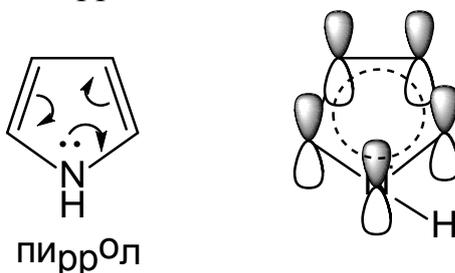


Таблица №1

Заместитель	Индуктивный эффект (J)	Мезомерный эффект (M)	Соотношение индуктивного и мезомерного эффектов в сопряженных системах
Алкилы (-CH ₃ , -C ₂ H ₅ , и т.д.)	+J	---	---
-O ⁻	+J	+M	электронодонор (+J,+M)
-NH ₂ (NAlk ₂)	-J	+M	электронодонор +M >> -J
-OH	-J	+M	электронодонор +M > -J
-OAlk	-J	+M	электронодонор +M > -J
Галогены	-J	+M	электроноакцептор -J > +M
>C=O	-J	-M	электроноакцептор -J, -M
-COOH	-J	-M	электроноакцептор -J, -M
-SO ₃ H	-J	-M	электроноакцептор -J, -M

2 этап. При замене в бензоле фрагмента -CH=CH- на >NH возникает пятичленный гетероцикл пиррол.



sp^2 -Гибридные атомы пиррола образуют плоский σ -скелет. Чтобы образовать единое π -электронное облако, содержащее ароматический секстет электронов к четырем p_z -орбиталям атомов углерода, следует добавить p_z -орбиталь с парой электронов рис. 7.

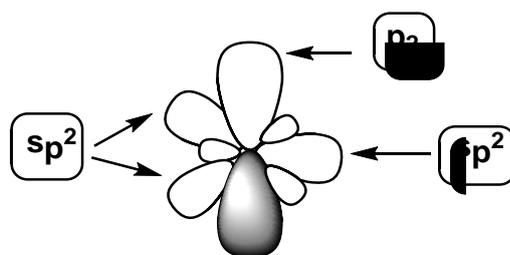


Рис.7. Пиррольный азот

Её поставляет атом азота. Остальные три sp^2 -гибридизованные орбитали азота участвуют в образовании трех σ -связей: с двумя атомами углерода и с атомом водорода (рис.8). Азот в таком электронном состоянии называется пиррольным. Шестиэлектронное π -облако принадлежит пятицентрковой системе, и поэтому пиррол является π -избыточной или суперароматической системой. Наличие такой системы сильно влияет на реакционную способность пиррола. В природных соединениях ароматический пиррольный цикл часто встречается в различных многоядерных системах, из которых особенно важно ароматическое порфиновое ядро (рис.8),

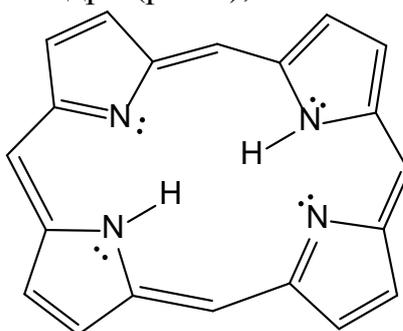


Рис. 8. Порфин

входящее в состав гемоглобина, хлорофилла. Порфин имеет единое π -электронное облако, содержащее π -электронов: 22 электрона одиннадцати сопряженных двойных связей и две неподеленные пары электронов атомов азота. Он отличается высокой термодинамической устойчивостью (энергия сопряжения 840 кДж/моль).

3 этап. Понятие ароматичности распространяется не только на нейтральные молекулы. При замещении в бензоле фрагмента $-CH=CH-$ на $-CH-$ возникает карбоциклический циклопентадиенил-анион /рис.10/.

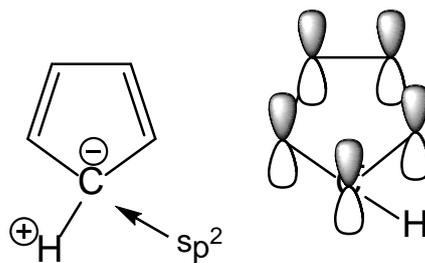
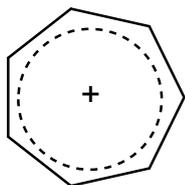


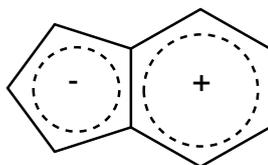
Рис. 9. Циклопентадиенил-анион

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

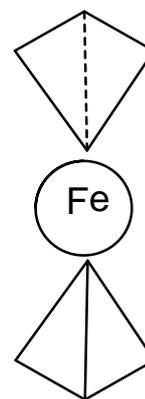
Циклопентадиенил-анион входит в состав лекарственных средств (ферроцен) и природных соединений (азулен). Азулен представляет собой конденсированную систему циклопентадиенил-аниона и циклогептатриенил-катиона (тропилий-катиона).



ТРОПИЛИЙ-КАТИОН



АЗУЛЕН



ФЕРРОЦЕН

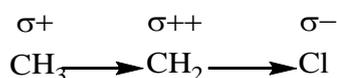
Заключение Критерии ароматичности удовлетворяют различные циклические системы: бензоидные (бензол, нафталин, антрацен, фенантрен), небензоидные (циклопентадиенил-анион, тропилий-катион, азулен), гетероциклические (пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиридин, пиримидин, пурин). Их общей чертой является высокая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

Задача 3 Какие изменения в распределении электронной плотности в углерод-углеродной двойной связи можно ожидать в кротоновом альдегиде по сравнению с этиленом?

Решение

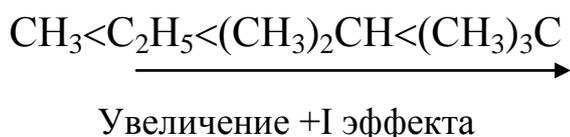
Общий подход. Взаимное влияние атомов в органических молекулах передаётся двумя путями: индуктивным и мезомерным. Связь между атомами с различной электроотрицательностью поляризована.

Электроотрицательность - это способность атома в молекуле притягивать к себе электроны. Эта поляризация распространяется по цепи с постепенным затуханием через 3-4 связи и ведёт к появлению частичных зарядов, обозначаемых буквой δ /дельта/. Такое электронное смещение получило название индуктивного. Возникающую полярность связи C-X принято качественно рассматривать в сравнении с полярностью связи C-H, условно принятой за ноль.



Заместитель Cl, притягивающий пару электронов связи сильнее, чем атом H, обладает отрицательным индуктивным эффектом (-I-эффект). Если же заместитель по сравнению с атомом H увеличивает электронную плотность в цепи, то такое индуктивное влияние оценивается как положительное и обозначается +I.

Графически I-эффект изображается стрелкой, совпадающей с положением валентного штриха, а её острие направлено в сторону более электроотрицательного атома. Только алкильные группы и отрицательно заряженные атомы (O⁻) обладают +I -эффектом табл. 4. +I-Эффект алкильных групп возрастает с увеличением числа атомов углерода и разветвленности:



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

Индуктивный эффект - это перераспределение электронной плотности вдоль σ -связей в зависимости от электроотрицательности атомов, образующих эти связи. В соединениях с кратными связями заместитель поляризует по индуктивному механизму не только σ -, но и π -связи. Индуктивный эффект носит всеобщий характер и действует всегда, когда в молекуле есть различные по электроотрицательности атомы.

Для проявления мезомерного эффекта нужны определенные условия. Мезомерный эффект иначе еще называют эффектом сопряжения. Это говорит о том, что передача взаимного влияния (эффекта) связана с наличием сопряженной системы.

Мезомерный эффект - влияние заместителя, передаваемое по сопряженной системе π -связей с перераспределением электронной плотности по цепи сопряжения.

Сопряженная система возникает, когда к sp^2 -гибризованному атому углерода в молекуле присоединен заместитель, содержащий в своем составе двойную связь (π, π -сопряжение) или имеющий p-орбиталь с неподеленной парой электронов (p, π -сопряжение). В случае π - π -сопряжения на концах сопряженной системы находятся атомы разной электроотрицательности. Поэтому π -электронное облако смещено в сторону более электроотрицательного атома, и на нем появляется частичный отрицательный заряд. Заместитель, оттягивающий электронную плотность из сопряженной системы, проявляет отрицательный мезомерный эффект, обозначаемый (-M).

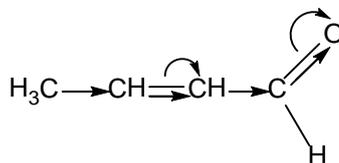
В молекуле диметилвиниламина заместитель $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ проявляет положительный мезомерный эффект (+M).

Графически перераспределение электронной плотности в системе π -связей обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие p - или π -электроны смещаются, а конец показывает атом, к которому они смещаются. В отличие от индуктивного, мезомерный эффект передается через всю систему сопряженных π -связей без затухания и оказывает большее влияние на свойства молекул. Влияние заместителя на электронную плотность молекулы определяется суммарным действием индуктивного и мезомерного эффектов.

Заместитель, повышающий электронную плотность в системе, называется электронодонорным, а понижающий - электроноакцепторным.

1 этап. Сначала оцениваем индуктивное влияние CH_3 - и $-\text{CHO}$ заместителей (табл.4) на электронную плотность двойной связи в кротоновом альдегиде $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$. Согласно общему подходу заместители с $+I$ -эффектом увеличивают электронную плотность в области кратной связи, а заместители с $-I$ -эффектом - уменьшают. Совместное индуктивное действие метильной ($+I$ -эффект) и карбонильной ($-I$ -эффект) групп вызовет поляризацию двойной связи и частичное смещение электронной плотности в сторону карбонильной группы.

2 этап. В молекуле кротонового альдегида возможно сопряжение $\text{C}=\text{C}$ связи с $\text{C}=\text{O}$ связью карбонильной группы. Возникшее сопряженное π -облако будет смещено в сторону более электроотрицательного кислорода. Это мезомерное влияние, в основном, и будет определять перераспределение электронной плотности.



Заключение. В результате суммарного индуктивного и мезомерного эффектов заместителей $-\text{CH}_3$, $-\text{CHO}$ электронная плотность $\text{C}=\text{C}$ связи в кротоновом альдегиде будет понижена в сравнении с незамещенным этиленом. Это приведет к уменьшению реакционной способности в тех реакциях, которые начинаются с атаки двойной связи электроноакцепторными реагентами например, окисления, электрофильного присоединения.

Задача 4 Охарактеризуйте взаимное влияние заместителя и ароматического кольца в толуоле, анилине и бензойной кислоте.

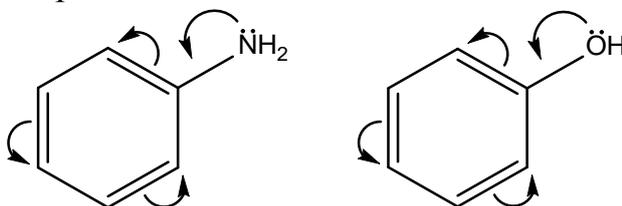
Решение.

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

зависимости от характера заместителя (электронодонорный, электроноакцепторный) электронная плотность в кольце повышается или понижается, главным образом, в о- и п- положениях. Одновременно происходят электронные изменения и в заместителе. Перераспределение электронной плотности в ароматическом кольце и заместителе является основой качественного прогнозирования реакционной способности молекул.

1 этап. Поскольку алкильные заместители обладают только +J-эффектом (табл.4), в толуоле пара электронов σ -связи метил-кольца будет смещена в сторону бензольного кольца. Смещение его связи вызывает перераспределение подвижного π -электронного облака кольца, в результате чего электронная плотность несколько повышается, в основном, в о- и п-положениях по отношению к метильной группе. Появление частичных отрицательных зарядов облегчит атаку электрофильными реагентами именно в эти положения.

2 этап. В анилине аминогруппа может взаимодействовать с ароматическим кольцом индуктивным и мезомерным путём /табл.4/. -I-эффект NH_2 -группы объясняется большей электроотрицательностью атома азота в сравнении с атомом углерода в sp^2 -состоянии /табл.3/. Следовательно, в результате индуктивного влияния электронная плотность будет оттянута в сторону аминогруппы. Мезомерное взаимодействие NH_2 -группы и бензольного кольца осуществляется путём р, π -сопряжения р-орбитали азота с π -электронным облаком бензольного кольца.

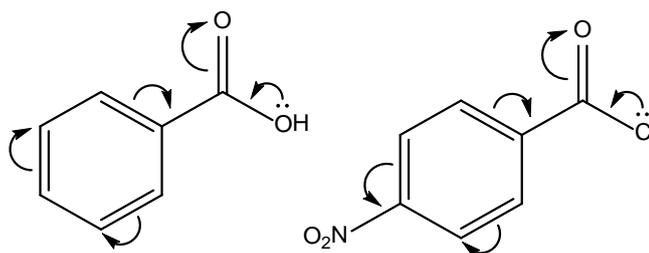


В результате сопряжения образуется единая семицентровая восьми электронная π -молекулярная орбиталь, которая по форме напоминает две ракетки для пинг-понга, расположенные над и под плоскостью σ -скелета. Аминогруппа за счет +M-эффекта подает в кольцо часть электронной плотности, которая концентрируется преимущественно в о- и п-положениях кольца относительно NH_2 -группы. Сравнив формулы 1 и 2, видим, что -J и +M-эффекты аминогруппы противоположны по направлению. Экспериментально доказано, что в анилине +M $\text{NH}_2 \gg$ -J NH_2 . Поэтому NH_2 -группы в анилине является сильным электронодонором. Эта основная особенность электронного строения анилина объясняет пониженную основность ароматических аминов в сравнении с алифатическими и более высокую реакционную способность ароматического кольца анилина в сравнении с незамещенным бензолом особенно в реакциях окисления.

Аналогичным образом взаимодействует с ароматическим кольцом гидроксильная группа в феноле. Химическим выражением преобладания +

М -ОН над -J -ОН является большая подвижность протона фенольного гидроксила /большая кислотность/ в сравнении со спиртовым и повышенная активность фенольного кольца в реакциях замещения и окисления.

3 этап. В молекуле бензойной кислоты карбоксигруппа проявляет -J и - М-эффекты и поэтому является электроноакцептором, понижающим электронную плотность бензольного кольца, особенно в о- и п-положениях. Реакционная способность бензольного кольца, связанного с любым электроноакцептором, будет понижена в реакциях электрофильного замещения в сравнении с незамещенным бензолом. Поэтому электроноакцепторы еще называют дезактиваторами.



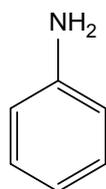
Заключение. Электронодонорные заместители (-CH₃, -NH₂, и др.) повышают электронную плотность ароматического кольца, увеличивая его реакционную способность в тех реакциях, где атака осуществляется электрофильными реагентами. Электроноакцепторы (-SO₃H, -COOH и др.) снижают электронную плотность бензольного кольца и тем самым дезактивируют его, уменьшая реакционную способность.

Задачи для самоконтроля.

1. Определите состояние гибридизации атомов углерода в молекулах следующих соединений: 1-пентен-3-ин, пентадиен-2,3, нафталин, пиррол, фуран, пиридин.
2. Сравните распределение электронной плотности в молекуле гепта-диен-2,4-овой кислоты и бутадиена-1,3.
3. Ретиналь, принимающий участие в процессе зрения, содержит сопряженную систему с открытой цепью. Обозначьте сопряженную цепь и укажите вид и знак электронных эффектов альдегидной группы.

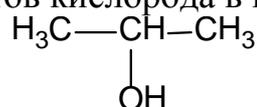
Тесты для самоподготовки:

1. Укажите вид и знак электронных эффектов атома азота в молекуле анилина:



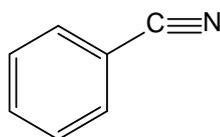
- A. -I
- B. +I; +M
- C. -I; -M
- D. +I
- E. -I; +M

2. Укажите вид и знак эффектов кислорода в пропанол-2



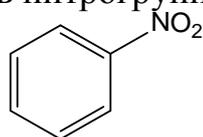
- A. -I
- B. +I
- C. -M
- D. +M
- E. -I; +M

3. Укажите вид и знак эффектов цианогруппы в бензонитриле:



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

4. Укажите вид и знак эффектов нитрогруппы в нитробензоле:



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

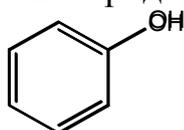
5. Укажите вид и знак эффектов кислорода в молекуле спирта



- A. +I

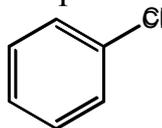
- B. -I
- C. +M
- D. -M
- E. -I; +M

6. Укажите вид и знак эффектов кислорода в молекуле фенола



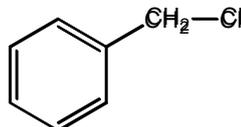
- A. -I
- B. +I; +M
- C. -I; +M
- D. +I
- E. -I; -M

7. Укажите вид и знак эффектов хлора в молекуле хлорбензола



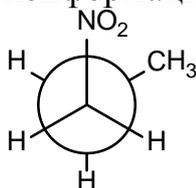
- A. +M
- B. -M
- C. -I; +M
- D. -I; +M
- E. +I; +M

8. Укажите вид и знак эффектов галогена в молекуле бензилхлорида:



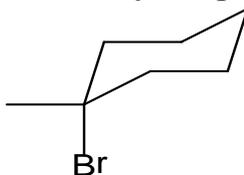
- A. +I
- B. -I
- C. -I; +M
- D. +I; +M
- E. +M

9. Укажите правильное название конформации 1-нитропропана



- A. заслоненная
- B. Гаусс-конформация
- C. Ванна
- D. Анти-конформация
- E. Кресло

10. Укажите размещение брома в молекуле бромциклогексана



- A. Экваториальное
- B. Центральное
- C. Параллельное
- D. Боковое
- E. Аксиальное

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с.31-43
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С.34-42.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с. 29-49.

ЗАНЯТИЕ 3

Тема: Исследование реакционной способности углеводородов. Реакции радикального замещения (S_R) в алканах и электрофильного присоединения (A_E) в алкенах

Мотивация темы: Ациклические и циклические углеводороды широко распространены в природе: входят в состав природного газа, нефти твердых горючих ископаемых. Они лежат в основе всех классов биологически активных веществ, находят широкое применение в органическом синтезе и медицине (кверцит, инозит, стрептидин и т.д.).

Цель: Сформировать умение прогнозировать способность основных групп углеводородов к гомолитическому или гетеролитическому превращению во взаимосвязи с электронным строением атома углерода и электронными эффектами заместителей или гетероатомов, введенных в ароматическое ядро.

Конкретные цели:	Исходный уровень знаний:
Уметь:	
1. На основе электронного строения и типа химических связей углерода прогнозировать способность углеводорода вступать в реакции радикального замещения, электрофильного присоединения	1. Определить Sp -; Sp_2 -; Sp_3 - типы гибридизации атома углерода.
2. Писать и объяснять механизмы реакции радикального и электрофильного присоединения.	2.Объяснить электронное строение σ и π - связей, сопряженных открытых и замкнутых систем.
3. Применять теоретические знания в решении ситуационных и проблемных задач.	3.Определять направление реакций в ненасыщенных углеводородах с учетом влияния заместителей.
4. Проводить и интерпретировать качественные и характерные реакции углеводородов.	4.Проводить некоторые качественные реакции на алкены.

Структура занятия

1. Организационная часть 1 мин
2. Контроль исходного уровня знаний 3 мин
3. Практическая часть: "Зависимость химических свойств от электронного строения и типа химических связей атома углерода"
 - 3.1 Структурный анализ алканов, алкенов, алкинов
 - 3.2 Прогнозирование их химических свойств 25 мин

3.3	Решение ситуационных и проблемных задач по взаимопревращению углеводов	20 мин
4.	Коррекция занятия	5 мин
5.	Лабораторная работа и контроль её выполнения	20 мин
6.	Контроль конечного уровня знаний студентов	10 мин
7.	Подведение итогов, достижения учебных целей и выдача заданий к следующему занятию	6 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Номенклатура насыщенных ациклических и циклических углеводов. Реакция S_R	Напишите формулы следующих насыщенных углеводов: пропан, 2-метилпентан, изобутан, циклопропан, метилциклогексан. Опишите механизм реакции хлорирования метана, пропана.
2.	Номенклатура ненасыщенных ациклических углеводов.	Напишите формулы следующих ненасыщенных углеводов и назовите их по международной номенклатуре: этилен, бутадиен, 2-метилпропен, ацетилен, циклогексен.
3.	Способы получения ненасыщенных углеводов.	Напишите схемы реакций получения бутена-1, пропена дегидратацией предельных спиртов, отщеплением галогеноводорода от соответствующих галогенопроизводных; ацетилена из карбида кальция, пиролизом метана.
4.	Химические свойства алкенов. Реакция A_E .	Напишите реакции галогенирования (хлорирования), гидрогалогенирования (гидробромирования), гидратации в кислой среде; реакции с серной кислотой и этилена, пропена, 2-метилпропена, бутена-1, бутена-2. Назовите продукты реакций. Каков механизм этих реакций? Дайте обоснование правилу Марковникова на примере гидратации и гидрогалогенирования пропена и 2-метилпропена. Напишите реакции галогенирования, гидрогалогенирования и гидрирования бутадиена-1,3.
5.	Реакция гидрирования	Напишите реакции каталитического гидрирования этилена, пропена, 2-метилпропена.
6.	Реакции окисления	Напишите реакции окисления перманганатом калия (реакция Вагнера) этилена, пропена. Какое практическое значение имеет эта реакция?

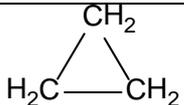
7	Реакции полимеризации	Напишите реакции полимеризации этилена, пропена, хлорэтена (винилхлорида), бутадиена-1,3, а также реакцию тримеризации ацетилена.
8	Химические свойства алкинов	Напишите реакции галогенирования, гидрогалогенирования и гидратации ацетилена. Сравните реакционную способность алкинов и алкенов в реакциях А _Е . Напишите реакции ацетилена и пропина с хлоридом меди (I) в аммиачном растворе. Какое практическое значение имеет эта реакция?
9	Лабораторная работа	Выполнение опытов: 1) получение метана из ацетата натрия 2) получение и свойства этилена 3) получение ацетилена и его свойства

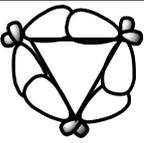
Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача 1 Чем обусловлены различия в условиях и механизмах реакций взаимодействия пропана, циклопропана, циклогексана и бензола с одним и тем же реагентом – бромом?

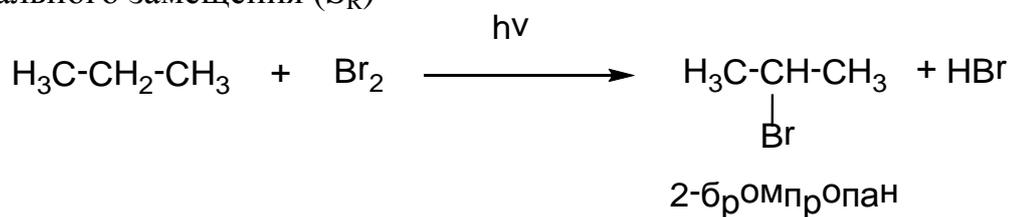
Решение

Общий подход. Реакционная способность органических соединений существенно связана с электронным строением атома углерода и его химических связей в тех фрагментах молекулы, которые вступают в химическую реакцию

Пропан, C ₃ H ₈ (алканы) CH ₃ -CH ₂ -CH ₃ бытовой газ	 Циклопропан, C ₃ H ₆ (циклоалканы) обладает наркотическим действием, применяется в хирургической практике
Все атомы углерода находятся в sp ³ гибридизованном состоянии.	
σ-связи С-С и С-Н образуются за счет осевого перекрывания sp ³ – орбиталей углеродных атомов между собой или с s-орбиталью атома водорода соответственно  С С С Н Эти связи неполярные, т.к. образуются между одинаковыми (С-С), либо мало отличающимися (С-Н)	σ-связи в циклопропане отличаются расположением области максимального перекрывания атомных орбиталей углерода не на прямой, соединяющей ядра атомов, а с внешней стороны "треугольника":

<p>по электроотрицательности элементами. Для таких связей в химических реакциях характерен гомолитический разрыв, что ведет к образованию радикалов и протеканию реакций по радикальному механизму</p>	 <p>--- "банановые связи"</p> <p>Такие связи по характеру расположения максимальной электронной плотности подобны π-связям. С этим связана способность циклопропана вступать в реакции присоединения с разрывом цикла.</p>
<p>Циклогексен, C_6H_{10}</p>  <p>Циклоалкены</p> <p>Входит в состав многих природных соединений (терпены, стероиды, каротиноиды, антибиотики группы тетрациклинов).</p> <p>Цикл неплоский. Двойная связь так же, как и в алкенах, является локализованной двухцентральной π-электронной системой. В такой системе атомы углерода 1-2 находятся в состоянии sp^2-гибридизации, и максимальная электронная плотность π-связи расположена вне прямой, соединяющей ядра атомов. Это приводит к легкой атаке электрофильными реагентами и гетеролитическому разрыву π-связи. Для соединений, содержащих π-связи (алкены и циклоалкены), характерны реакции присоединения.</p>	<p>Бензол, C_6H_6</p>  <p>Арены</p> <p>Родоначалник всех ароматических углеводородов. Входит в состав многих лекарственных препаратов. Обладает ароматическим характером. σ-Скелет имеет плоское строение, а негибридизованные p_z-орбитали всех атомов углерода перекрываются, образуя единое, π-электронное облако, полностью делокализованное. Энергия сопряжения (делокализации) 150,5 кДж/моль. Такое строение объясняет большую устойчивость бензольного ядра и склонность к реакциям замещения, а не присоединения.</p>
<p>Таким образом, все рассмотренные соединения различны по электронному строению и нужно ожидать их различное поведение в реакции с бромом.</p>	

1 Этап. Бромирование пропана. Для пропана, как для соединения с практически неполярными С-Н связями, будет характерен гомолитический разрыв, и взаимодействие с бромом будет происходить по механизму радикального замещения (S_R)

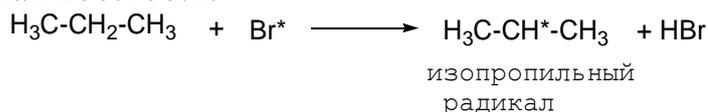


Эта реакция протекает по стадиям.

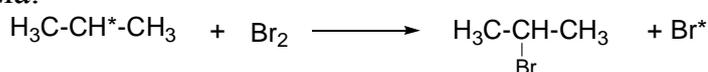
1) **Инициирование реакции.** Для активации реакции требуется энергия, источником которой является УФ-облучение ($h\nu$), под действием



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



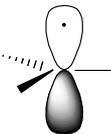
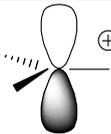
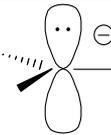
Образовавшийся изопротильный радикал является высокоактивной промежуточной частицей и вступает в дальнейшее взаимодействие с молекулой брома:



Фрагмент молекулы или остаток молекулы с неспаренным электроном называется **свободным радикалом** (например, метил CH_3^* , этил C_2H_5^* , Br^*)

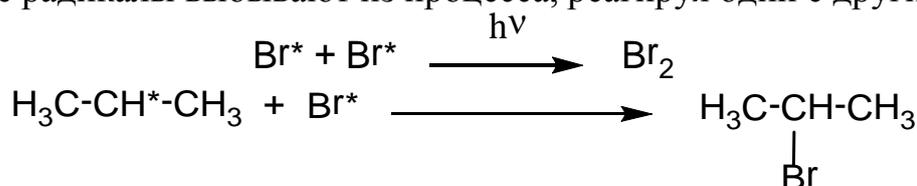
Электронное строение свободных радикалов приведено в таблице 5.

Таблица 5

Свободный радикал	$\begin{array}{c} \cdot \\ \text{RCH}_2 \\ \uparrow \\ \text{sp}^2 \end{array}$		На p_z – АО 1 электрон
Карбокатион	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{RCH}_2 \\ \uparrow \\ \text{sp}^2 \end{array}$		На p_z – АО нет электронов
Карбанион	$\begin{array}{c} \ominus \\ \text{RCH}_2 \\ \uparrow \\ \text{sp}^2 \end{array}$		На p_z – АО 2 электрона

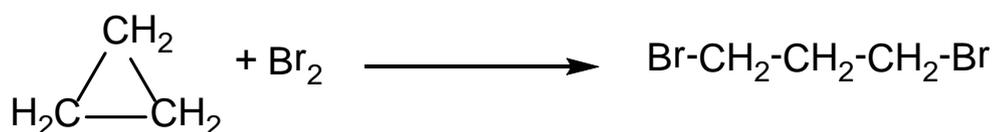
На каждой стадии роста цепи образуется продукт реакции и свободный радикал, который атакует новые молекулы реагентов, и т.о., реакция продолжается. Такого типа процессы носят названия цепных реакций.

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



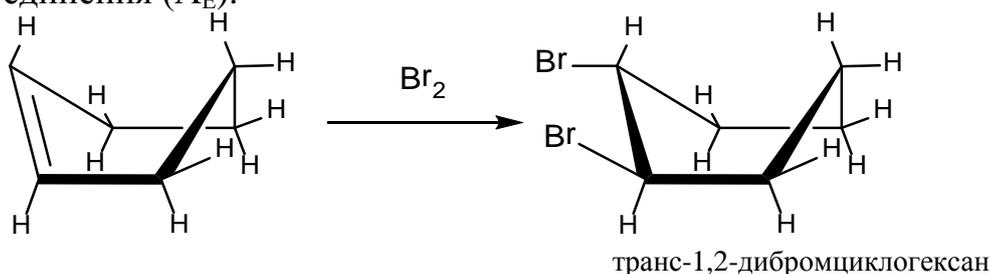
2 этап. Бромирование циклопропана.

Циклопропан легко взаимодействует с бромом без нагревания и катализатора.



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

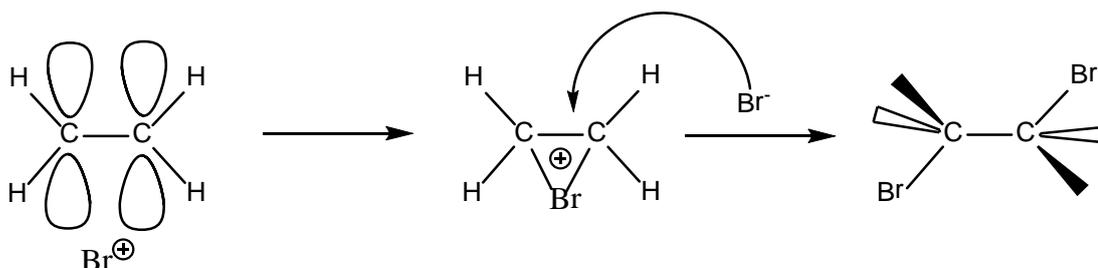
3 этап. Бромирование циклогексена. Циклогексен, как и алкены, вступает в реакцию с бромом по механизму электрофильного присоединения (A_E).



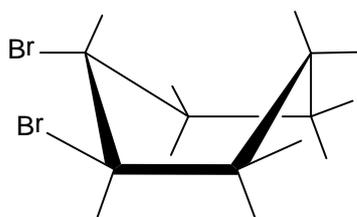
Это стадийный ионный процесс под влиянием π -электронной плотности двойной связи, а также под действием полярного растворителя, например, воды (бромная вода), происходит поляризация нейтральной молекулы брома, которая становится способной выступать в роли электрофильного реагента:



Любая частица, способная взаимодействовать с электронной парой, называется электрофильной (например H^+ , Br^+). Электрофильная частица брома образует с π -электронной плотностью двойной связи так называемый **π -комплекс**, который еще не является химическим соединением. Положительно заряженный бром (Br^+) образует связь одновременно с двумя атомами углерода. В результате возникает мостиковый **бромониевый ион**, который далее подвергается атаке анионом брома со стороны, противоположной расположению мостиковой группы, что приводит к образованию продукта транс-присоединения:

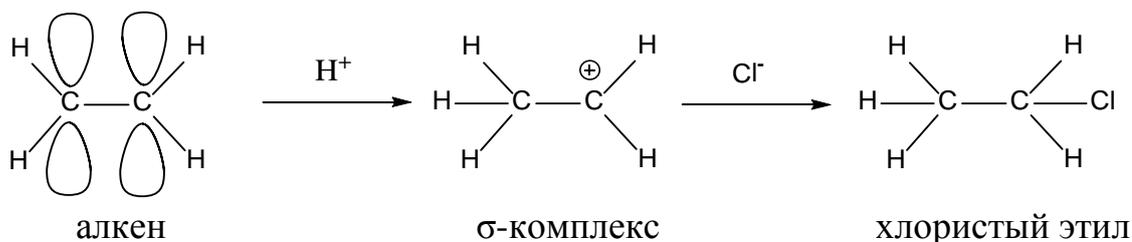


Как видно, в реакциях для реакций алкенов и циклоалкенов характерна пространственная направленность.



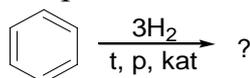
В результате бромирования циклогексана образуется транс -1,2-дибромциклогексан, который существует в конформации кресла с экваториальным расположением заместителей. Реакция с бромом является качественной на двойную связь (обесцвечивание бромной воды).

В дополнение можно отметить, что в тех реакциях, где двойная связь атакуется не бромом Br^+ , а протоном H^+ (например, при гидратации алкенов), мостиковый ион не может образоваться из-за малого размера электрофильной частицы. В этом случае протон образует σ -связь только с одним из углеродных атомов и возникает σ -комплекс, являющийся карбокатионом, который затем стабилизируется каким-либо анионом. Электронное строение карбокатиона приведено ниже:



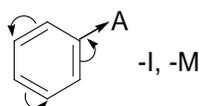
Тесты для самоподготовки

1. Какое соединение образуется при полном гидрировании бензола?



- A. B. C. D.
- E. $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

2. Как влияет наличие акцепторных заместителей в бензольном кольце на реакции (S_E):

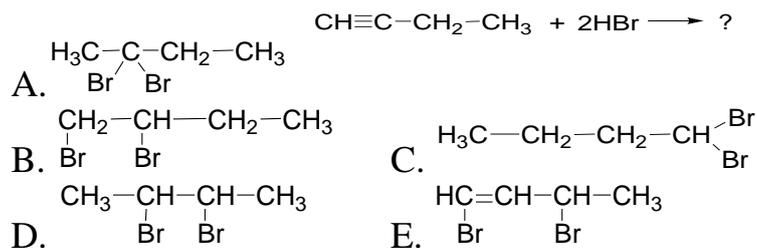


- A. Замедляют, м-ориентанты
 B. Ускоряют, о,п- ориентанты
 C. Оказывают слабое влияние
 D. Ускоряют, м-ориентанты
 E. Замедляют, о,п- ориентанты

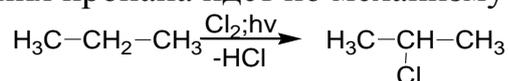
3. В котором из веществ атом углерода находится в sp^2 -гибридизации?

- A. $H_2C=CH-CH_2CH_3$
 B. $HC\equiv C-C\equiv CH$
 C. $H_3C-C\equiv C-CH_3$
 D. $H_3C-CH_2-CH_2-CH_3$
 E. $\begin{matrix} H_2C & - & CH_2 \\ | & & | \\ H_2C & - & CH_2 \end{matrix}$

4. Укажите продукт реакции 2 моля HBr с 1 моль бутина-1:



5. Реакция хлорирования пропана идет по механизму:



- A. S_R
 B. S_E
 C. A_E
 D. S_N
 E. E

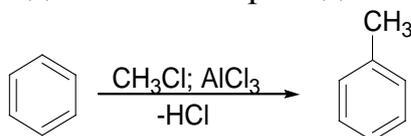
6. Общая формула для алканов:

- A. C_nH_{2n+2}
 B. C_nH_{2n}
 C. C_nH_{2n-2}
 D. C_nH_{2n}
 E. C_nH_{2n+1}

7. Гидратация какого соединения по Кучерову приводит к этанолу?

- A. $HC\equiv CH$
 B. $H_3C-C\equiv CH$
 C. $H_3C-C\equiv C-CH_3$
 D. $H_3C-CH_2-C\equiv CH$
 E. $H_3C-CH_2-CH_2-C\equiv CH$

8. Реакция алкилирования для бензола проходит по механизму:



- A. S_R
- B. S_E
- C. A_E
- D. S_N
- E. E

9. В каком соединении есть наличие сопряжения?

- A. H₂C=CH-CH=CH-CH₃
- B. H₂C=C=CH₂
- C. H₃C-CH=CH-CH₂-CH=CH₂
- D. H₃C-CH=C=CH-CH₃
- E. H₂C=CH-CH₂-CH=CH₂

10. Для какого из веществ в реакциях A_E возможно образование продуктов 1,2- и 1,4-присоединения?

- A. H₂C=CH-CH=CH₂
- B. H₂C=CH-CH₂-CH=CH₂
- C. H₃C-CH=CH-CH₂-CH=CH₂
- D. H₂C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂
- E. H₂C=C=CH₂

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с. 72-74.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С. 66, 79, 80, 136
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 45-49, 117-146

ЗАНЯТИЕ 4

Тема: Исследование реакционной способности ароматических углеводородов. Реакции S_E .

Мотивация темы: Ненасыщенные ациклические углеводороды характеризуются высокой реакционной способностью и часто используются в качестве исходных продуктов для получения веществ, применяемых в технике, медицине, фармации. Алкены и алкадиены являются мономерами, занимающими видное место в химии высокомолекулярных соединений, широко применяемых как основа для различных лекарственных форм, упаковочный материал, предметы санитарии и гигиены, хирургический материал и т.д.

Цель: Сформировать знания о химическом поведении непредельных алифатических углеводородов во взаимосвязи с электронным строением атома углерода и его химических связей.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить и интерпретировать характерные и качественные реакции алкенов, алкадиенов, алкинов. 2. Иллюстрировать примерами взаимосвязь "структура – химические свойства" непредельных ациклических углеводородов. 3. Решать проблемные задачи по химическому взаимопревращению классов органических соединений.	1. Объяснять sp - и sp^2 -гибридные состояния атома углерода. 2. Объяснять строение π -связи. 3. Применять понятие сопряжения при классификации сопряженных систем. 4. Объяснять электронные эффекты заместителей.

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Проверка исходного уровня знаний студентов | 10 мин. |
| 3. Практическая часть "Реакции электрофильного замещения в аренах" | |
| 3.1. Ароматичность бензола, нафталина, фенантрена | 15 мин. |
| 3.2. Реакции электрофильного замещения в аренах | 15 мин. |
| 3.3. Реакции восстановления, окисления аренов | 10 мин. |
| 3.4. Решение ситуационных задач | 40 мин. |
| 4. Коррекция занятия | 3 мин. |
| 5. Лабораторная работа | 25 мин. |
| 6. Контроль конечного уровня усвоения темы | 20 мин. |

7. Оформление протокола занятия 25 мин.
 8. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей 15 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Строение и номенклатура ароматических углеводородов	Напишите формулы бензола, нафталина, изопропилбензола, трифенилметана, бензойной кислоты, фенола.
2.	Способы получения аренов	Написать схемы реакций получения бензола тримеризацией ацетилена, этилбензола по Фриделю-Крафтсу, толуола дегидрированием метилциклогексана.
3.	Реакции электрофильного замещения (S_E) в аренах.	Напишите реакции галогенирования бензола, фенола, сульфирование фенола, нитрование бензойной кислоты. Опишите механизм реакций. Сравните реакционную способность фенола, толуола, анилина, бензойной кислоты с бензолом в реакциях электрофильного замещения.
4	Ориентирующее действие заместителей в реакциях S_E	Обоснуйте направленность реакций S_E при наличии донорных или акцепторных групп в ароматическом кольце.
5	Реакции окисления ароматических углеводородов	Напишите схемы реакции окисления толуола р-ром $KMnO_4$, бензола кислородом. Объясните отношение этих соединений к окислению.
6	Реакции восстановления аренов	Изобразите схему каталитического восстановления водородом бензола, этилбензола.
7	Лабораторная работа	1. Получение бензола из бензоата натрия 2. Отношение бензола к окислению 3. Окисление боковых цепей гомологов бензола р-ром $KMnO_4$

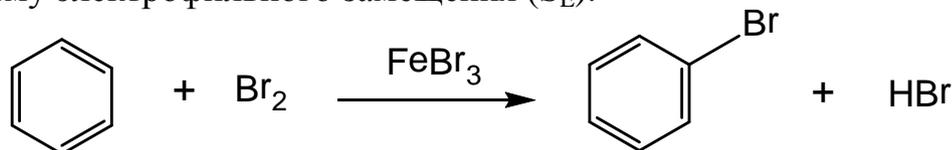
Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача 1 Объяснить условия протекания реакции электрофильного замещения в ароматических углеводородах.

Решение

Общий подход. Реакционная способность ароматических соединений существенно связана с электронным строением атома углерода и его химических связей в тех фрагментах молекулы, которые вступают в химическую реакцию

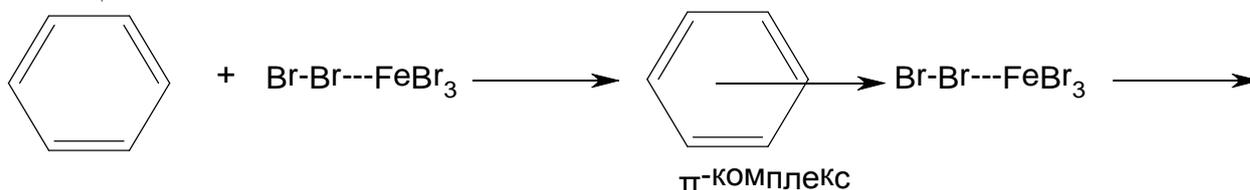
1 этап. Бромирование бензола. Бензол взаимодействует с бромом по механизму электрофильного замещения (S_E).

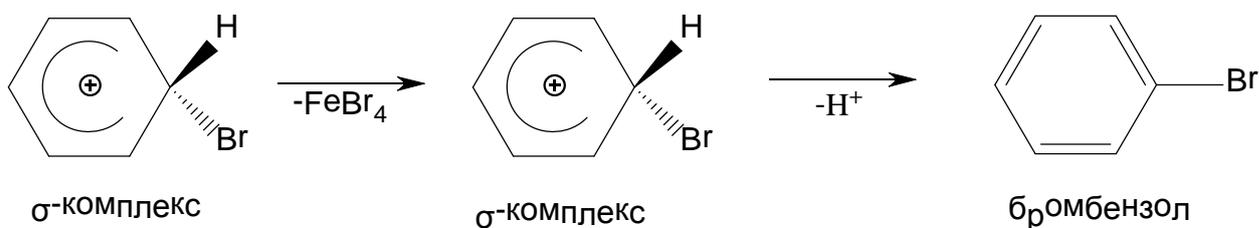


Реакция протекает только в присутствии катализаторов, чаще всего кислот Льюиса ($FeBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3). Роль катализатора состоит в поляризации молекулы брома (усиление электрофильности реагента): $Br^+ \cdots Br^- \cdots FeBr_3$. Это необходимо в связи с тем, что молекула бензола, являясь сопряженной системой, в отличие от алкенов, обладает высокой энергией стабилизации.

Вначале образуется π -комплекс, который не является химическим соединением, в котором электрофил одновременно взаимодействует со всем π -электронным облаком бензольного кольца. π -комплекс медленно переходит в σ -комплекс. При этом электрофил "вытягивает" два электрона для образования σ -связи с одним из углеродных атомов. Этот атом углерода переходит из sp^2 - в sp^3 -гибризованное состояние. Это означает, что вступивший заместитель бром и атом водорода не лежат в плоскости цикла. В σ -комплексе 4 π -электрона в делокализованном состоянии распределены между 5 углеродными атомами (чем обусловлен общий положительный заряд).

Образовавшийся σ -комплекс является невыгодной структурой из-за нарушения ароматичности кольца. Поэтому он стремится к восстановлению ароматичности, что достигается путем выброса протона. Два электрона, участвующие в образовании связи с протоном вместе с 4 делокализованными π -электронами кольца, дают ароматическую структуру замещенного бензола.





Задача 2 Проведите сульфирование бензола, анилина, бензойной кислоты, пиррола, пиридина. Оцените реакционную способность этих соединений в реакциях электрофильного замещения (S_E).

Решение.

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

Под влиянием *электронодонорных заместителей* возрастает электронная плотность кольца в целом с наибольшим ее сосредоточением в орто- и пара-положениях. Именно в эти положения и вступают новые заместители. Таким образом, электронодонорные заместители являются активаторами и орто-, и пара-положений (так называемые заместители 1 рода: $-CH_3$, $-OH$, NH_2 -группы). *Электроноакцепторные заместители* понижают электронную плотность в кольце, особенно в о- и п-положениях, и являются дезактиваторами. Вновь входящие заместители направляются в мета-положение (заместители 2 рода: $-CHO$, $-COOH$, $-SO_3H$ группы).

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



пиррол

пиридин

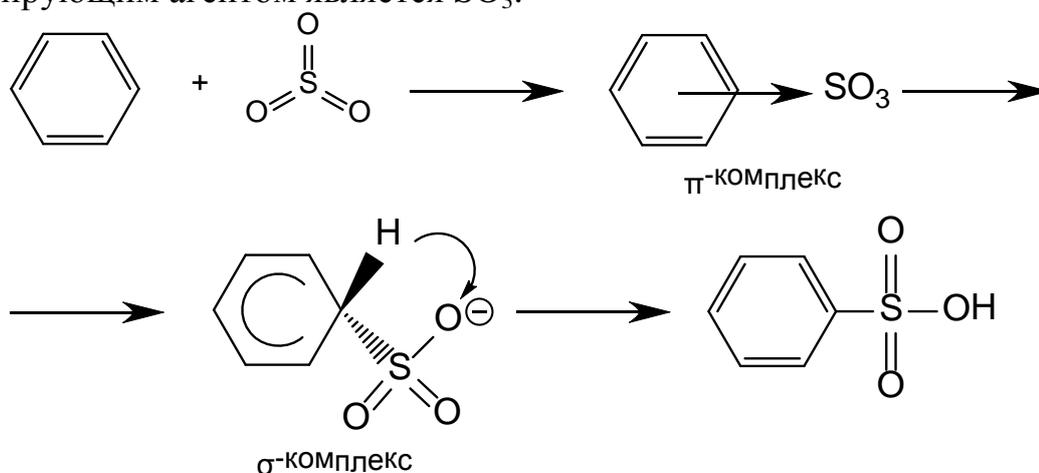
Пиридин является π -недостаточной системой. Вследствие большей электроотрицательности азота в нем нет той выравненности электронной плотности, которая имеется в бензоле. Общая электронная плотность кольца понижена, реакции S_E затруднены и протекают в β -положения

Разделим перечисленные задачи соединения на две группы:

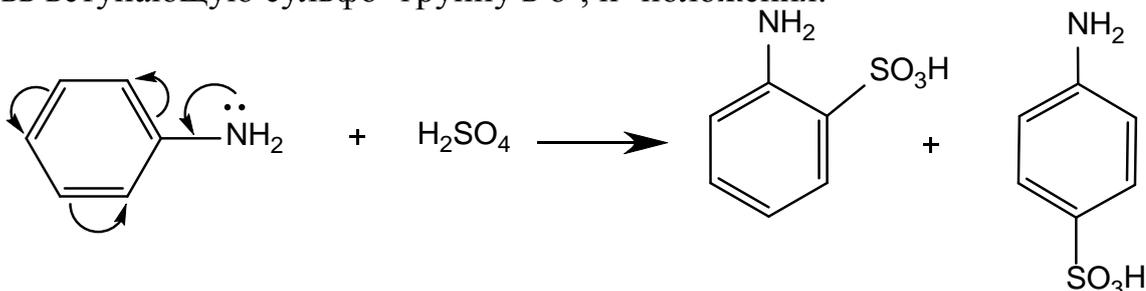
1. Бензол и его производные: анилин, бензойная к-та
2. Гетероциклические соединения: пиррол, пиридин.

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

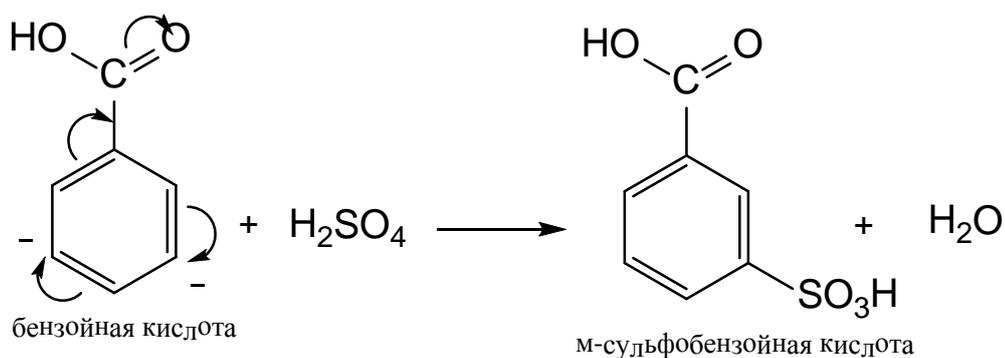
Бензол сульфируют конц. серной к-той или олеумом. Сульфирующим агентом является SO_3 :



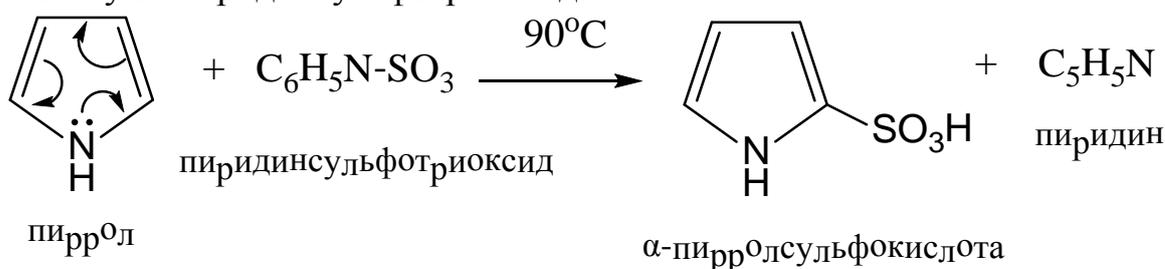
Электронодонорная аминогруппа в анилине облегчает реакцию сульфирования по сравнению с бензолом. Сульфирование анилина проводится разбавленной серной кислотой. Аминогруппа ориентирует вновь вступающую сульфо- группу в o -, p - положения.



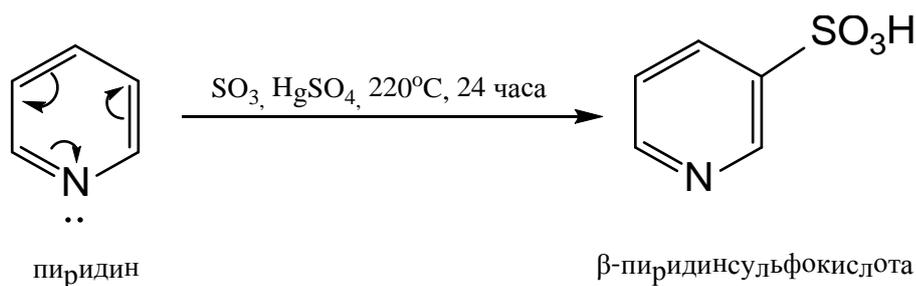
Электроноакцепторная карбоксильная группа бензойной кислоты, затрудняющая реакцию сульфирования по сравнению с бензолом и ориентирует сульфогруппу в мета положение:



2 этап. Пиррол очень активен в реакциях электрофильного замещения. Однако, в связи с ярко выраженной ацидофобностью («боязнью кислоты») пиррола, его нельзя сульфировать серной кислотой. В кислой среде происходит присоединение протона к паре электронов азота, вследствие чего нарушается ароматический секстет электронов, теряются ароматические свойства, и пиррол, как диеновая система, вступает в реакцию полимеризации (осмоление пиррола). Сульфирование пиррола проводят в мягких условиях. В качестве сульфорирующего средства используют пиридинсульфотриоксид.



Пиридин вследствие дезактивирующего влияния атома азота сульфорируется в жестких условиях: олеум в присутствии катализатора (сернокислая ртуть) при сильном нагревании.



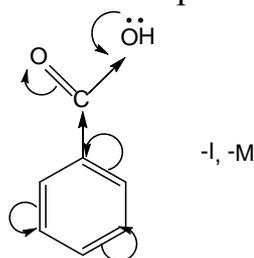
β -Пиридинсульфоокислота является аналогом никотиновой кислоты, лежащей в основе строения витамина PP, но оказывает на организм противоположное действие:



Закключение. Заместитель с +M-эффектом (NH₂-группа) проявляет активирующее, а заместитель с -M-эффектом (COOH- группа) – дезактивирующее действие, в связи с чем анилин легко сульфуруется в отличие от бензойной кислоты. Вследствие активирующего влияния «пиррольного атома азота» реакция сульфирования пиррола протекает в исключительно мягких условиях, а пиридин сульфуруется с трудом из-за дезактивирующего действия «пиридинового атома азота в его цикле»

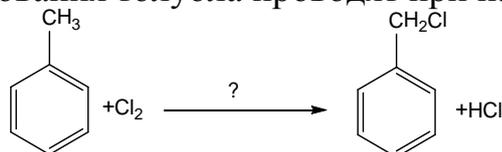
Тесты для самоподготовки:

1. Как влияет карбоксигруппа в бензойной кислоте и в какое положение направляет последующие заместители в реакции S_E?



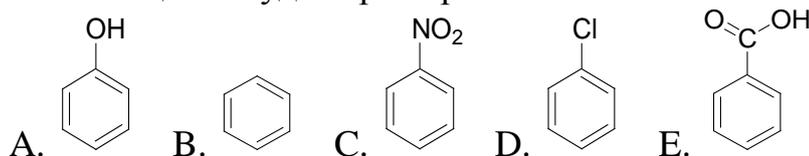
- A. Замедляет, м-ориентант
- B. Ускоряет, о,п- ориентант
- C. Оказывает слабое влияние
- D. Ускоряет, м-ориентант
- E. Замедляет, о,п- ориентант

2. Реакцию галогенирования толуола проводят при наличии:

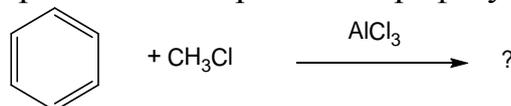


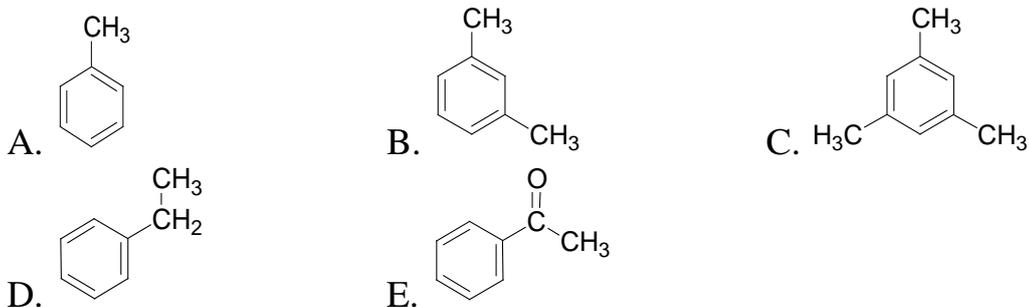
- A. $h\nu$
- B. AlCl₃
- C. конц. H₂SO₄
- D. разв. H₂SO₄
- E. CN⁻

3. Какое из веществ будет бромироваться с наибольшей скоростью?

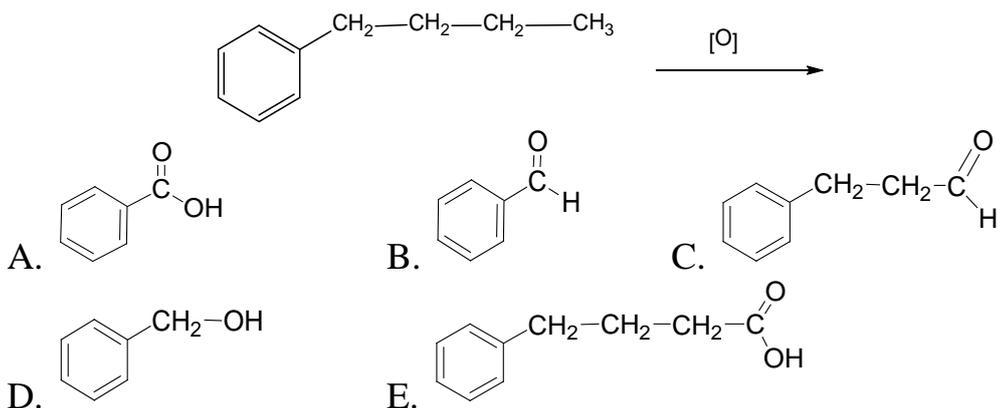


4. В результате алкилирования по Фриделю-Крафтсу образуется:

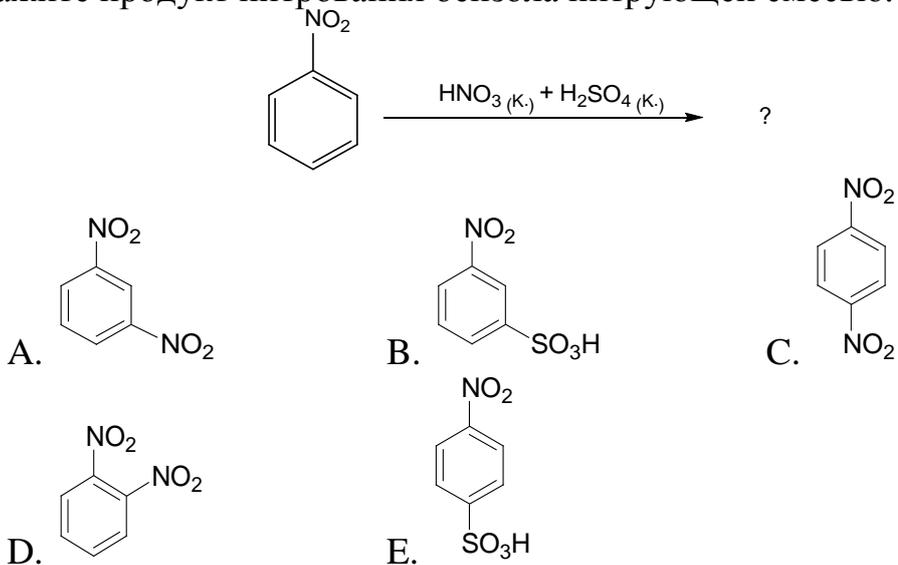




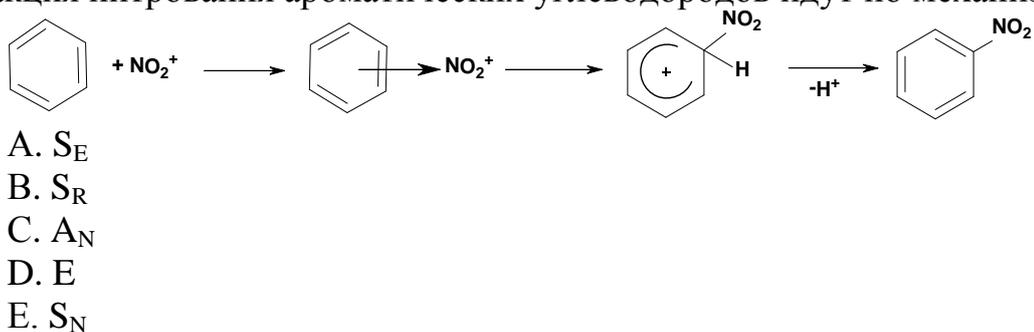
5. Конечным продуктом окисления алкилбензолов является:



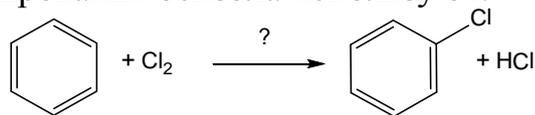
6. Укажите продукт нитрования бензола нитрующей смесью.



7. Реакция нитрования ароматических углеводородов идет по механизму:

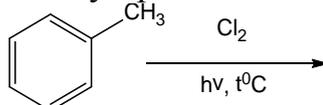


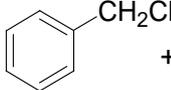
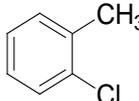
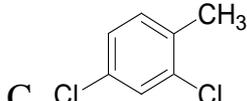
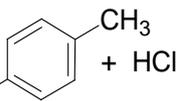
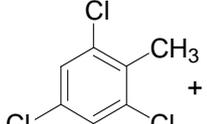
8. В реакции галогенирования бензола используют:



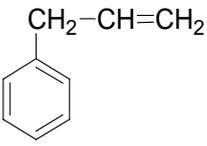
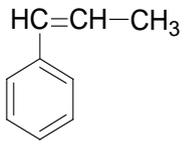
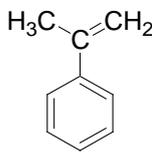
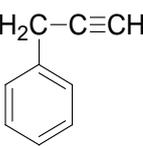
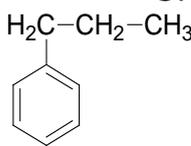
- A. FeCl_3
- B. к. H_2SO_4
- C. $h\nu$
- D. NaOH (сп. р-н)
- E. CN^-

9. Хлорирование толуола на свету приводит к:



- A.  + HCl
- B.  + HCl
- C.  + HCl
- D.  + HCl
- E.  + HCl

10. Выберите формулу 3-фенилпропена:

- A. 
- B. 
- C. 
- D. 
- E. 

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С. 68-81
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с. 134-146

ЗАНЯТИЕ 5

Тема: Практические навыки и решение ситуационных задач: «Реакционная способность углеводов».

Мотивация темы: Знание номенклатуры органических соединений, их конформационных и конфигурационных особенностей, взаимного влияние атомов в молекулах – является определяющим при прогнозировании физико-химических свойств, реакционной способности того или иного класса органических веществ, способствует глубокому пониманию механизмов радикальных, электрофильных реакций, протекающих *in vivo*, *in vitro*, а также формированию представлений о фармакотерапевтических свойствах лекарственных препаратов.

Цель: Закрепление и творческое развитие знаний о закономерностях в химическом поведении основных классов органических соединений во взаимосвязи с их химическим строением.

Конкретные цели:	Исходный уровень знаний:
Уметь:	
1. Определять характерные свойства реакционных центров соединения на основе химического строения молекулы.	1. Объяснять электронное строение и тип химической связи углеродного атома.
2. Творчески применять теоретические знания в процессе решения ситуационных задач.	2. Классифицировать углеводороды и определять тип химических реакций.
3. Давать объяснение взаимосвязи строения и свойств молекул биоорганических соединений.	3. Писать механизмы реакций радикального, электрофильного замещения, электрофильного присоединения.
	4. Писать характерные и качественные реакции на основные классы органических соединений.

Структура занятия:

1. Организационная часть	3 мин.
2. Контрольная работа	40 мин.
3. Решение проблемных и ситуационных задач	30 мин.
4. Анализ типичных ошибок студентов и выдача задания к следующему занятию	17 мин.

Вопросы для самоподготовки:

1. Дайте определение понятию «конформеры». Изобразите в проекции Ньюмена заслоненную и заторможенную конформации этана, хлористого этила, этанола, и сравните их энергетическое состояние. Изобразите возможные конформации открытой шестиугольной цепи. Чем обусловлено стремление к образованию пяти- и шестичленных циклов?

2. Изобразите циклогексан, метилциклогексан, 1,4-дихлорциклогексан в конформации «кресла». Укажите аксиальные и экваториальные связи.

3. Какой вид стереоизомерии характерен для алкенов и циклоалканов? Дайте определение понятию диастереомеров. Напишите цис- и транс-изомеры для этилендикарбоновой и циклогександикарбоновой-1,4 кислот.

4. Приведите электронное строение C-C- связи в алканах. Какой тип реакции по направлению и механизму характерен для алканов. Приведите схему гомолитического (радикального) и гетеролитического (ионного) разрыва ковалентной связи. Укажите электронное строение активной промежуточной частицы - метильного радикала.

5. Что такое радикальные цепные реакции? Напишите реакции галогенирования (бромирования) пропана, циклогексана и опишите механизм (S_R).

6. Приведите электронное строение этилена и бутадиена-1,3. Какие реакции по направлению и механизму характерны для алкенов? Какие реагенты называются электрофильными? Напишите реакцию электрофильного присоединения (A_E) галогенов, галогеноводородов и воды (с кислотным катализатором) к этилену, пропилену, бутену-2, бутадиену-1,3. Опишите механизм.

7. Дайте определение понятию «сопряжение» и укажите особенность реакции A_E в сопряженных диенах. Может ли продукт реакции гидрирования бутадиена-1,3 существовать в виде цис-, транс-изомеров?

8. Объясните влияние заместителей на реакционную способность двойной связи в реакциях A_E . Объясните правило Марковникова.

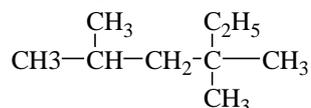
9. Напишите реакцию бромирования циклопропана. Укажите особенности ее протекания, связанные с электронным строением.

10. Приведите электронное строение бензола. Дайте определения понятиям «энергия сопряжения» (стабилизации) и «ароматичность». Приведите критерии ароматичности (правило Хюккеля). Объясните, почему гетероциклические (пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиридин, пиримидин, пурин) соединения обладают ароматическим характером. Сравните энергии систем с открытой и замкнутой цепью сопряжения на примере гептатриена- 1,3,5 и бензола.

11. Охарактеризуйте отношение к окислению перманганатом калия алканов, алкенов и аренов. Напишите эту реакцию для пропилена. Почему она используется как качественная

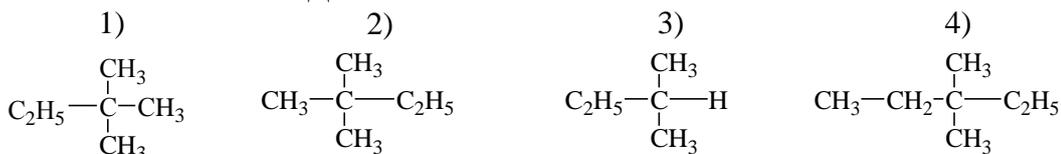
Тесты для подготовки к контрольной работе:

1. АЛКАН С ДАННОЙ СТРУКТУРНОЙ ФОРМУЛОЙ ПО ПРАВИЛАМ ИУРАС НАЗЫВАЕТСЯ:



- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1) 2,4-диметил-4-этилпентан | 4) 3,3,5-триметилгексан |
| 2) 2,4,4-триметилгексан | 5) диметилэтилизобутилметан |
| 3) 2,4 – диметил-4-этилпентан | |

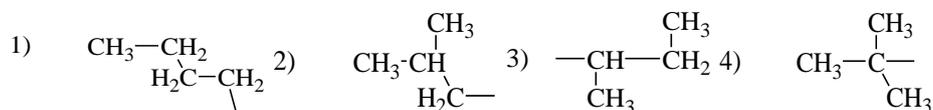
2. УКАЖИТЕ ФОРМУЛУ ДИМЕТИЛЭТИЛМЕТАНА



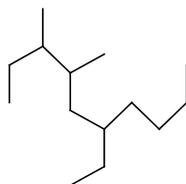
3. НАЗОВИТЕ ИЗОМЕР 2,2,3-ТРИМЕТИЛГЕКСАНА:

- | | |
|-----------------------------|-------------|
| 1) 2-метил-2-этилгексан | 4) н-нонан |
| 2) 3-метил-4,4-диэтилгексан | 5) н-гептан |
| 3) триметилизопропилметан | |

4. НАЗВАНИЕ ВТОР-БУТИЛ ИМЕЕТ РАДИКАЛ

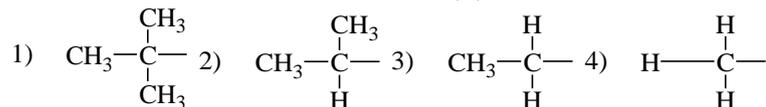


5. НАЗОВИТЕ ВЕЩЕСТВО, СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА КОТОРОГО



- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) 6-бутил-3,4-диметилдекан | 4) 7,8-диметил-5-этилдекан |
| 2) 3,4-диметил-6-этилдекан | |
| 3) 3-бутил-5,6-диметилдекан | |

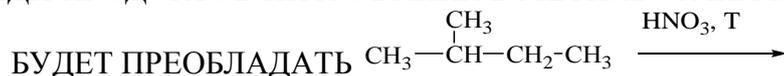
6. ФОРМУЛА НАИБОЛЕЕ УСТОЙЧИВОГО РАДИКАЛА



7. РЕАКЦИЯ ХЛОРИРОВАНИЯ НАЧИНАЕТСЯ С ПРОЦЕССА

- | | |
|---|---|
| 1) $\text{CH}_4 + \text{Cl}\bullet \rightarrow \bullet\text{CH}_3 + \text{HCl}$ | 3) $\text{CH}_4 \rightarrow \bullet\text{CH}_3 + \bullet\text{H}$ |
| 2) $\bullet\text{CH}_3 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}\bullet$ | 4) $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}\bullet \rightarrow \bullet\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{HCl}$ |
| | 5) $\text{Cl}_2 \rightarrow 2 \text{Cl}\bullet$ |

8. СРЕДИ ПРОДУКТОВ НИТРОВАНИЯ 2-МЕТИЛБУТАНА ПО КОНОВАЛОВУ



- 1) 3-нитро-2-метилбутан
2) 1-нитро-2-метилбутан

- 3) диметилэтилнитрометан
4) 1-нитро-3-метилбутан

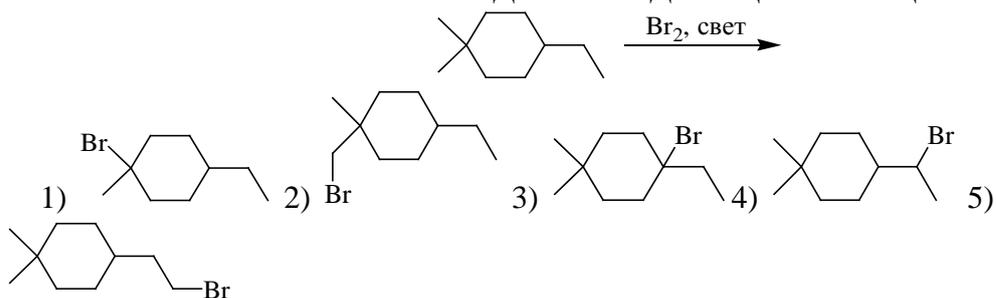
9. ЧИСЛО МОНОХЛОРОПРОИЗВОДНЫХ, КОТОРОЕ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛУЧЕНО ПРИ ХЛОРИРОВАНИИ 2-МЕТИЛБУТАНА РАВНО

- 1) трем 2) четырем 3) пяти 4) шести 5) семи

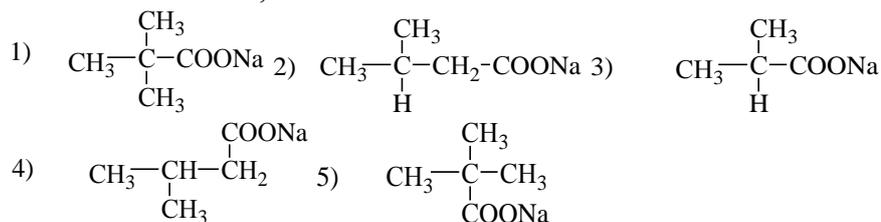
10. ПРИ БРОМИРОВАНИИ ТЕТРАМЕТИЛМЕТАНА МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛУЧЕНО МОНОБРОМПРОИЗВОДНЫХ

- 1) одно 2) два 3) три 4) четыре 5) пять

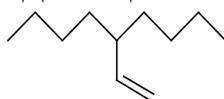
11. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ПРОДУКТ СЛЕДУЮЩЕЙ РЕАКЦИИ



12. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОБУТАНА СПЛАВЛЕНИЕМ СО ЩЕЛОЧЬЮ НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ СОЛЬ, ФОРМУЛА КОТОРОЙ

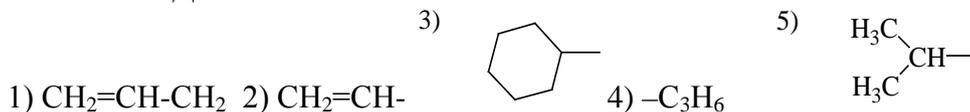


13. АЛКЕН, ИЗОБРАЖЕННЫЙ СЛЕДУЮЩЕЙ ФОРМУЛОЙ НАЗЫВАЕТСЯ

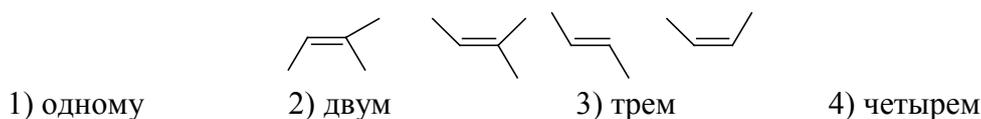


- 1) 3-бутилгексен-1 2) (4-октил)-этен
3) 4-винилоктен 4) 3-пропилгептен-1
5) 4-этенилоктан

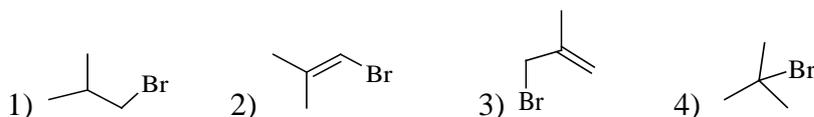
14. ФОРМУЛА РАДИКАЛА АЛЛИЛА



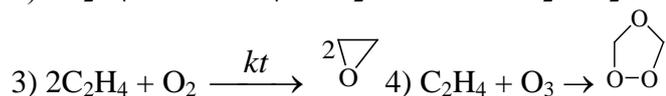
15. КОЛИЧЕСТВО ВЕЩЕСТВ, ИЗОБРАЖЕННЫХ СЛЕДУЮЩИМИ ФОРМУЛАМИ РАВНО



16. ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ БРОМОВОДОРОДА С 2-МЕТИЛПРОПЕНОМ ОБРАЗУЕТСЯ



17. УРАВНЕНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ, НОСЯЩЕЙ ИМЯ РУССКОГО ХИМИКА ВАГНЕРА.



18. НАИБОЛЕЕ УДОБНЫМ ЛАБОРАТОРНЫМ СПОСОБОМ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОПИЛЕНА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) дегидрирование пропана
2) крекинг гексана
3) гидрирование пропина
4) дегидратация пропанола-2
5) щелочное плавление бутирата натрия

19. АЦЕТИЛЕН ОТ ПРОПЕНА МОЖНО ОТЛИЧИТЬ

- 1) по характеру горения
2) по способности обесцвечивать бромную воду
3) по способности обесцвечивать раствор перманганата калия
4) с помощью индикатора (лакмус)

20. БУТИН-1 НЕ РЕАГИРУЕТ С ВОДНЫМ РАСТВОРОМ

- 1) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ 3) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4](\text{OH})_2$
2) $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ 4) H_2O (Hg^{2+} , H^+)

21. В РЕАКЦИИ ГИДРОБРОМИРОВАНИЯ АЦЕТИЛЕНА $\text{HC}\equiv\text{CH} + 2\text{HBr} \rightarrow$ ОБРАЗУЕТСЯ ВЕЩЕСТВО, ФОРМУЛА КОТОРОГО

- 1) $\text{BrCH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$ 3) $\text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{Br}_2$
2) $\text{CHBr}_2-\text{CH}_3$ 4) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Br}$

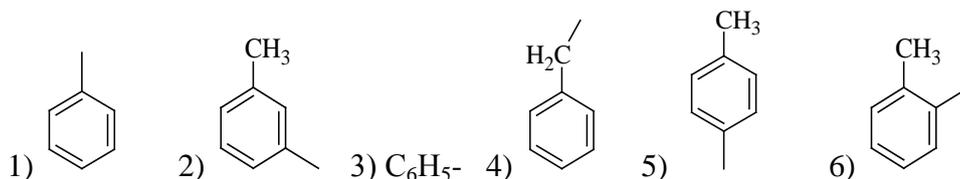
22. ФОРМУЛА ПРОДУКТА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛЕНА С ИЗБЫТКОМ АМИДА НАТРИЯ $\text{C}_2\text{H}_2 + \text{NaNH}_2 \rightarrow$

- 1) $\text{Na}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NH}_2$ 4) $\text{Na}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Na}$
2) $\text{Na}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Na}$ 5) $\text{H}_2\text{N}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NH}_2$
3) $\text{CH}_2=\text{CH}_2$

23. 1-БУТИН ОТ 2-БУТИНА МОЖНО ОТЛИЧИТЬ С ПОМОЩЬЮ

- 1) бромной воды
2) водного раствора перманганата калия
3) аммиачного раствора монохлорида меди
4) спиртового раствора лакмуса
5) бензола

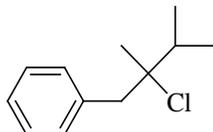
24. РАДИКАЛ С НАЗВАНИЕМ БЕНЗИЛ



25. У ТРИМЕТИЛБЕНЗОЛА ЧИСЛО ИЗОМЕРОВ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА РАВНО

- 1) трем 2) четырем 3) шести 4) семи 5) восьми

26. ПРАВИЛЬНОЕ НАЗВАНИЕ ВЕЩЕСТВА СО СЛЕДУЮЩЕЙ ФОРМУЛОЙ

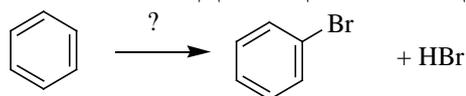


- 1) 2,3,3-триметил-1-фенил-2-хлорпропан
2) бензилметилизопропилхлорметан
3) 1,1,2-триметил-1-хлорпропан
4) 3-хлор-2,3-диметил-4-фенилбутан

27. ДЛЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫ РЕАКЦИИ

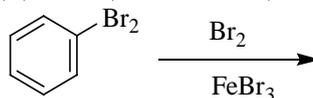
- 1) присоединения 2) замещения 3) окисления 4) отщепления 5) восстановления

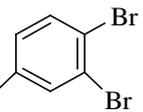
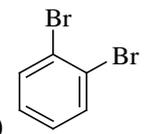
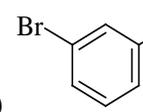
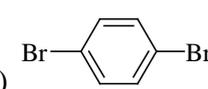
28. РЕАГЕНТ В СЛЕДУЮЩЕЙ РЕАКЦИИ



- 1) Br₂, свет 2) Br₂, вода 3) Br₂, NaOH 4) Br₂, H₂SO₄
5) Br₂, FeBr₃

29. ВОЗМОЖНЫЙ ПРОДУКТ СЛЕДУЮЩЕЙ РЕАКЦИИ



- 1)  2)  3)  4) 

30. БЕНЗОЛ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ТРИМЕРИЗАЦИЕЙ

- 1) этилена 2) этана 3) этина 4) циклопропана 5) пропена

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с.16-112.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С. 24-92.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 16-178, 214-224

ЗАНЯТИЕ 6

Тема: Реакционная способность спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов.

Мотивация темы: Представители классов спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов являются важными природными и синтетическими лекарственными средствами наркотического (низшие спирты), антисептического (тимол, салициловая кислота, резорцин), противогистаминного (димедрол) действия. Функциональные группы перечисленных классов соединений содержатся в витаминах, алкалоидах, гормонах, незаменимых аминокислотах, сердечных гликозидах и других биологически важных соединениях. Спирты, фенолы, простые эфиры и их тиоаналоги широко используются в органическом синтезе. Знание взаимосвязи химического строения и свойств рассматриваемых классов дает возможность решать вопросы идентификации и совместимости фармпрепаратов, прогнозировать условия их синтеза, анализа и хранения.

Цель: Сформировать знание реакционной способности спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов, обуславливающих протекание многих химических реакций в живых организмах. Выработать умение прогнозировать химическое поведение органических соединений в связи с их химическим строением.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Давать объяснение изменений реакционной способности спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов во взаимосвязи с их химическим строением.	1. Сформулировать понятие электроотрицательности по Полингу.
2. Писать уравнения реакций окисления.	2. Определять электронные эффекты заместителей.
3. Проводить и интерпретировать качественные и характерные реакции.	3. Классифицировать химические реакции и описать их механизмы (S_R , S_E , S_N , A_E).
4. Применять знания в решении ситуационных и проблемных задач и анализе фармпрепаратов.	4. Сформулировать понятие радикал, нуклеофил, электрофил.
	5. Определять кислотность и основность по Бренстеду-Лоури и Льюису.

Структура занятия:

- | | |
|--|----------|
| 1. Организационная часть | - 2 мин |
| 2. Проверка исходного уровня знаний | - 5 мин |
| 3. Практическая часть: «Реакционная способность соединений, содержащих гидроксильную и меркапто-группы, характерные для биологически важных веществ» | |
| 3.1. Прогнозирование реакционной способности спиртов, фенолов | - 25 мин |
| 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач | - 25 мин |
| 3.3. Функциональный анализ фармпрепаратов | - 15 мин |
| 4. Коррекция занятия | - 3 мин |
| 5. Лабораторная работа | - 64 мин |
| 6. Контроль конечного уровня усвоения темы | - 15 мин |
| 7. Анализ типичных ошибок студентов | - 5 мин |
| 8. Оформление протоколов | - 15 мин |
| 9. Подведение итогов достижения учебных целей | - 3 мин |
| 10. Выдача задания дня самоподготовки | - 3 мин |

Вопроса для самостоятельной подготовки:

	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Номенклатура спиртов, эфиров и их тиоаналогов.	Напишите формулы: бутанола, пропанола-2, фенола, бензилового спирта, гидрохинона, дифенилового эфира, этантиола, диметилсульфида.
2.	Способы получения А) спиртов	бутанол-2 из соответствующего алкена; изобутиловый спирт гидролизом соответствующего алкилхлорида. Какие спирты образуется при восстановлении пропаналя и гидролизе изопропил-ацетата?
	Б) фенолов	Напишите схемы реакции получения фенола и β -нафтола из солей соответствующих сульфокислот, галогенопроизводных углеводородов, солей арилдиазония. Назовите исходные соединения
	В) простых эфиров	Получите: метилфениловый эфир действием метилбромид на фенолят натрия; диизопропиловый эфир межмолекулярной дегидратацией спирта. Назовите эфиры по системе ИУРАС
3.	Влияние молекулярной	Сформулируйте понятие молекулярной водородной связи и объясните её влияние

	водородной связи на физические свойства веществ	на физические свойства этанола. Изобразите примеры межмолекулярных ассоциатов метанола, фенола.
4.	Реакции окисления. Окислительные агенты.	Напишите реакции окисления пропанола-1, пропанола-2, гидрохинона, этантиола. Объясните устойчивость к окислению третичных спиртов.
5.	Реакции элиминирования	Напишите уравнение реакции вторичного бутилового спирта с концентрированной H_2SO_4 при нагревании. Опишите её механизм
6.	Реакции электрофильного замещения (S_E).	Напишите уравнения реакций нитрования, сульфирования, бромирования фенола. Назовите продукты реакции.
7.	Лабораторная работа.	Запишите тему, уравнения реакций и выводы в протокол. а) окисление и дегидрирование этилового спирта ; б) образование этилата натрия; в) получение этилацетата (уксусноэтилового эфира); г) реакция глицерина с гидроксидом меди (II) в щелочной среде; д) образование трибромфенола; е) цветные реакции фенолов с хлоридом железа(III).

Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача 1. Этиловый спирт при действии кофермента $НАД^+$ окисляется в организме до ацетальдегида, который при дальнейшем окислении легко превращается в уксусную кислоту. Цистеин и цистин (аминокислоты, входящие в состав многих белков) в результате окислительно-восстановительных реакций способны легко взаимопревращаться друг в друга. Объясните различия в отношении к окислению спиртов, тиолов, альдегидов и кетонов. Оцените способность этих классов соединений к окислению *in vitro*.

Решение.

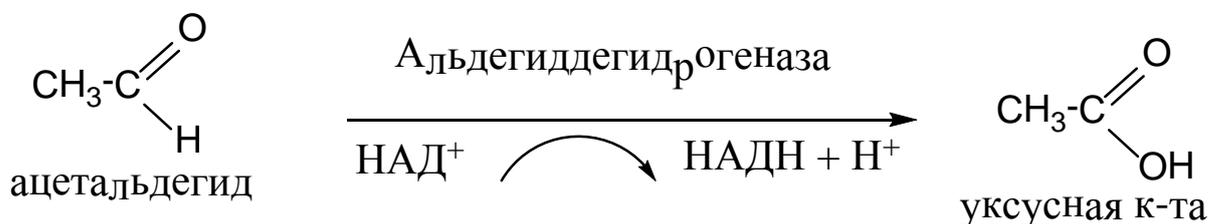
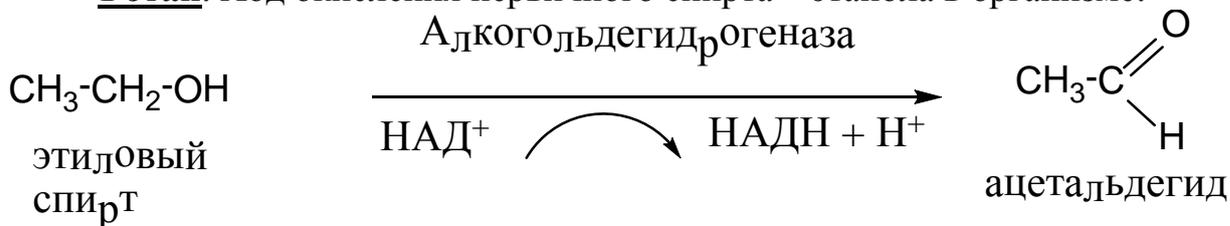
Общий подход. Окислительно-восстановительные реакции играют важную роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом.

Жиры, углеводы и белки подвергаются в организме целому ряду окислительных реакций, в результате которых запасается и выделяется энергия, необходимая для поддержания жизни.

Биохимические реакции окисления (*in vivo*) управляются ферментами, а непосредственно в реакции участвует кофермент (например, никотинамидадениндинуклеотид НАД⁺), который может служить акцептором водорода и окислять соответствующий субстрат. Такие реакции обратимы и восстанавливаемый кофермент может восстанавливать окисленный субстрат. Реакции окисления *in vivo* специфичны, каждой реакцией управляет строго определенный фермент.

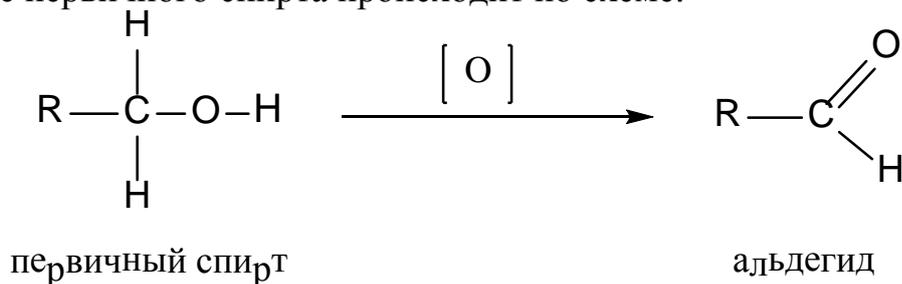
Реакции окисления-восстановления *in vitro* протекают, как правило, под действием неспецифических окислителей и восстановителей. Конечный продукт химических превращений при окислении-восстановлении *in vivo* и *in vitro* часто бывает одинаков. Следовательно, способность биологически важных соединений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

1 этап. Ход окисления первичного спирта – этанола в организме:

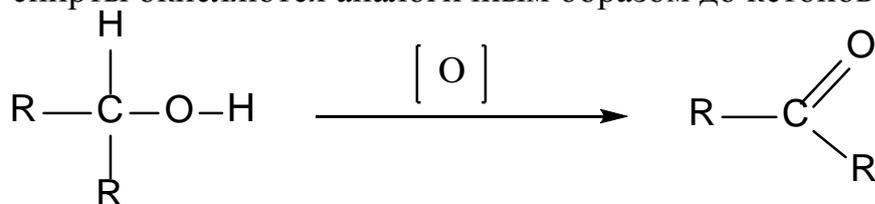


В лабораторных условиях окисление спиртов проводят действием хромовой смеси или других сильных окислителей. Реакции окисления происходят вследствие отрыва электронов от способной окисляться молекулы реагентом, обедненным электронами.

Под окислением в органической химии понимают такие реакции, при которых происходит увеличение содержания кислорода или же при которых с помощью окислителей от соединения отнимается водород. Так, окисление первичного спирта происходит по схеме:



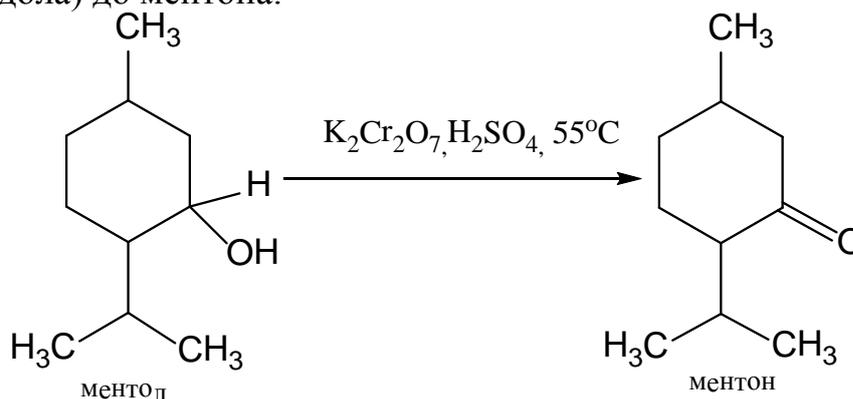
Вторичные спирты окисляются аналогичным образом до кетонов:



вторичный спирт

кетон

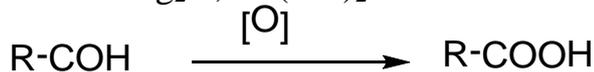
В качестве примера можно привести окисление ментола (основная часть валидола) до ментона:



В третичных спиртах атом углерода не связан с атомом водорода, и поэтому они устойчивы к окислению.

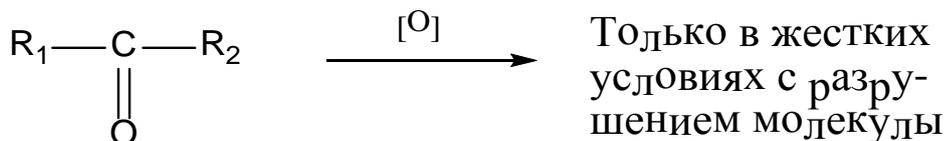
Итак, при окислении первичных спиртов образуются альдегиды, вторичных – кетоны. Альдегиды способны легко окисляться в карбоновые кислоты, тогда как кетоны устойчивы к дальнейшему окислению.

Мягкие окислители – Ag_2O , $\text{Cu}(\text{OH})_2$



альдегид

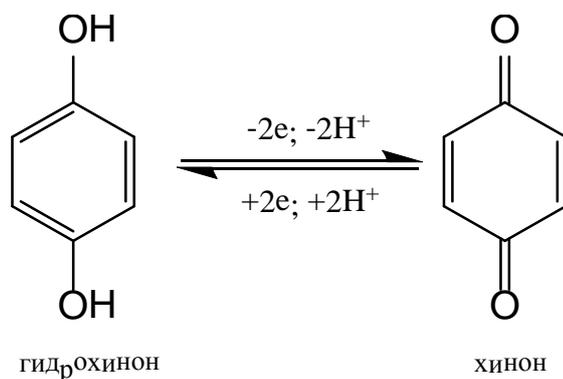
к-та



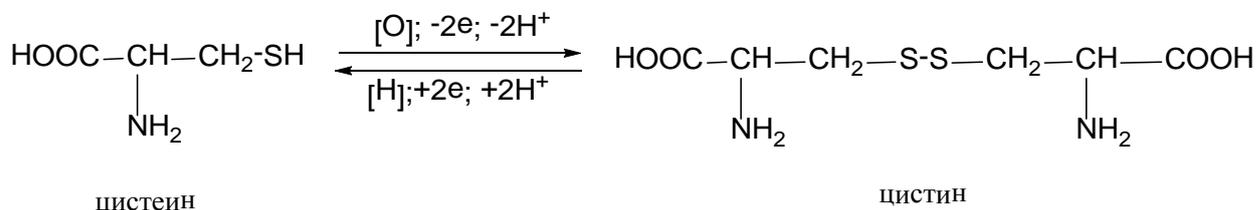
кетон

Это объясняется тем, что в альдегиде окислению подвергается С-Н связь, а в кетонах карбонильный атом углерода непосредственно не связан с атомом водорода.

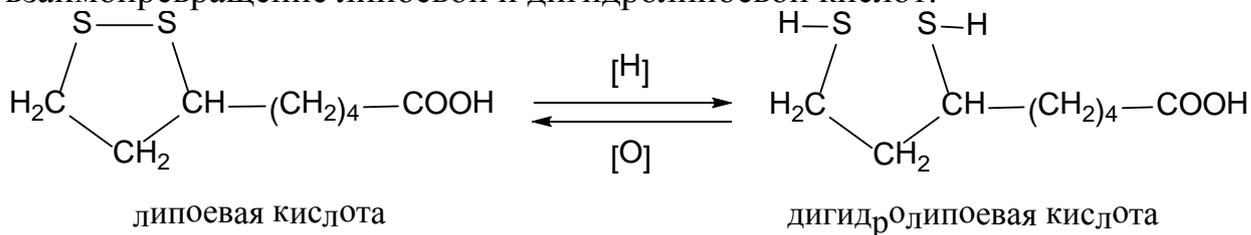
С биохимической точки зрения важны системы, в которых происходят обратимые окислительно-восстановительные реакции. Одной из наиболее важных является система гидрохинон-хинон, которая входит в коферменты – убихиноны:



2 Этап. Сульфгидрильная группа S-H может легко окислиться под влиянием специальных ферментов. Цистеин легко отдает водород и тогда 2 молекулы цистеина образуют через дисульфидную связь -S-S- новую аминокислоту – цистин. Легкое превращение цистеина в цистин и обратимость этой реакции играют важную роль в регуляции процессов обмена.

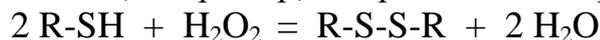


Примером другой биологически важной реакции может служить взаимопревращение липоевой и дигидролипоевой кислот:



Липоевая кислота – кофермент, участвующий в регулировании липидного и углеводного обменов.

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



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

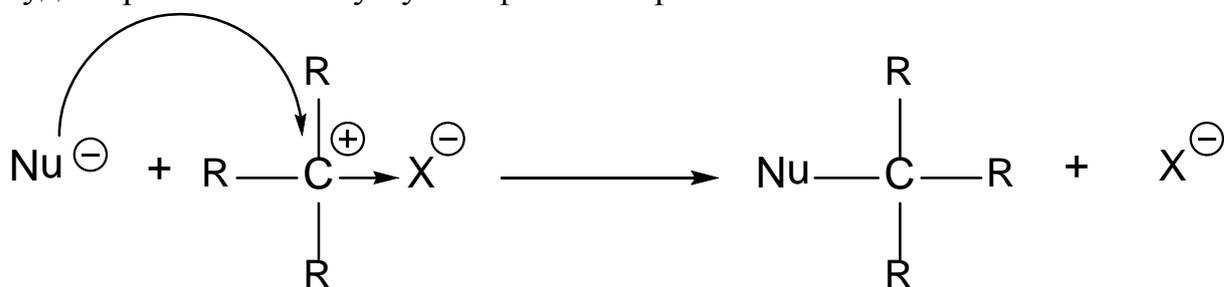
Заключение. Среди соединений, содержащих биологически важные функциональные группы -OH, -SH, -COH, -C=O, наиболее легко окисляются тиолы и альдегиды. Окисление тиолов приводит к образованию дисульфидов. Первичные спирты окисляются до альдегидов,

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

Задача 4.Получите из н-припилбромида н-пропиловый спирт и пропен.

Решение

Общий поход. В алкилгалогенидах и спиртах связь С-Гал и С-ОН из-за различия в электроотрицательности элементов сильно поляризована, что приводит к появлению электронодефицитного центра, т.е. атома углерода, несущего частичный положительный заряд (δ^+). Такой атом углерода является электрофильным и в процессе химической реакции он будет принимать атаку нуклеофильного реагента:



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

Атом или функциональная группа, которые могут действовать как доноры электронной пары по отношению к положительно заряженному атому углерода, называются **нуклеофилами**.

Реакции, при которых происходит замещение атома или группы атомов на нуклеофил, называются реакциями **нуклеофильного замещения** (S_N).

В качестве нуклеофильных реагентов могут быть как анионы, т.е. частицы с полным отрицательным зарядом (например, OH^-), так и нейтральные молекулы, имеющие свободную пару электронов у гетероатома (например, H_2O , NH_3 , RNH_2 , R_2NH и т.д.).

Как мы видим, термины «нуклеофил» и «основание» могут быть использованы для описания одних и тех же частиц, но участвующих в различных реакциях: основание дает электроны для связи с протоном, нуклеофил – электрофильному атому $\text{C}^{\delta+}$. Поэтому понятия нуклеофильность и основность не идентичны, сильное основание не обязательно будет «хорошим» нуклеофилом и наоборот.

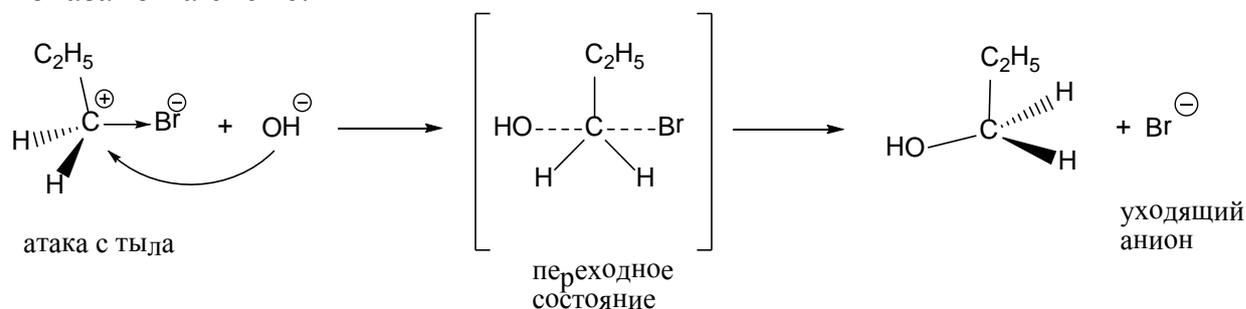
Таблица 1

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

Нуклеофил	Источники нуклеофилов	Продукт реакции с R-X
SH	NaSH	R-S-H тиолы
SR ⁻	NaSR	R-S-R тиоэфиры
CN ⁻	KCN, HCN	R-CN нитрилы
OR ⁻	NaOR	R-O-R простые эфиры
OH ⁻	KOH (водн.)	R-O-H спирты
H ₂ O	H ₂ O	R-O-H спирты
Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻	HCl, HBr, HI	R-Hal
NH ₃	NH ₃	галогенпроизводные
RNH ₂	RNH ₂	R-NH ₂ первичные амины
R ₂ NH	R ₂ NH	R ₂ NH вторичные амины
		R ₃ N третичные амины

1 этап. По таблице находим, что спирты могут быть получены при действии на алкилгалогениды нуклеофильных реагентов OH⁻ или H₂O. Отрицательно заряженные частицы обладают большими нуклеофильными свойствами, поэтому в данном случае предпочтительнее использовать водный раствор KOH.

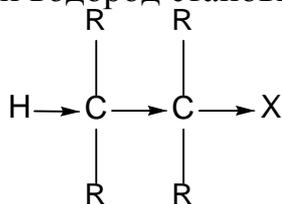
Реакция н-пропилбромида с гидроксид-ионом происходит как показано на схеме:



Нуклеофил OH⁻ атакует н-пропилбромид со стороны, противоположной положению уходящей группы – аниона Br⁻. Стадия, определяющая скорость реакции (а именно, образование переходного состояния), включает столкновение 2 частиц, т.е. зависит от концентрации обоих реагентов. Такой механизм реакции называют *S_N2* – «*бимолекулярное нуклеофильное замещение*». По такому механизму реагируют первичные и отчасти вторичные алкилгалогениды. В третичных алкилгалогенидах непосредственная атака атома C^{δ+} затруднена из-за наличия у этого атома объемных алкильных заместителей. Поэтому они реагируют по иному механизму, через промежуточную стадию образования устойчивого третичного карбокатиона R₃C⁺. Скорость реакции в таком случае зависит от скорости образования только одной частицы – карбокатиона, и поэтому

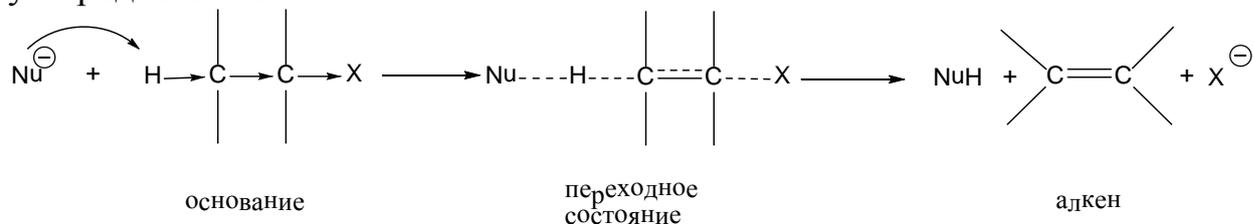
именно такой процесс называется S_N1 – «мономолекулярное нуклеофильное замещение».

2 этап. Для алкилгалогенидов характерны не только реакции замещения, но и реакции элиминирования (отщепления). Под влиянием атома галогена электронная пара связи С-Н у соседнего углеродного атома смещается к атому углерода и водород становится более подвижным:



Этот эффект приводит к появлению в молекуле еще одного реакционного центра – атома водорода (СН-кислотного центра).

Если в реакционной среде присутствует сильное основание, которое одновременно является и нуклеофилом, то наряду с вытеснением галогена может происходить отрыв (элиминирование) протона от соседнего углеродного атома:



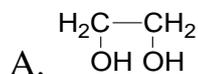
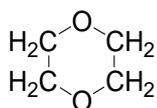
Результатом реакции элиминирования является образование алкена.

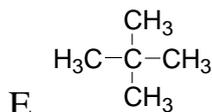
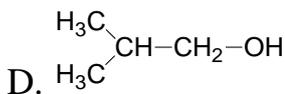
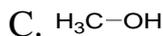
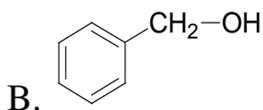
И элиминирование, и замещение протекают под действием основных реагентов и между ними возможна конкуренция. Какие условия необходимо создать, чтобы синтезировать алкен, т.е. направить реакцию по пути элиминирования? На практике для этого используют малополярный растворитель и большую концентрацию сильного основания, например, концентрированный спиртовой раствор КОН.

Заключение. Нуклеофильное замещение и элиминирование являются конкурирующими реакциями. Для того, чтобы получить продукт элиминирования, необходимо использовать концентрированный спиртовой раствор щелочи, либо другое сильное основание.

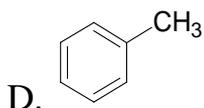
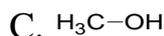
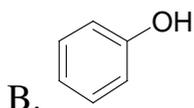
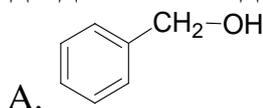
Тесты для самоподготовки:

1. Какое из веществ при межмолекулярной дегидратации образует 1,4-диоксан?





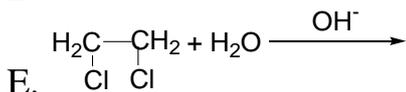
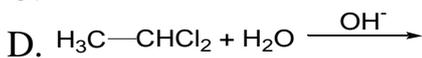
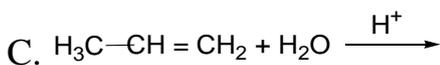
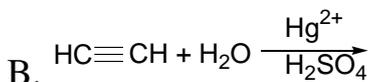
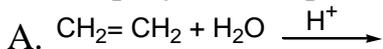
2. Среди данных соединений выберите формулу аллилового спирта:



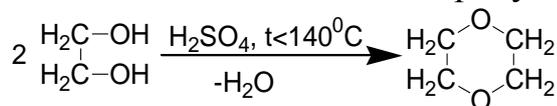
3. С каким из соединений образуется соль?



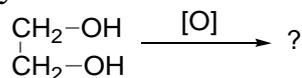
4. Этанол образуется по реакции:

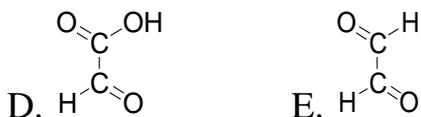
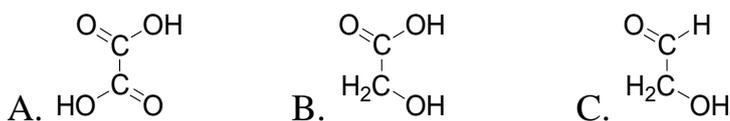


5. К какому классу соединений можно отнести продукт реакции?

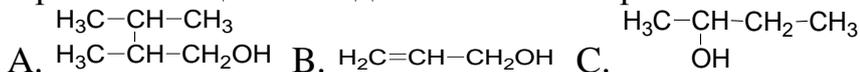


6. Выберите конечный продукт окисления этиленгликоля





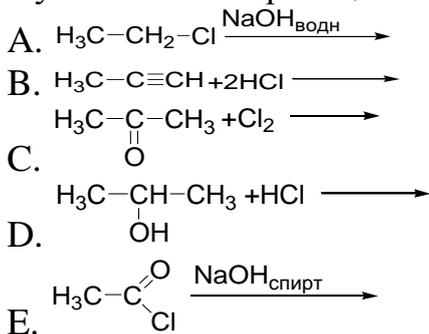
7. Выберите насыщенный одноатомный спирт:



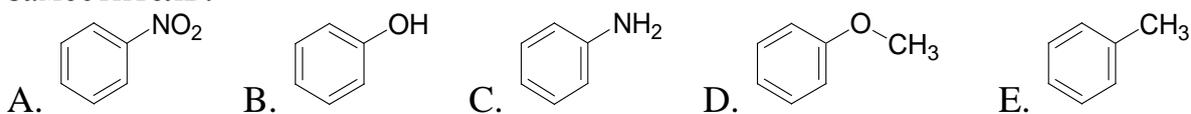
8. Фенол образует фиолетовое окрашивание с раствором :

- A. FeCl_3
 B. CuSO_4
 C. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
 D. $\text{Fe}(\text{SCN})_3$
 E. $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$

9. В результате какой реакции образуется этанол ?



10. Какая из приведенных молекул содержит электроноакцепторный заместитель?



Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с.16-112.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. - С. 24-92.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 16-178

ЗАНЯТИЕ 7

Тема: Исследование кислотных и основных свойств органических соединений.

Мотивация темы: Кислотность и основность органических соединений относятся к числу фундаментальных понятий, необходимых для изучения большинства разделов курса и специальных дисциплин. Знание этих свойств используется для правильного прогнозирования механизмов реакций, понимания сущности кислотного и основного катализа, оценки совместимости лекарственных препаратов и т.д.

Цель: Сформировать знания о кислотности и основности органических соединений как важных понятиях, обуславливающих их физико-химические и биологические свойства.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить классификацию органических кислот и оснований по Бренстеду-Лоури и Льюису. 2. Определять кислотность органических соединений, 3. Анализировать силу кислотных и основных свойств соединений во взаимосвязи с электронными эффектами заместителей и стабильностью сопряженных кислот и оснований.	1. Определять электроотрицательность элементов по периодической системе элементов Д.И. Менделеева. 2. Объяснять электронные эффекты заместителей в органических соединениях.
4. Прогнозировать механизмы реакций в условиях основного и кислотного катализа.	

Структура занятия:

1. Организационная часть - 3 мин
2. Проверка исходного уровня знаний - 5 мин
3. Практическая часть:
«Кислотные и основные свойства органических соединений».
Кислотность по Бренстеду-Лоури
(СН-, ОН-, NH-, SH-кислоты) - 20 мин
- 3.2. Основность по Бренстеду-Лоури - 15 мин
- 3.3. Кислотность и основность по Льюису - 15 мин
- 3.4. Решение проблемных и ситуационных задач - 30 мин

- | | |
|--|----------|
| 4. Лабораторная работа | - 25 мин |
| 5. Контроль конечного уровня усвоения темы | - 20 мин |
| 6. Оформление протокола занятий | - 25 мин |
| 7. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей | - 20 мин |
| 8. Выдача задания для самоподготовки | - 2 мин |

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов.

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Кислотность.	<p>Дайте определение понятия кислота Бренстеда.</p> <p>Расположите в ряд по уменьшению кислотности такие соединения : метанол, пропанол-2, трет-бутанол, этиленгликоль, глицерин, этанол, фенол, п-нитрофенол, уксусная, щавелевая, муравьиная кислоты. Приведите примеры СН-, ОН-, NH-, SH-кислот.</p>
2.	Основность.	<p>Дайте определение понятия основание Бренстеда. Приведите типы оснований.</p> <p>Сравните основность в водном растворе следующих оснований: метиламин, диметиламин, анилин, п-аминофенол, п-нитроанилин.</p>
3.	Теория кислот и оснований Льюиса	<p>Дайте определение кислот и оснований по Льюису. Разделите на кислоты и основания такие соединения - метанол, диэтиловый эфир и бензол.</p>
4.	Жесткие и мягкие кислоты и основания.	<p>Определите понятия жесткая и мягкая кислота, жесткое и мягкое основание.</p>
5.	Водородная связь	<p>Объясните природу водородной связи на примере этанола и уксусной кислоты</p>
6.	Лабораторная работа	<p>Получение этилата натрия и его гидролиз;</p> <p>Получение этиленгликолята меди (II);</p> <p>Образование фенолята натрия;</p> <p>Основность аминов.</p>

Обучающие задачи и эталоны их решения

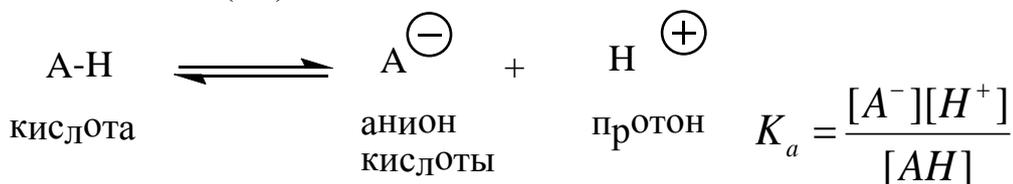
Задача 1. Сравните кислотность коламина, нарколана и 2,3-димеркаптопропанола-1. Коламин (2-аминоэтанол-1 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) входит в состав фосфолипидов, содержащихся в головном мозге. Нарколан (2,2,2-трибромэтанол-1 $\text{Br}_3\text{C-CH}_2\text{-OH}$) применяется как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

Решение

Общий подход. Согласно определению Бренстеда-Лоури кислоты представляют собой вещества, отдающие протон, а основания – вещества, присоединяющие его. В принципе большинство органических соединений можно рассматривать как кислоты, поскольку в них содержатся связи С-Н, N-Н, О-Н, S-Н. Однако способность к ионизации изменяется в широких пределах.

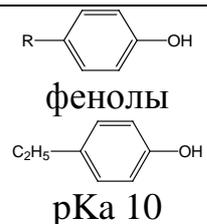
Сила кислоты определяется стабильностью аниона, образующийся из этой кислоты. Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Стабильность аниона зависит от многих факторов: способности атома, связанного с водородом, удерживать электронную пару после ухода протона (т.е. его электроотрицательности); размера этого атома; возможности делокализации (распределение) отрицательного заряда по другим атомам и от способности растворителя сольватировать анион.

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

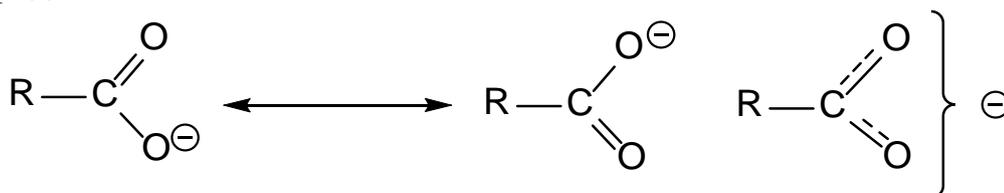


При диссоциации происходит гетеролитический разрыв связи А:Н так, что оба электрона связи остаются у частицы А. Для удобства часто вместо K_a используют $pK_a = -\lg K_a$. Чем меньше pK_a , тем больше кислотность по Бренстеду-Лоури.

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

$\text{R-H}_2\text{C-H}$ алканы $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{-H}$ pK_a 50	R-NH-H амины $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH-H}$ pK_a 30	R-O-H спирты $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-H}$ pK_a 18	R-S-H тиолы $\text{C}_2\text{H}_5\text{S-H}$ pK_a 12	 фенолы pK_a 10	R-COO-H карбоновые кислоты $\text{CH}_3\text{COO-H}$ pK_a 4,7
С-Н кислоты	N-Н кислоты	О-Н кислоты	S-Н кислоты	О-Н кислоты	

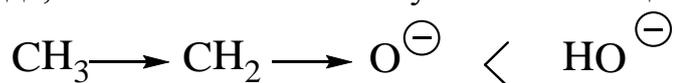
распределяется поровну между электроотрицательными атомами кислорода:



Для сравнительной оценки кислотных свойств соединений необходимо сопоставлять стабильность соответствующих им анионов.

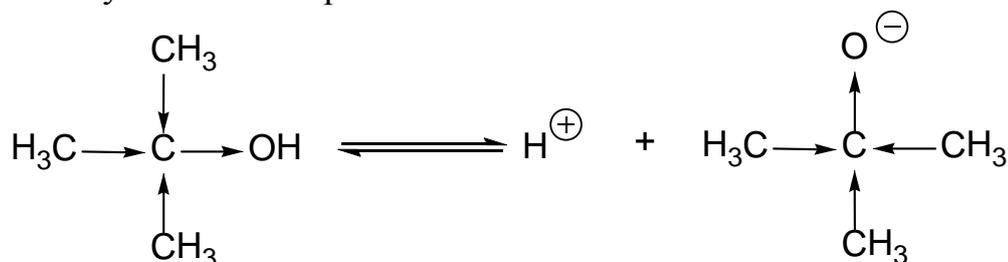
1 этап. Коламин $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ содержит N-H и O-H кислотные центры. Однако сравнение N-H и O-H кислотности соединений с одинаковыми заместителями показывает, что N-H кислоты ~ на 10 порядков более слабые кислоты, чем спирты. Это обусловлено меньшей электроотрицательностью атома азота по сравнению с кислородом. Следовательно, коламин можно рассматривать, только как O-H кислоту.

Коламин и нарколам являются производными этилового спирта. Кислотность самого этилового спирта невелика (pKa 18), и он более слабая кислота, чем вода (pKa 15,7). Этильная группа подаёт электронную плотность на соседние атомы (+I-эффект), увеличивает отрицательный заряд на кислороде, а значит не способствует стабилизации алкоксид-иона.



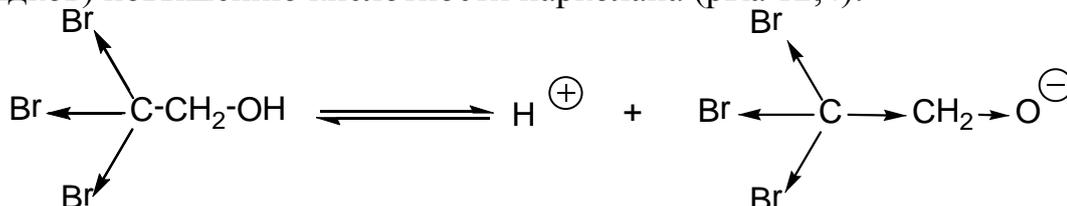
этоксид-ион менее стабилен, чем гидроксид-ион.

Зная влияние алкильных групп, мы даже можем предсказать, что с их накоплением будет уменьшаться кислотность спиртов. Действительно, третичный бутиловый спирт значительно слабее этанола:



нестабильный трет. бутоксид-ион pKa 22

Коламин и нарколам содержат электроотрицательные элементы N и Br, они способны повышать стабильность анионов. Следовательно, и коламин, и нарколам обладают большей кислотностью, чем этиловый спирт. Наличие в молекуле нарколана 3 акцепторных заместителей (-I-эффект) приводит к значительной стабилизации аниона и резкому (~ на 5 порядков) повышению кислотности нарколана (pKa 12,4):



Кислотность коламина увеличивается незначительно. Более того, коламин одновременно является сильным основанием. (Объясните, наличие какого фактора позволяет коламину выступать в роли основания? Если вы пока затрудняетесь ответить на этот вопрос, вернитесь к нему после разбора второй задачи.)

2 этап. Соединения, содержащие S-H связь, более сильные кислоты, чем кислородные аналоги. Как это объяснить, ведь электроотрицательность серы меньше, чем кислорода? В данном случае преобладающим является другой фактор – размер атома. Сера – элемент третьего периода таблицы Менделеева (порядковый номер 16, у кислорода 8). У атома серы валентные орбитали имеют большие размеры и, следовательно, отрицательный заряд способен делокализоваться в большем объеме:

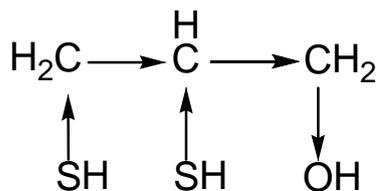


более устойчивый анион

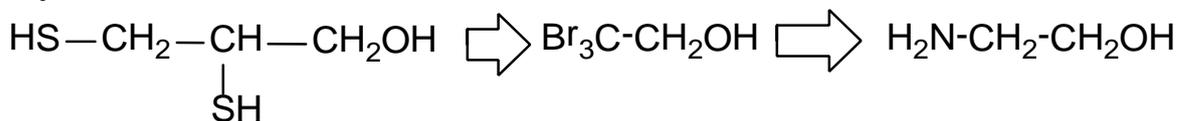


менее устойчивый анион

Кислотность S-H групп у 2,3-димеркаптопропанола-1 (производное трехатомного спирта – глицерина) еще более увеличивается вследствие –I-эффекта OH группы:

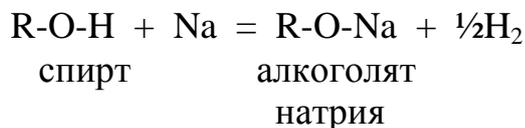


Таким образом, кислотность рассмотренных соединений уменьшается в ряду:

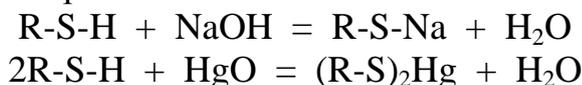


3 этап. Как влияет увеличение кислотности на химические свойства молекул?

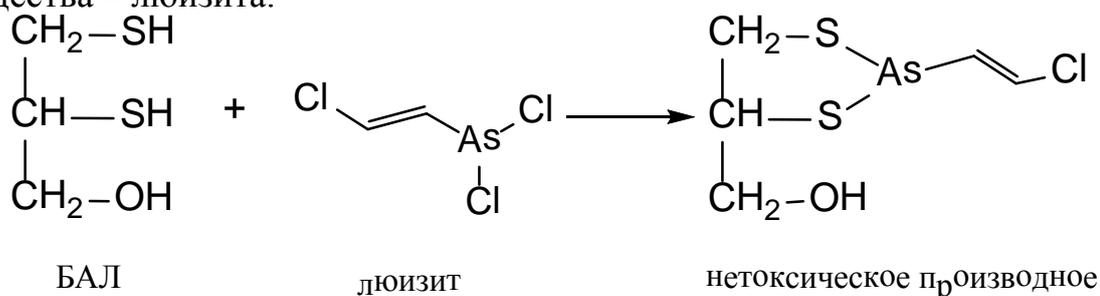
Спирты – слабые кислоты и способны реагировать только с активными металлами:



В отличие от фенолов, они даже не способны реагировать со щелочами, т.к. при этом должна выделяться вода, а она более сильная кислота, чем спирты. Тиолы, как более сильные кислоты, реагируют со щелочами, а также с оксидами, гидроксидами и солями тяжелых металлов, с которыми образуют прочные комплексы:



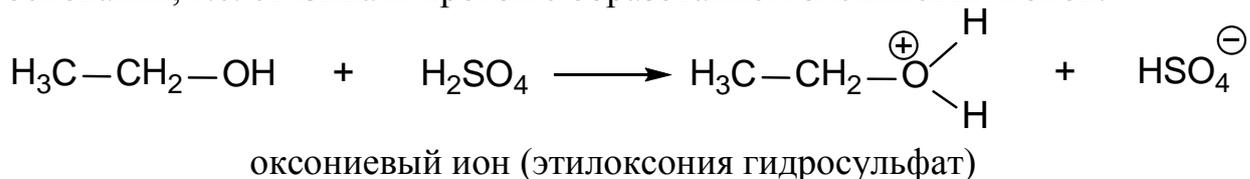
Таким образом, из перечисленных соединений противоядием при отравлении соединениями тяжелых металлов может служить только 2,3-димеркаптопропанол БАЛ (британский анти-люизит), он применяется для лечения острых и хронических отравлений соединениями мышьяка, ртути, хрома, висмута и других металлов, относящихся к так называемым тиоловым ядам, т.е. веществам, способным вступать во взаимодействие с S-H группами ферментных белков и инактивировать их. Британский анти-люизит является эффективным антидотом против боевого отравляющего вещества – люизита.



Задача 2 Расположите в ряд по уменьшению основности следующие вещества: диэтиловый эфир, диэтилсульфид, норадреналин, адреналин, анилин.

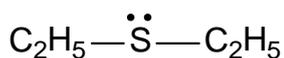
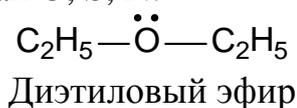
Решение

Общий подход. По Бренстеду-Лоури для того, чтобы быть основанием, молекула должна иметь электронную пару для образования связи с протоном кислоты. Такому определению удовлетворяют органические соединения, содержащие O, S, N или другие гетероатомы, имеющие неподеленную пару электронов. Так, этиловый спирт, который, как мы знаем, проявляет кислотные свойства, способен выступать в роли основания, т.е. связывать протон с образованием оксониевых ионов:

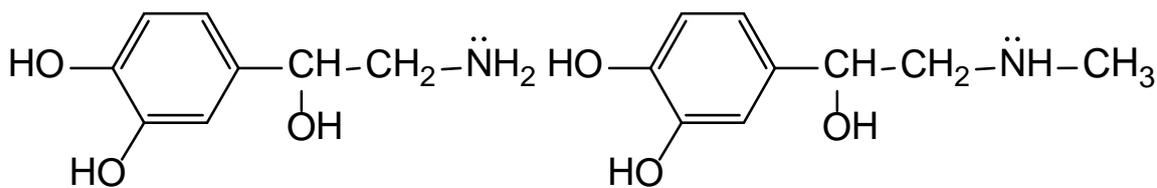


Основность определяется главным образом атомом, несущим пару свободных электронов: его электроотрицательностью, размером, а также электронными эффектами заместителей. Естественно, влияние этих факторов противоположно тому влиянию, которое они оказали на кислотность.

1 этап. Неподеленная пара в рассматриваемых соединениях локализована на гетероатомах O, S, N:

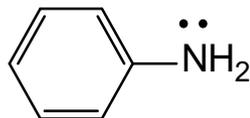


Диэтилсульфид



Норадреналин

Адреналин



Анилин

Электроны неподеленной пары наиболее электроотрицательного кислорода прочнее, чем в случае азота и серы, удерживаются ядром и, следовательно, менее доступны для связи с протоном. Поэтому диэтиловый эфир слабое основание. Наиболее основными свойствами должны были бы обладать сульфиды. Однако как мы знаем (задача 1), у атома серы электронная плотность рассредоточена в большем объеме и плотность заряда значительно меньше, чем у кислорода. Этот фактор преобладает и диэтилсульфид будет даже более слабым основанием, чем диэтиловый эфир. Электроотрицательность азота меньше, чем кислорода; в то же время азот – элемент второго периода, плотность заряда на орбитали неподеленной электронной пары высока, что благоприятствует прочному связыванию протона.

2 этап. Наиболее важным классом органических соединений, проявляющих заметную основность, являются амины.

Норадреналин и адреналин – алифатические амины. Поскольку атом азота и ароматическое кольцо разделены более чем одной связью, пара электронов азота не способна вступать в сопряжение с бензольным ядром. Находящаяся у β -углеродного атома ОН-группа обладает $-I$ -эффектом и понижает электронную плотность у азота, однако, ее влияние невелико, т.к. передается через три связи. Различие в основности этих двух соединений будет определяться влиянием метильной группы у азота. Она подает электронную плотность ($+I$ -эффект) и увеличивает основность адреналина.

Анилин – представитель ароматических аминов. Неподеленная электронная пара азота находится в сопряжении с π -электронной системой ядра, и поэтому менее доступна для образования связи с протоном. Вот почему ароматические амины, в отличие от аминов жирного ряда, слабые основания.

Заключение. Основность рассмотренных соединений изменяется в ряду: адреналин > норадреналин > анилин > диэтиловый эфир > диэтилсульфид.

Электронодонорные заместители *увеличивают*, а электроноакцепторные (а также сопряжение неподеленной пары электронов гетероатома с кратной связью)- *уменьшают* основность органических соединений.

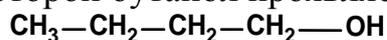
Тесты для самопідготовки:

1. Укажите причину по которой этанол проявляет кислые свойства:



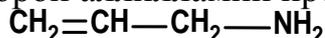
- A. наличие акцепторных заместителей
- B. отсутствие сопряжения
- C. полярность связи кислород-водород
- D. наличие сопряжения
- E. способность растворяться в воде

2. Укажите причину по которой бутанол проявляет основные свойства:



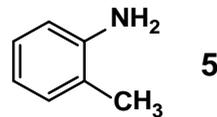
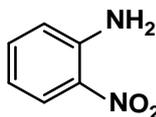
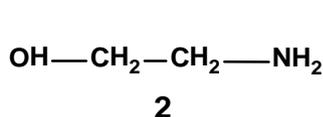
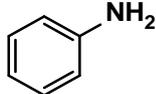
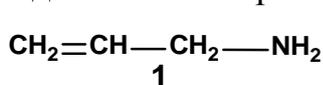
- A. способность к протонированию по атому кислорода
- B. отсутствие сопряжения
- C. полярность связи кислород-углерод
- D. полярность связи водород-углерод
- E. способность растворяться в воде

3. Укажите причину по которой аллилзамин проявляет основные свойства:



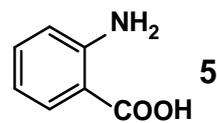
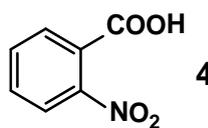
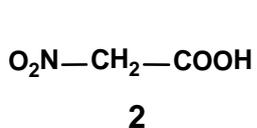
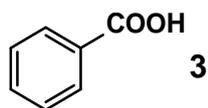
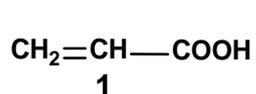
- A. способность к протонированию по атому азота
- B. отсутствие сопряжения
- C. полярность связи азот-углерод
- D. полярность связи водород-углерод
- E. наличие сопряжения

4. Среди соединений выберите наиболее сильное основание:



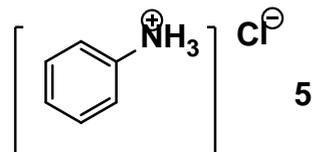
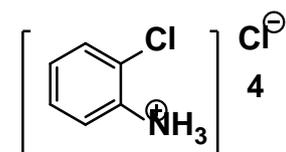
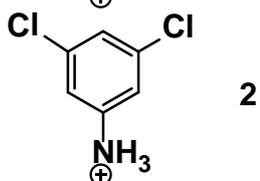
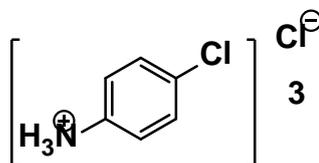
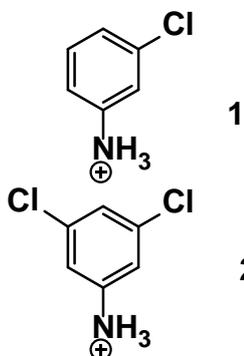
- A. 5
- B. 1
- C. 2
- D. 3
- E. 4

5. Среди соединений выберите наиболее сильную кислоту:



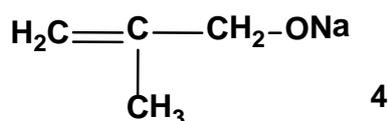
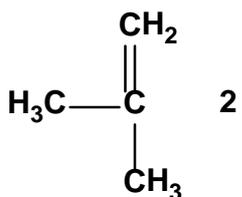
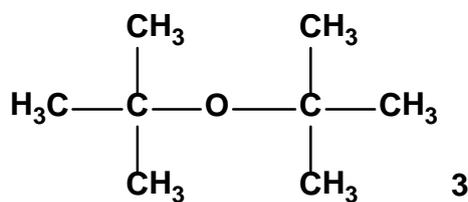
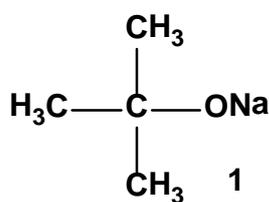
- A. 5
- B. 1
- C. 2
- D. 3
- E. 4

6. Укажите соединение, которое образуется при реакции раствора соляной кислоты с анилином:



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

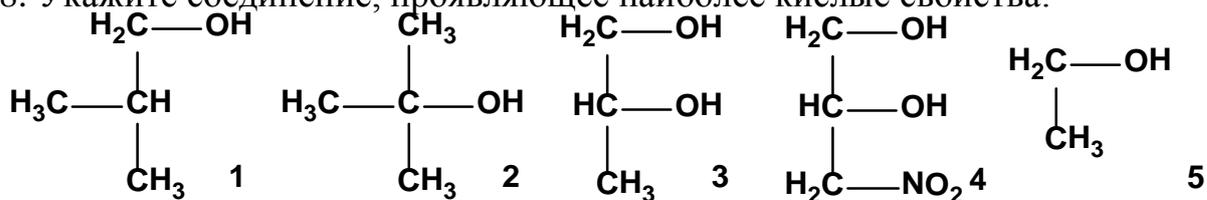
7. Укажите соединение, которое образуется при реакции трет-бутанола и натрия:



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

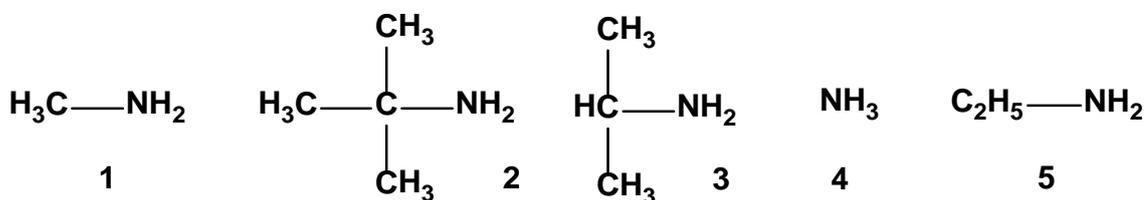
Е. реакція не протікає

8. Укажіть сполучення, що проявляє найбільш кислотні властивості:



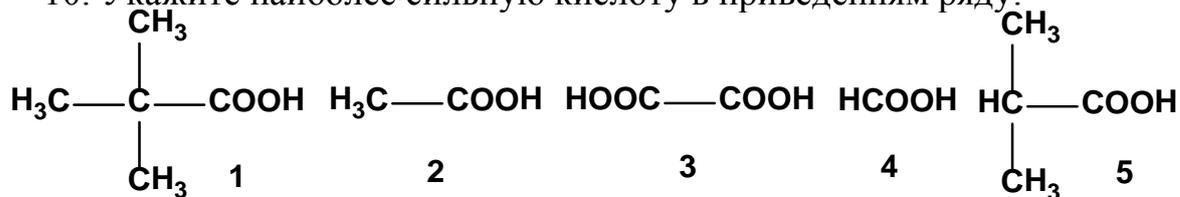
- A. 4
- B. 2
- C. 1
- D. 3
- E. 5

9. Укажіть найбільш сильне лужне:



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

10. Укажіть найбільш сильну кислоту в наведеному ряду:



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

Література для самопідготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. - Вінниця: Нова книга, 2005. с.16-112.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. "Кварт", 2009.

- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С. 24-92.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 16-178, 214-224

ЗАНЯТИЕ 8

Тема: Практические навыки и решение ситуационных задач по теме: "Спирты, фенолы и кислотно-основные свойства органических соединений".

Актуальность темы: Кислотность и основность органических соединений это фундаментальные понятия, знание которых используются для правильного прогнозирования механизмов реакции, понимания сущности кислотного и основного катализа. Спирты, фенолы, простые эфиры и их тиоаналоги широко используются в органическом синтезе. Представители классов спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов являются важными природными и синтетическими лекарственными средствами наркотического (низшие спирты), антисептического (тимол, карвакрол, резорцин), противогистаминного (димедрол) действия. Знание взаимосвязи химического строения и свойств рассматриваемых классов дает возможность решать вопросы идентификации и совместимости фармпрепаратов, прогнозировать условия их синтеза, анализа и хранения.

Цель: Сформировать знание реакционной способности спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов, обуславливающих протекание многих химических реакций в живых организмах. Выработать умение прогнозировать химическое поведение органических соединений в связи с химическим строением.

Конкретные цели:	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Определять кислотность и основность органических соединений по Бренстеду Лоури.	1. Сформулировать понятие электро-отрицательности элементов.
2. Объяснять причинно-следственную связь изменения кислотно-основных свойств соединений в зависимости от электронно-структурных факторов.	2. Определять электронные эффекты заместителей.
3. Указать методы получения и химические свойства данного класса органических соединений.	3. Приводить лабораторные и промышленные методы синтеза фенолов, спиртов, эфиров и их тиоаналогов
4. Проводить характерные и качественные реакции спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов.	4. Объяснять типы химических реакций.

Структура занятия:

1. Организационная часть	3 мин.
2. Контрольная работа	40 мин.
3. Решение проблемных и ситуационных задач	30 мин.
4. Анализ типичных ошибок студентов и выдача задания к следующему занятию	17 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки

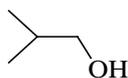
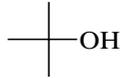
1. Определение кислотности и основности по Бренстеду –Лоури.
2. Влияние электронных и структурных факторов на силу кислот и оснований.
3. Сравнить кислотность: этанола и этантиола; метанола, фенола, п-нитрофенола.
4. Сравнить основность: метиламина, метанола и фторметана; метанола и метантиола; метанола, фенола, диэтилового эфира.
5. Способы получения спиртов:
 - гидролизом галогенопроизводных углеводов;
 - гидратацией алкенов;
 - восстановлением альдегидов, кетонов, карбоновых кислот и сложных эфиров.
6. Способы получения фенолов:
 - сульфированием или хлорированием бензола;
 - окислительным декарбоксилированием ароматических карбоновых кислот
 - из кумола (изопропилбензола)
7. Способы получения простых эфиров:
 - взаимодействием алкоголятов и фенолятов натрия с галогеналканами;
 - межмолекулярной дегидратацией спиртов в присутствии кислот.
8. Химические свойства спиртов:
 - взаимодействие этилового спирта с азотной и уксусной кислотами;
 - межмолекулярная и внутримолекулярная дегидратация этилового спирта:
 - взаимодействие спиртов с галогенангидридами неорганических кислот (PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 , $SOCl_2$)
 - реакции окисления: этанола, пропанола-1; пропанола-2; гидрохинона, этантиола. Назовите продукты реакций.
9. Химические свойства фенолов:
 - взаимодействие с водными растворами щелочей:
 - реакции галогенирования, сульфирования и алкилирования (с этиловым спиртом).
10. Химические свойства простых эфиров:

3) 4-гидрокси-2-метилпентан

8. УКАЖИТЕ ФОРМУЛУ СПИРТА, С НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫМИ КИСЛОТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

1) CH_3OH 2) $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ 3) $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ 4) $\text{CH}_3\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ 5) $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$

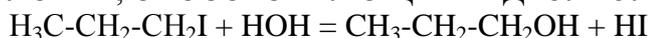
9. ФОРМУЛА ВЕЩЕСТВА, С НАИБОЛЬШЕЙ СКОРОСТЬЮ РЕАГИРУЮЩЕГО С МЕТАЛЛИЧЕСКИМ НАТРИЕМ

1) CH_3OH 2) $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 3)  4)  5) $\text{Cl-CH}_2\text{-OH}$

10. ЭТАНОЛ НЕЛЬЗЯ ПОЛУЧИТЬ РЕАКЦИЕЙ

1) гидратацией этилена 3) гидролизом этилацетата
2) гидрированием этанала 4) гидратацией ацетилен
3)

11. УСЛОВИЕ, СПОСОБСТВУЮЩЕЕ ГИДРОЛИЗУ ГАЛОГЕНАЛКИЛА



1) добавление щелочи
2) добавление концентрированной фосфорной кислоты
3) недостаток воды
4) добавление P_2O_5

12. В РЕЗУЛЬТАТЕ ГИДРАТАЦИИ 2-МЕТИЛПРОПЕНА ОБРАЗУЕТСЯ

1) 2-метилпропанол-1 3) изо-бутиловый спирт
2) трет-бутиловый спирт

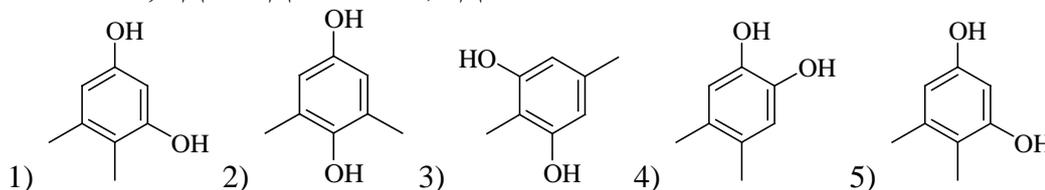
13. НАИБОЛЕЕ ПОЛНАЯ И ТОЧНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОЛОВ:

1) производные аренов с гидроксильными группами в боковой цепи
2) гидроксопроизводные аренов с гидроксильными группами в ароматическом карбоцикле
3) гидроксопроизводные бензола
4) производные алканолов, углеводородные радикалы которых включают фенильный радикал

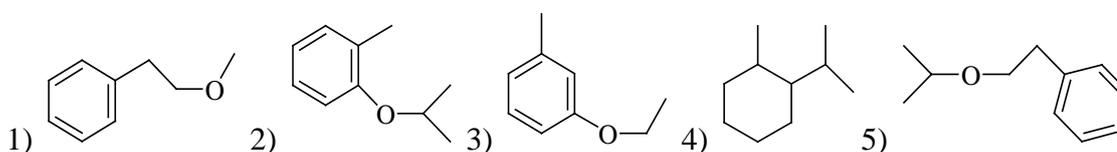
14. ЧИСЛО ИЗОМЕРНЫХ ФЕНОЛОВ, КОТОРОЕ МОЖЕТ БЫТЬ У ВЕЩЕСТВА, СОСТАВА $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$

1) три 2) четыре 3) пять 4) шесть 5) больше шести

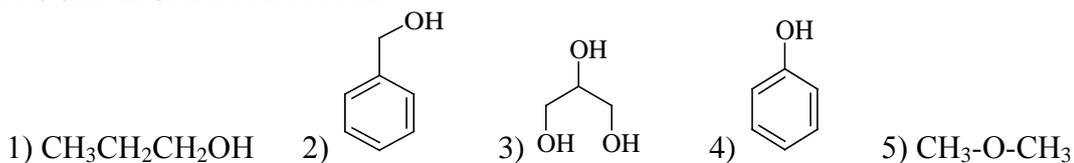
15. ФОРМУЛА 1,3-ДИГИДРОКСИ-4,5-ДИМЕТИЛБЕНЗОЛА



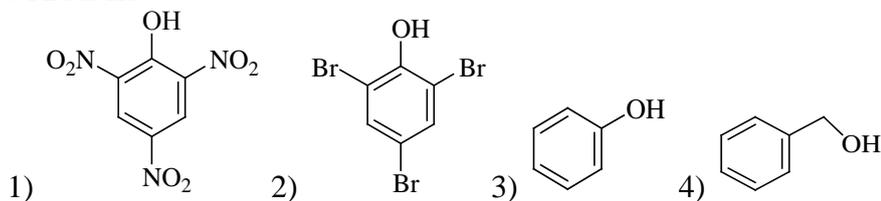
16. ФОРМУЛА ИЗОПРОПИЛ-ОРТО-ТОЛУИЛОВОГО ЭФИРА

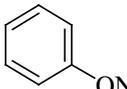


17. УКАЗАТЬ ФОРМУЛУ ВЕЩЕСТВА, ЛЕГЧЕ РЕАГИРУЮЩЕГО С МЕТАЛЛИЧЕСКИМ НАТРИЕМ



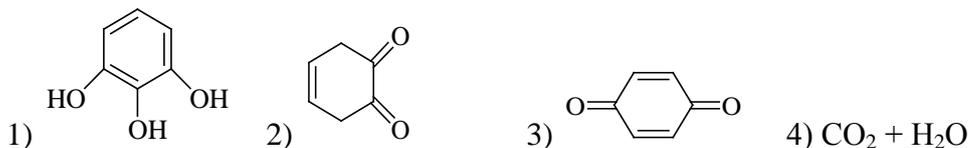
18. ФОРМУЛА ВЕЩЕСТВА С НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫМИ КИСЛОТНЫМИ СВОЙСТВАМИ



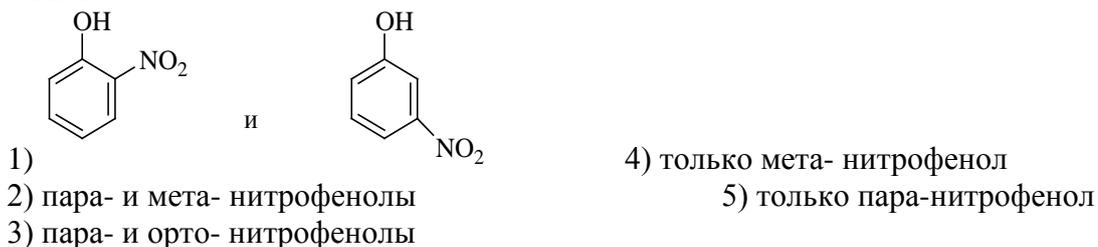
19. В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕАКЦИИ  + $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Br} \rightarrow$ ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) этоксибензол 4) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$
 2) этилбензол и гипобромит натрия 5) винилбензол + $\text{NaBr} + \text{H}_2\text{O}$
 3) орто-этилфенол + NaBr

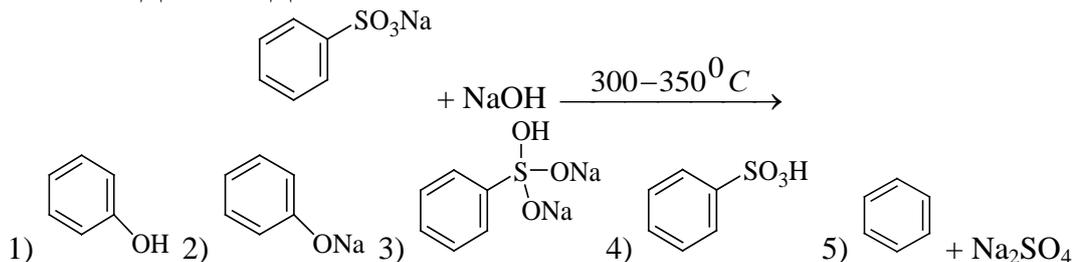
20. УКАЗАТЬ ПРОДУКТ ОКИСЛЕНИЯ 1,4-ДИГИДРОКСИБЕНЗОЛА НЕЙТРАЛЬНЫМ РАСТВОРОМ ПЕРМАНГАНАТА КАЛИЯ



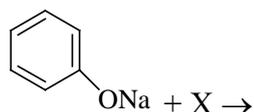
21. ПРИ НИТРОВАНИИ ФЕНОЛА НА ХОЛОДУ ОБРАЗУЕТСЯ СМЕСЬ МОНОНИТРОФЕНОЛОВ. СРЕДИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ БУДУТ ПРЕОБЛАДАТЬ ВЕЩЕСТВА



22. ПРОДУКТ СПЛАВЛЕНИЯ НАТРИЕВОЙ СОЛИ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ С ИЗБЫТКОМ ГИДРОКСИДА НАТРИЯ

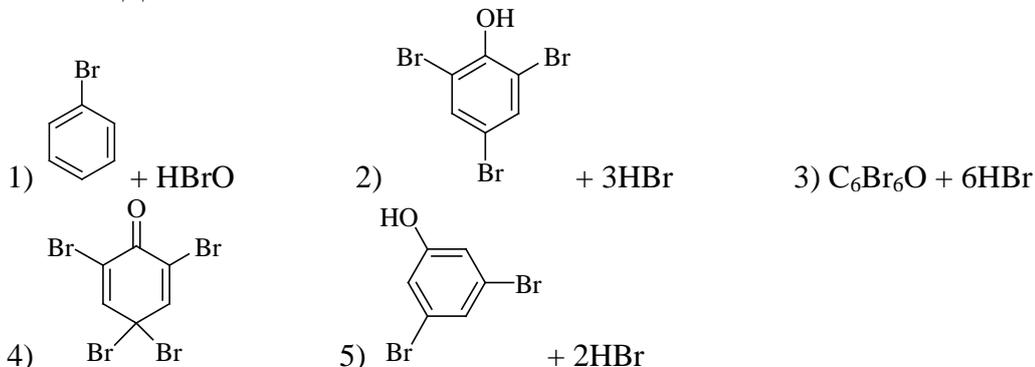


26. ИЗ ФЕНОЛЯТА НАТРИЯ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ФЕНОЛ ДЕЙСТВИЕМ

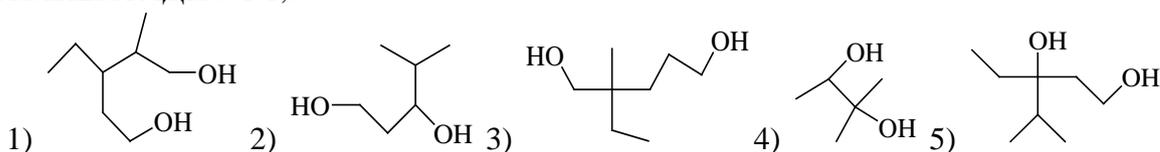


- 1) H₂O (T) 2) CH₃Cl (T) 3) H₂SO₄ (p-p) 4) O₂

27. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЕ ПРОДУКТЫ РЕАКЦИИ ФЕНОЛА С ИЗБЫТКОМ БРОМНОЙ ВОДЫ



28. ФОРМУЛА ВЕЩЕСТВА, ИМЕЮЩЕГО НАЗВАНИЕ 2-МЕТИЛ-3-ЭТИЛПЕНТАДИОЛ-1,5



29. ЩЕЛОЧНОЙ РАСТВОР ГЛИЦЕРИНА РАСТВОРЯЕТ

- 1) оксид железа (II) 3) гидроксид меди (II)
2) оксид меди (II) 4) гидроксид железа (II)

30. ПРИ ОТЩЕПЛЕНИИ ОДНОЙ МОЛЕКУЛЫ ВОДЫ ОТ ПРОПАНТРИОЛА ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) спирт 2) альдегид 3) кетон 4) непредельный углеводород

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с.16-112.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. "Кварт", 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. С. 24-92
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 16-178, 214-224.

ЗАНЯТИЕ 9

Тема: Биологические важные реакции карбонильных соединений.

Мотивация темы: Альдегидный и кетонный карбонилы содержатся в многочисленных биологически важных соединениях растительного и животного происхождения (витамины, гормоны, кортикостероиды, сердечные гликозиды, углеводы и др.) Высокая реакционная способность оксосоединений широко используется в тонком органическом синтезе для получения эффективных фармацевтических препаратов. Знание особенностей электронного строения и химии альдегидов и кетонов является основной для осмысленного понимания и условия биохимических процессов, вопросов фармакокинетики, прогнозирования совместимости лекарственных средств.

Цель: Сформировать знания об основных химических превращений оксосоединений, имеющих важное значение в биологических системах, и умение. Проводить качественные реакции на отдельные представители альдегидов и кетонов.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить и интерпретировать качественные реакции на отдельные представители альдегидов и кетонов.	1. Объясните термины: полярность и поляризуемость химических связей.
2. Писать схемы химических превращений оксосоединений.	2. Проводить структурный анализ и прогнозировать стабильность карбкатионов и карбанионов.
3. Использовать знание особенностей структуры, механизма реакции нуклеофильного присоединения (A_N) к карбонилу в решении ситуационных задач.	3. Определять нуклеофильные реагенты.
4. Объяснять кислотность и основность органических соединений.	4. С учетом S_N кислотности карбонильных соединений, делать вывод о направлении химических реакций.

Структура занятия

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 1 мин. |
| 2. Контроль исходного уровня знаний студентов. | 5 мин. |
| 3. Практическая часть: "Биологически важные реакции карбонильных соединений" | |
| а). Сравнительная структурная и химическая характеристика $-C=C-$ и $-C=O$ связей | 14 мин. |
| б). Решение ситуационных задач | 10 мин. |
| с). Коррекция занятия | 2 мин. |
| 4. Лабораторная работа | 45 мин. |
| 5. Контроль конечного уровня знаний студентов. | 10 мин. |
| 6. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания для самоподготовки. | 3 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№	Учебное задание	Конкретизация цели
1.	Номенклатура альдегидов и кетонов	Напишите формулы формальдегида, уксусного альдегида, бензальдегида, ацетона, диэтилкетона, метилфенилкетона.
2.	Строение и химическая активность оксогруппы в альдегидах и кетонах	Дайте объяснение изменения реакционной способности оксогруппы во взаимосвязи с электронными и пространственными факторами структуры в ряду: этаналь – хлорэтаналь; формальдегид – уксусный альдегид – ацетон.
3.	Способы получения альдегидов и кетонов	Привести способы синтеза: этаналь окислением спирта, гидратацией ацетилен; ацетона окислением соответствующего спирта, гидратацией метил-ацетилен, кумольным способом.
4.	Реакции окисления	Напишите схемы реакций окисления пропаналя оксидом серебра в водном растворе аммиака (реакция "серебряного зеркала") и гидроксидом меди (II). Назовите продукты реакций.
5.	Реакция нуклеофильного	Напишите схемы реакций:

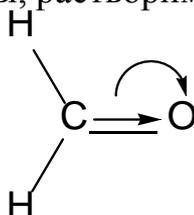
	присоединения (A_N) . Механизм A_N	восстановлений уксусного альдегида алюмогидридом лития ($LiAlH_4$); получение полуацеталей пропаналя с этиловым и метиловым спиртами, присоединение синильной кислоты (HCN) в щелочной среде к ацетону, бензальдегиду.
6.	Реакции альдольного присоединения	Напишите схему реакции альдольного присоединения для уксусного альдегида. Опишите механизм.
7.	Реакции диспропорционирования	Напишите схему реакции диспропорционирования формальдегида, бензальдегида.
8.	Реакции нуклеофильного присоединения и отщепления с аминокомпонентами (гидразином, гидроксиламином, аминами)	Напишите уравнения реакций уксусного и бензойного альдегида с метиламином, анилином, гидроксиламином. Как получается уротропин? Какое он имеет применение в медицине.
9.	Галоформное расщепление	Напишите схему йодоформного расщепления ацетальдегида, ацетона. Объясните, какое из соединений даст йодоформную пробу: диэтилкетон, метилкетон.
10.	Лабораторная работа	1. Диспропорционирование формальдегида в водных растворах; 2. Окисление формальдегида раствором $Ag(NH_3)_2OH$ и $Cu(OH)_2$.; 3. Образование 2,4 - динитрофенилгидразона формальдегида; 4. Получение оксима ацетона; 5. Открытие ацетона переводом его в йодоформ

Обучающие задачи и эталон их решения.

Задача 1. Какие продукты будут получаться при добавлении подкисленного раствора ацетальдегида к этанолу и этиленгликолю, а также при подкислении раствора 5-оксипентанала?

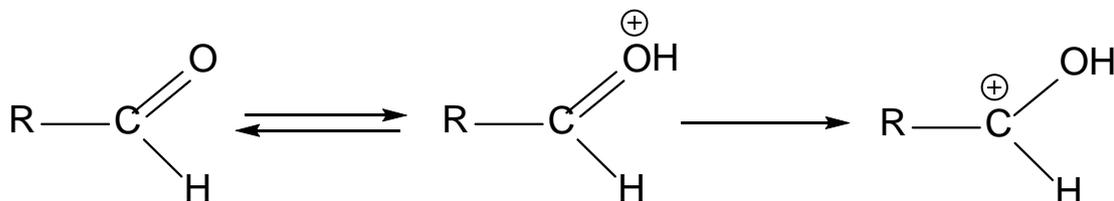
Решение.

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

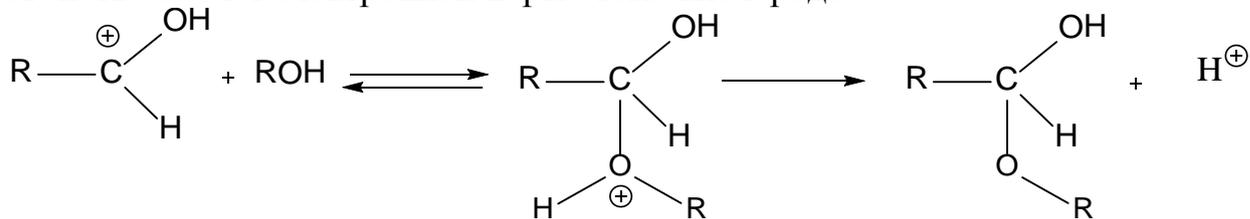


Электроотрицательность атома кислорода обуславливают постоянную поляризацию карбонильной группы. Атом углерода вследствие этого имеет электрофильный характер и естественно будет принимать атаку нуклеофильного реагента. Поэтому для карбонильной группы характерными являются реакции нуклеофильного присоединения A_N в отличие от электрофильного присоединения по $C=C$ связи.

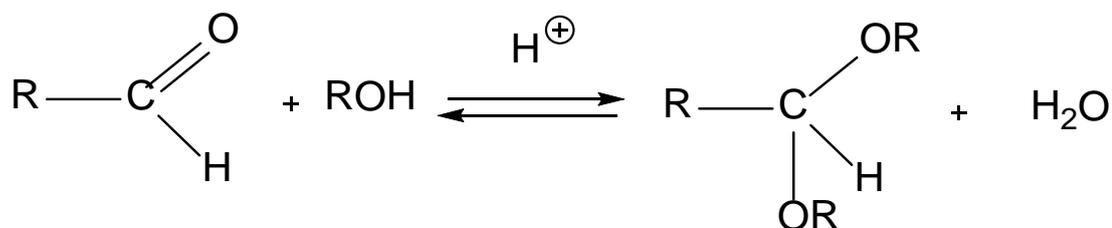
Для повышения активности карбонильного углерода используют кислотный катализатор, приводящий к образованию карбкатиона:



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

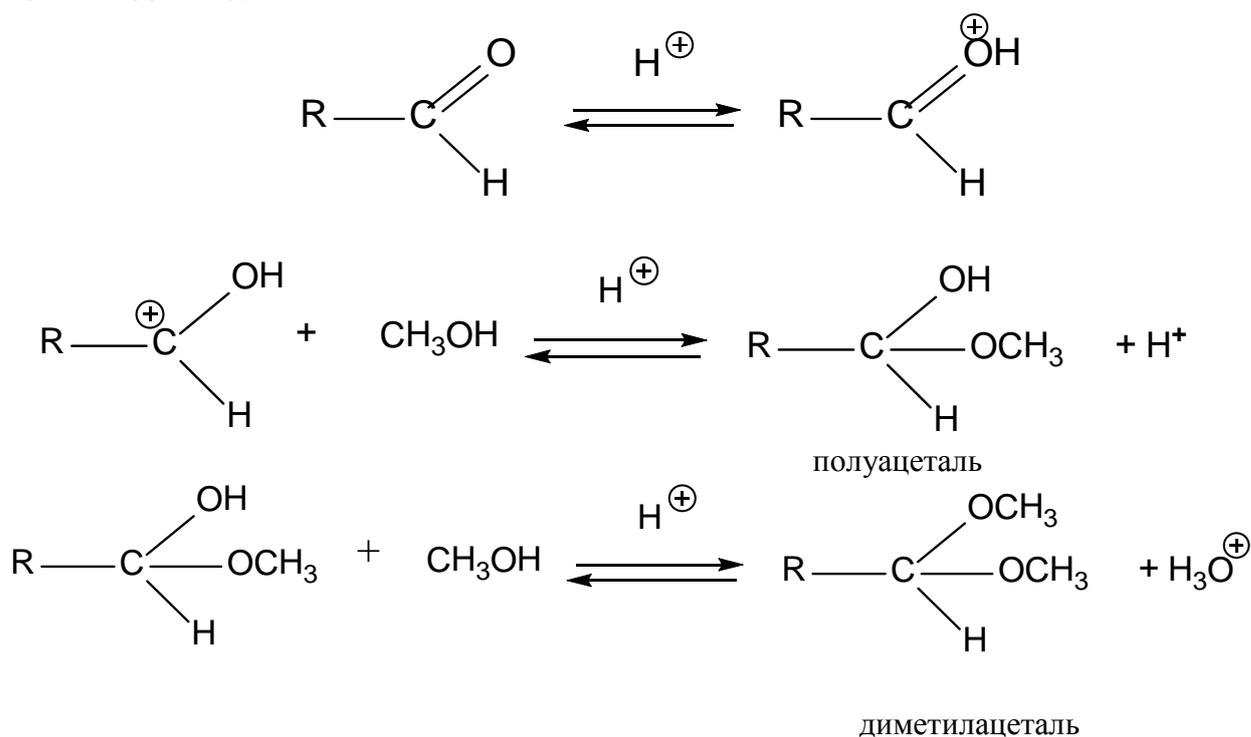


Полуацеталь способен далее превращаться в **ацеталь** также в условиях кислотного катализа:

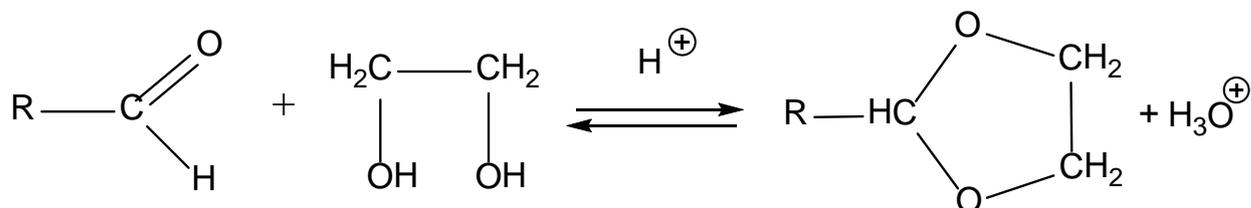


В связи с тем, что ацетали легко гидролизуются, их получение стараются вести в безводной среде, используя в качестве катализатора сухой (газообразный) HCl.

1 этап. Подкисленный раствор ацетальдегида будет реагировать с этанолом сначала с образованием полуацетала, а затем ацетала, если спирт взят в избытке:

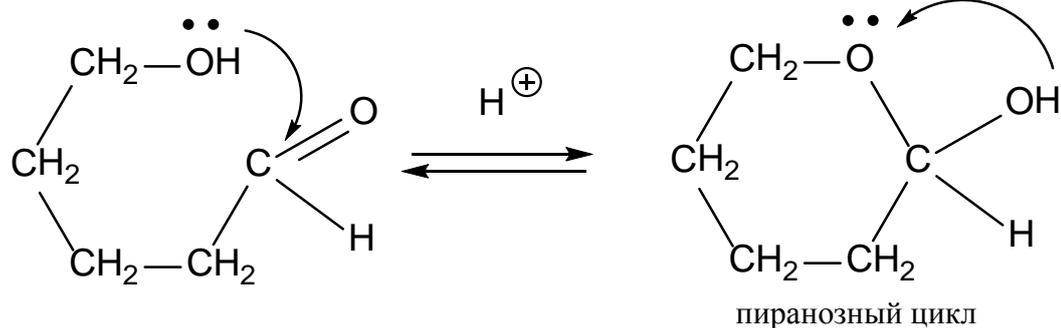


2 этап. С этиленгликолем будет образовываться циклический пятичленный ацеталь, т.к. обе OH-группы принадлежат одной и той же молекуле:



3 этап. 5-Гидроксипентаналь содержит пятиуглеродную цепь, которая имеет клешневидную конформацию. Это означает, что в пространстве сближены концевые атомы углерода C1 и C5. В связи с этим

становится возможным внутримолекулярное воздействие между двумя функциональными группами с образованием циклического полуацетала. Эту реакцию запишем с учетом пространственного сближения C₁ и C₅

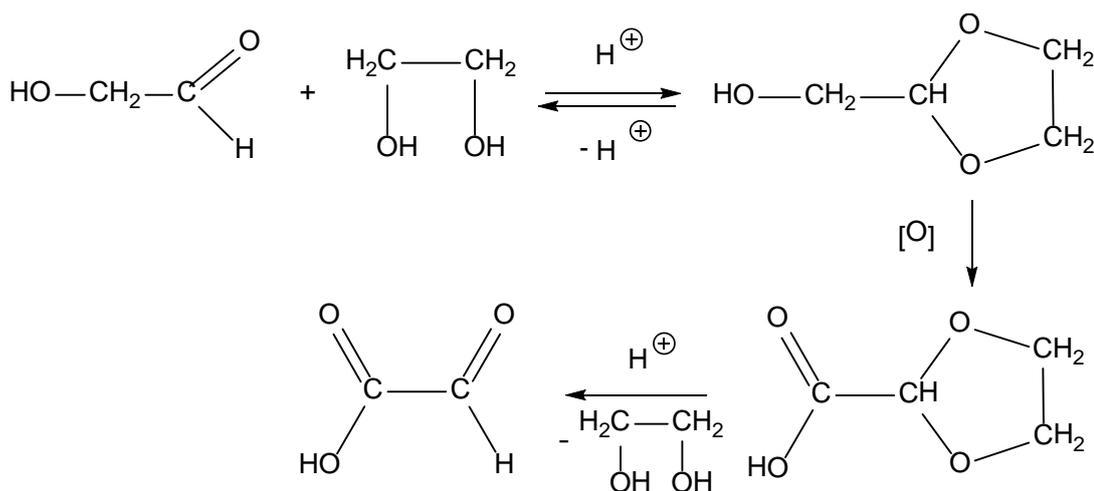


В циклической структуре кислород кольца до циклизации принадлежал OH- группе, а кислород полуацетального гидроксила – альдегидной группе исходного вещества.

При взаимодействии ацетальдегида в кислой среде с метиловым спиртом получается полуацеталь, а затем диэтилацеталь с этиленгликолем - циклический ацеталь. 5-Оксипентаналь в кислой среде за счет внутримолекулярного взаимодействия образует циклический полуацеталь.

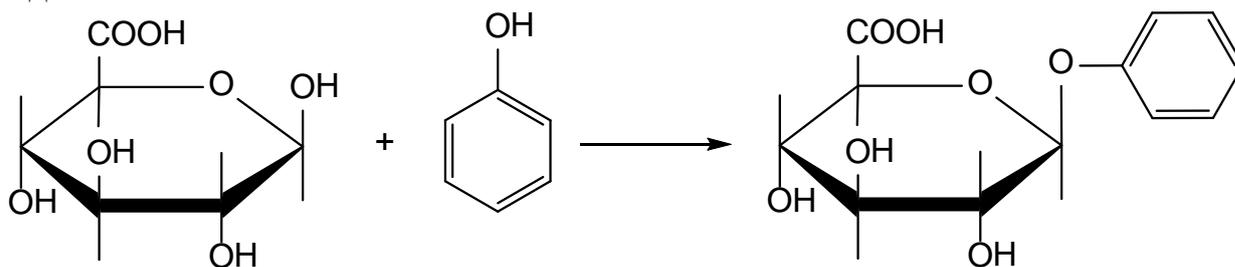
Значение реакции ацетализации:

1. Получение ацеталей часто используются в целях защиты реакционноспособной альдегидной группы на время протекания реакций с другими фрагментами молекулы. Снятие защиты производят гидролизом в кислой среде. Например, при необходимости окислить в гликолевом альдегиде HO-CH₂-CHO только концевую первичноспиртовую группу, нужно обязательно защитить альдегидную группу, т. к. она легче спиртовой способна к окислению:



2. В виде ацеталей происходит выведение из организма с мочой «чужеродных» соединений. Так, глюкуроновая кислота (циклический полуацеталь), содержащаяся в печени, образует ацетали со многими гидроксилсодержащими веществами (фенолами), получающимися в

организме из лекарственных средств, при трансформации аминокислот и т.д.



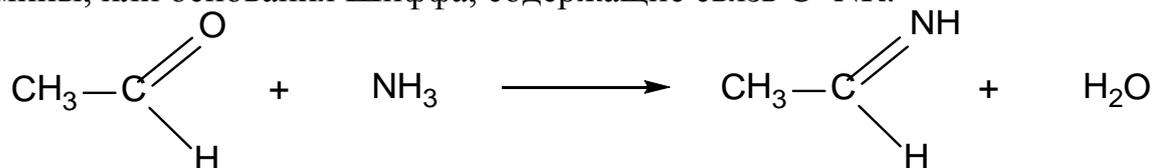
фенилацеталь

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

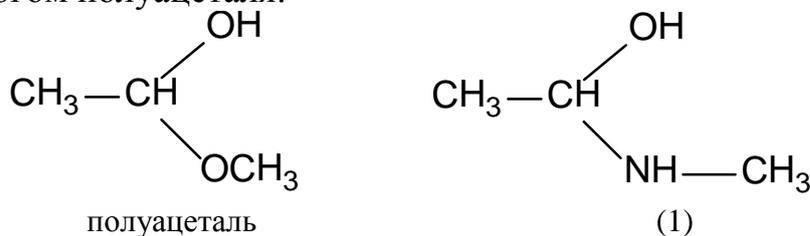
Задача 2 Опешите механизм образования имина при взаимодействии ацетальдегида с этиламино.

Решение.

Общий подход. При взаимодействии оксосоединений с аммиаком образуются неустойчивые незамещенные имины, содержащие связь C=NH, при взаимодействии с аминами сравнительно устойчивы замещенные имины, или основания Шиффа, содержащие связь C=NR:



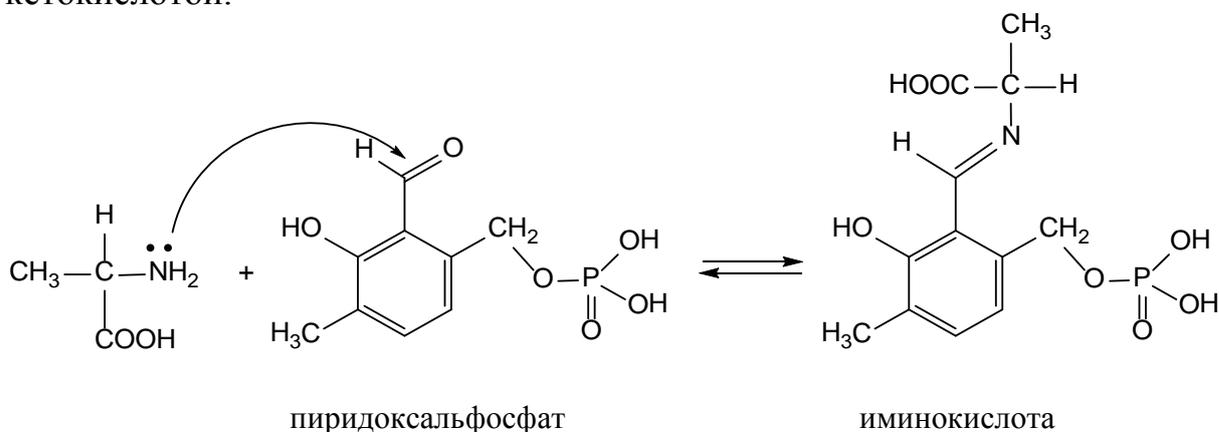
1 этап. Взаимодействие этанала с этиламино является реакцией реагента с неподеленной парой электронов у атома азота к электрофильному (электронодефицитному) карбонильному атому углерода. Атомы водорода, связанные с аммониевым атомом азота в биполярном ионе имеют кислый характер и один из них мигрирует в виде протона к атому кислорода с наибольшей электронной плотностью с образованием соединения. Соединение 1 является с химической точки зрения аналогом полуацетала:



В этих соединениях атом углерода одновременно связан с двумя электроноакцепторными группами, что делает их неустойчивыми. В отличие от полуацетала в соединении 1 имеет у атома азота кислый атом водорода, что создает возможность отщепления молекулы H₂O и тем самым повышения стабильности соединения.

Закключение. Образование имина (основания Шиффа) из ацетальдегида и метиламина протекает как реакция присоединения – отщепления, т. е. происходит нуклеофильное присоединение к карбонильной группе амина с последующим отщеплением H_2O .

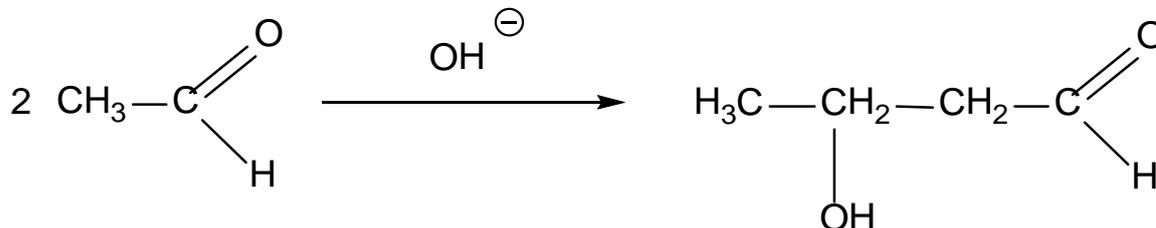
Биологическая роль образования и гидролиза иминов особенно велика в реакции переаминирования, т.е. когда необходимые для построения белков α -аминокислоты могут образовываться из других соединений, например, кетонокислот, полученных при углеродном обмене. Реакция переаминирования проходит с участием пиридоксальфосфата, производного витамина B_6 . Первой стадией является образование имина, который далее будет вступать в реакцию с кетонокислотой:



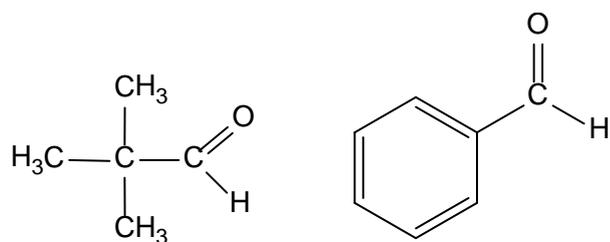
Задача 3 Какое химическое превращение будет происходить с ацетальдегидом при добавлении к нему водной щелочи?

Решение

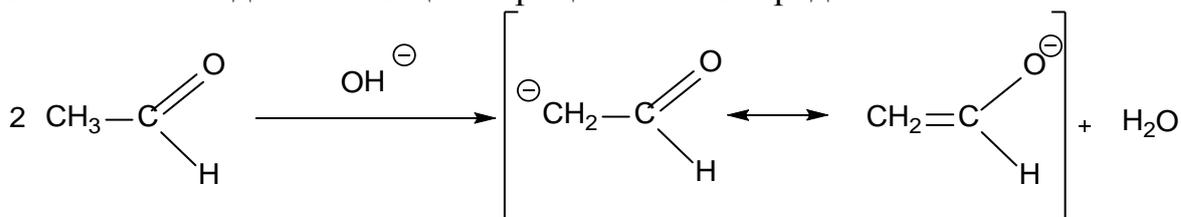
Общий подход. Под действием каталитических количеств основания (щелочи) альдегиды превращаются в β -оксиальдегиды. Этот процесс носит название альдольной конденсации.



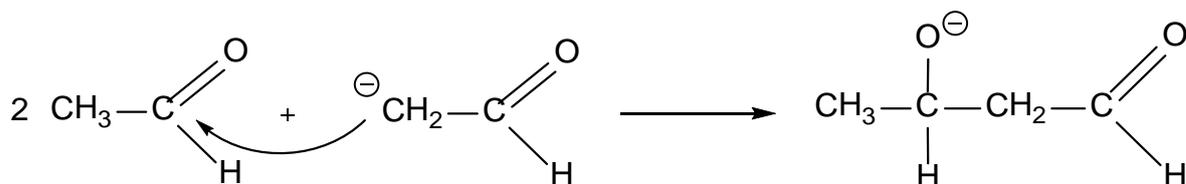
Две молекулы альдегида могут взаимодействовать между собой вследствие того, что в одной из них реакционным центром является альдегидная группа, в другой подвижный атом водорода у α -углеродного атома (СН-кислотный центр), который может отщепляться под действием щелочных агентов. Альдегиды не имеющие водородных атомов у α -углеродного атома, например, триметилуксусный альдегид, бензальдегид вступать в реакцию альдольной конденсации.



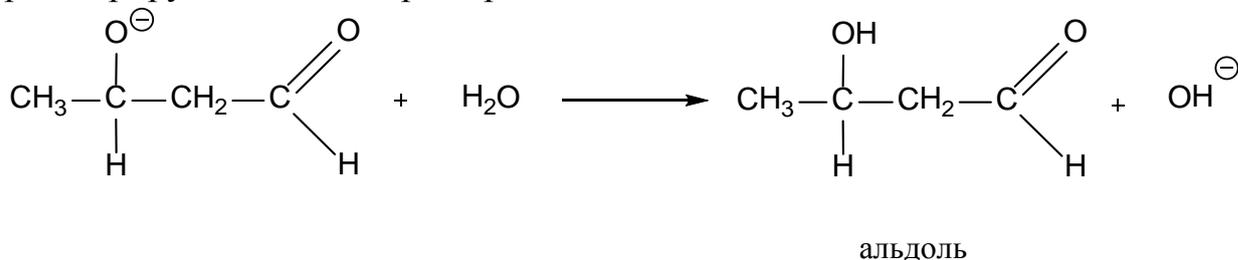
1 этап. В результате атаки со стороны гидроксильного иона по СН-кислотному центру ацетальдегида выделяется термодинамически устойчивая молекула воды и образуется карбанион, стабилизированный возможностью делокализации отрицательного заряда:



Возникший карбанион выступает в роли нуклеофильного реагента по отношению к второй молекуле ацетальдегида с образованием алкоксид-иона:



Алкоксид-ион протонируется водой с образованием альдоля и регенерирует катализатор гидроксид – ион:



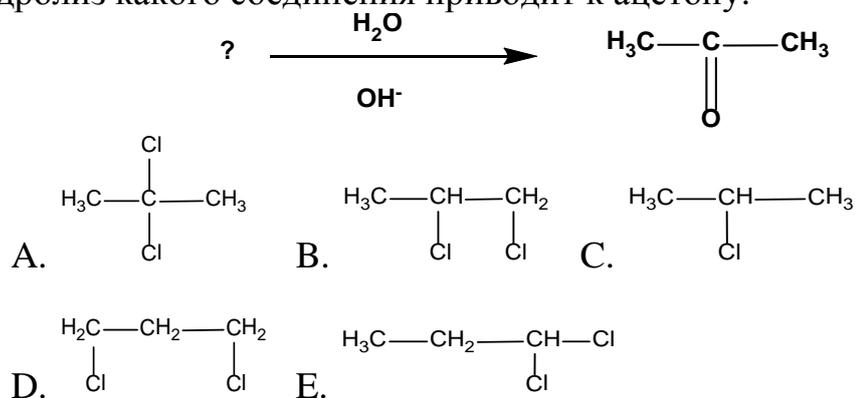
Это происходит потому что, алкоксид-ион является более сильным основанием, чем гидроксид –ион

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

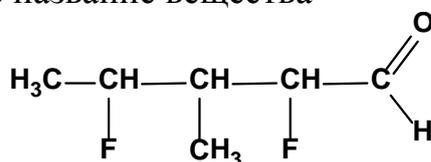
Альдольная конденсация протекает в клетках растений и животных при участии биологических катализаторов- ферментов. Например, в процессе фотосинтеза в присутствии основных катализаторов из двух фрагментов – фосфорилированных диоксиацетона и глицеринового альдегида в результате альдольной конденсации образуется гексоза и далее в результате поликонденсации – полисахарид.

Тесты для самоконтроля:

1. Гидролиз какого соединения приводит к ацетону:

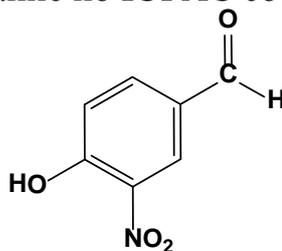


2. Выберите правильное название вещества



- A. 2,4-дифтор-3-метилпентаналь
- B. 3-метил-2,4-дифторпентаналь
- C. 2,4-дифтор-3-метилгексановый альдегид
- D. 2,4-дифтор-3-метилгексаналь
- E. 2,4-дифтор-3-метил-1-формилпентан

3. Укажите правильное название по IUPAC соединения:



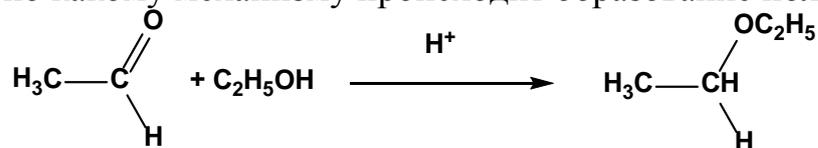
- A. 4-гидрокси-3-нитробензальдегид
- B. 4-гидрокси-5-цианобензальдегид
- C. 2-амино-4-формилфенол
- D. 6-амино-4-формилфенол
- E. 4-гидрокси-3-аминобензальдегид

4. Качественной реакцией на альдегиды служит:

- A. Реактив Толленса
- B. Бромная вода
- C. Реактив Вагнера

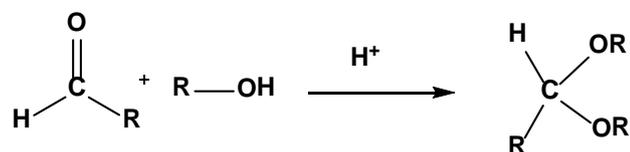
- D. Раствор йода в NaOH
E. Нитрующая смесь

5. Укажите, по какому механизму происходит образование полуацеталей?



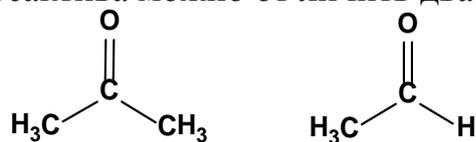
- A. A_N
B. A_E
C. S_E
D. S_N
E. S_R

6. Продукты, которые образуются в реакции называются:



- A. Сложные эфиры
B. Простые эфиры
C. Ацетали
D. Альдегидспирты
E. Основания Шиффа

7. С помощью какого реактива можно отличить два вещества?:

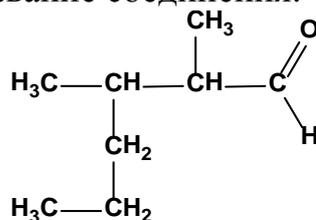


- A. $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$
B. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$
C. CH_3OH
D. HCN
E. NaHSO_3

8. Какое вещество будет вступать в реакцию с реактивом Толленса?

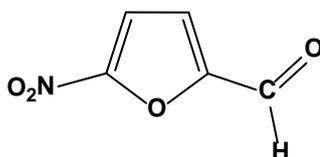
- A. $\text{H}-\text{COOH}$
B. CH_3-COOH
C. $\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$
D. $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$
E. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{COOH}$

9. Приведите правильно название соединения:



- A. 2,3-диметилгексаналь
- B. 2-метил-3-пропилбутаналь
- C. 3-метилгексаналь
- D. 1,2-диметилпентаналь
- E. 2,3-диметилгексеналь

10. С помощью какого реагента можно доказать наличие альдегидной группы в молекуле 5-нитрофурфураля:



- A. $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$
- B. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$
- C. NaNO_2
- D. NH_3
- E. NaOH

Литература для самоподготовки:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985.- с. 188-203.
2. Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
3. Артемьев Н.Н., Белобородов В.Л. и др. Руководство к лабораторным занятиям по органической химии. – М.: Медицина, 1985. – с.92-108.
4. Губський Ю.І., Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005 с.114-126

ЗАНЯТИЕ 10

Тема: Практические навыки и решение ситуационных задач по теме «Биологически важные реакции оксосоединений».

Мотивация темы: Альдегидный и кетонный карбонилы содержатся в многочисленных биологически важных соединениях растительного и животного происхождения (витамины, гормоны, кортикостероиды, сердечные гликозиды, углеводы и др.). Высокая реакционная способность оксосоединений широко используется в тонком органическом синтезе для получения эффективных фармацевтических препаратов. Знание особенностей электронного строения и химии альдегидов и кетонов является основой для осмысленного понимания и усвоения биохимических процессов, вопросов фармакокинетики, прогнозирования совместимости лекарственных средств.

Цель: Сформировать знания об основных химических превращениях оксосоединений, имеющих важное значение в биологических системах, и умение проводить качественные реакции на отдельные представители альдегидов и кетонов.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
4. Проводить и интерпретировать характерные и качественные реакции карбонильных соединений.	6. Объяснять электронные эффекты заместителей находящихся в сопряжении с карбонильной группой.
5. Иллюстрировать примерами взаимосвязь "структура – химические свойства" альдегидов и кетонов.	7. Объяснять влияние СН кислотности и сопряжения на реакционную способность.
6. Решать проблемные задачи по химическому взаимопревращению классов органических соединений.	8. Применять понятие сопряжения при классификации сопряженных систем.

Структура занятия:

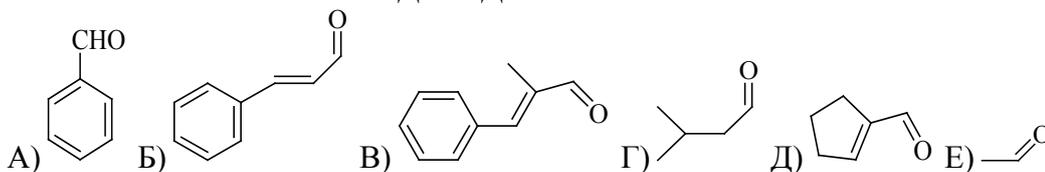
- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 5 мин. |
| 2. Контрольная работа | 40 мин. |
| 3. Собеседование и индивидуальная коррекция знаний | 30 мин. |
| 4. Анализ типичных ошибок студентов | 10 мин. |
| 5. Подведение итогов достижения учебных целей | 5 мин. |

Тесты для подготовки к контрольной работе:

1. НАИБОЛЕЕ ПОЛНОЕ И ТОЧНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ. АЛЬДЕГИДЫ – ЭТО

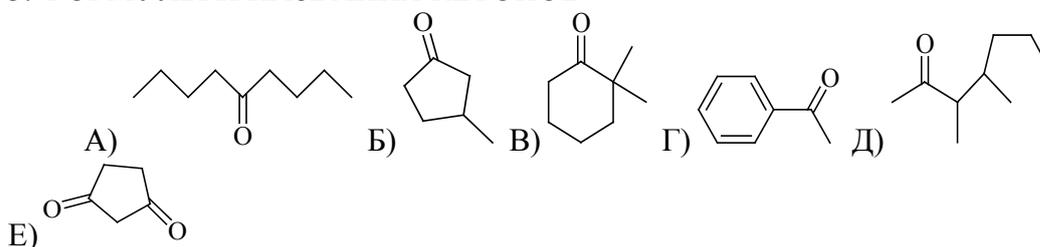
- 1) производные углеводородов в молекулах которых у одного и того же атома углерода два атома водорода замещены атомом кислорода
- 2) производные алканов, которые в своем составе содержат группу атомов –СО-
- 3) производные алканов, в молекулах которых атом водорода (один или несколько) замещен на группу -СНО
- 4) органические соединения, содержащие карбонильную группу, связанную с атомом водорода

2. ФОРМУЛЫ И НАЗВАНИЯ АЛЬДЕГИДОВ



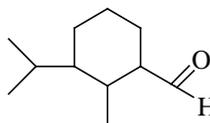
- 1) 2-метил-3-фенилпропеналь
- 2) 3-фенилпропеналь
- 3) ацетальдегид
- 4) α -нафталальдегид
- 5) бензальдегид
- 6) циклопентанкарбоксальдегид
- 7) циклогексан-1-карбоксальдегид
- 8) 3-метилбутаналь
- 9) н-бутиральдегид
- 10) фенилацетальдегид

3. ФОРМУЛЫ И НАЗВАНИЯ КЕТОНОВ



- 1) 1,3-циклогексадиенон
- 2) 1,3-циклопентадиенон
- 3) 2,2-диметилциклогексанон
- 4) 3,4-диметил-2-гептанон
- 5) 3-метилциклопентанон
- 6) 5-метил-2-октанон
- 7) ди-н-бутил кетон
- 8) метил-циклопентил кетон
- 9) метил-фенил кетон
- 10) метил-третбутил кетон

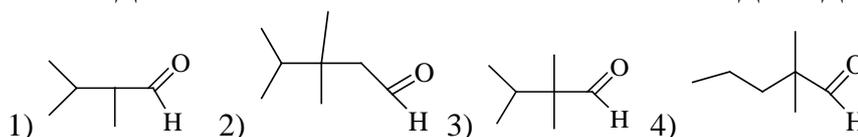
4. ВЕЩЕСТВО, С ФОРМУЛОЙ



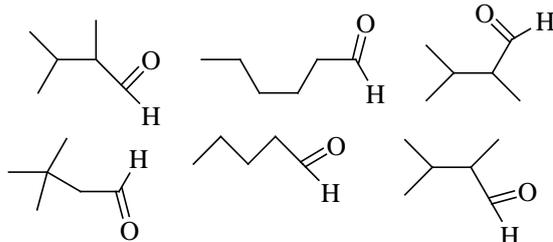
НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) 1-метил-2-изопропилциклопентан-3-аль
- 2) 2-метил-3-пропилциклогексаналь
- 3) 2-метил-3-изопропилциклогексанкарбальдегид
- 4) метилизопропилциклогексаналь-1

5. ФОРМУЛА ДИМЕТИЛИЗОПРОПИЛЛУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА



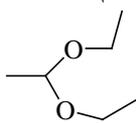
6. УКАЖИТЕ КОЛИЧЕСТВО ВЕЩЕСТВ, ИЗОБРАЖЕННЫХ СЛЕДУЮЩИМИ



ФОРМУЛАМИ

- 1) три 2) четыре 3) пять 4) шесть 5) два

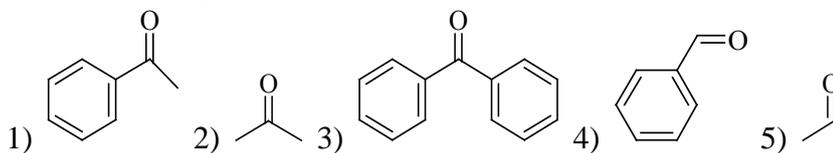
7. ВЕЩЕСТВО, ИМЕЮЩЕЕ СЛЕДУЮЩУЮ ХИМИЧЕСКУЮ ФОРМУЛУ



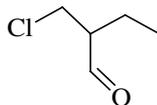
ОТНОСИТСЯ К

- 1) простым эфирам 2) сложным эфирам 3) полуацетальдам
4) ацетальдам 5) кетонам 6) альдегидам

8. ФОРМУЛА БЕНЗОФЕНОНА

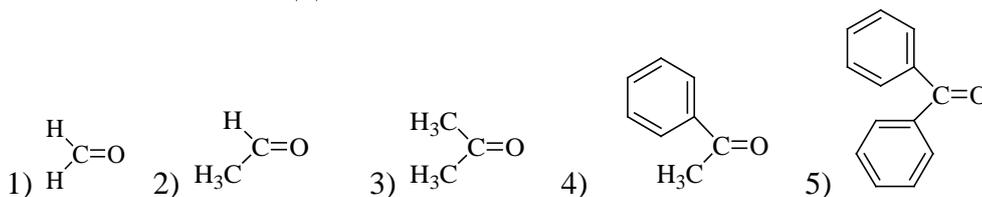


9. УКАЖИТЕ НАЗВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕЙ МОЛЕКУЛЫ

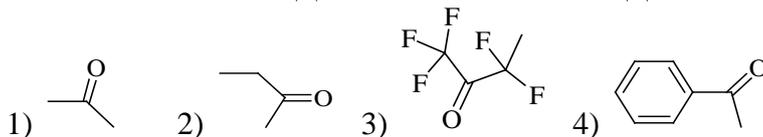


- 1) 1-хлор-2-бутанальдегид 2) 2-(хлорметил)бутаналь 3) 3-хлор-2-этилпропаналь
4) 4-хлор-2-оксобута 5) 1-хлор-2-формилбутан

10. ФОРМУЛА СОЕДИНЕНИЯ, У КОТОРОГО НА КАРБОНИЛЬНОМ АТОМЕ УГЛЕРОДА СОСРЕДОТОЧЕН НАИБОЛЬШИЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД



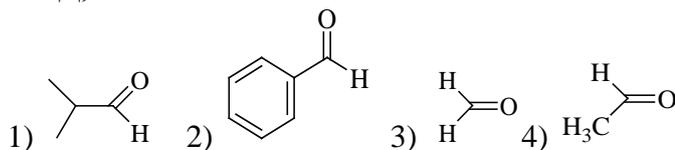
11. ФОРМУЛА СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩЕГО НАИБОЛЬШИЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД НА АТОМЕ УГЛЕРОДА КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

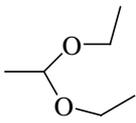


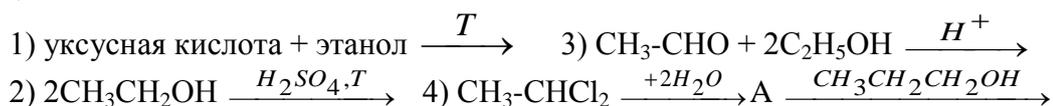
12. В РЕАКЦИИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА С БРОМНОЙ ВОДОЙ ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) 2-бромбензальдегид 2) 4-бромбензальдегид
3) 3-бромбензальдегид 4) бензойная кислота

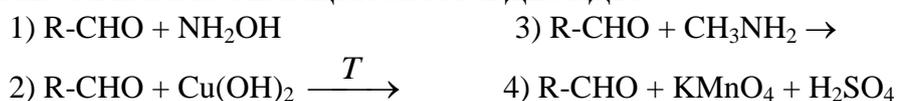
13. НАИБОЛЕЕ АКТИВНО С ВОДОЙ, ОБЛАДАЮЩЕЙ СЛАБЫМИ НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ, БУДЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВОВАТЬ АЛЬДЕГИД, ФОРМУЛА КОТОРОГО



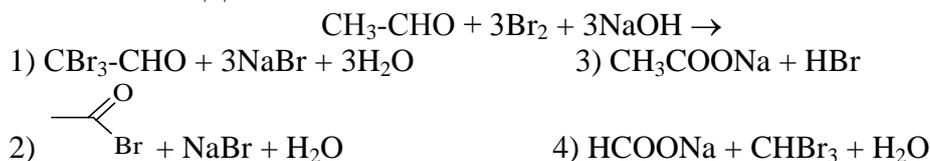
14. ВЕЩЕСТВО, ИМЕЮЩЕЕ ФОРМУЛУ  МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО РЕАКЦИИ



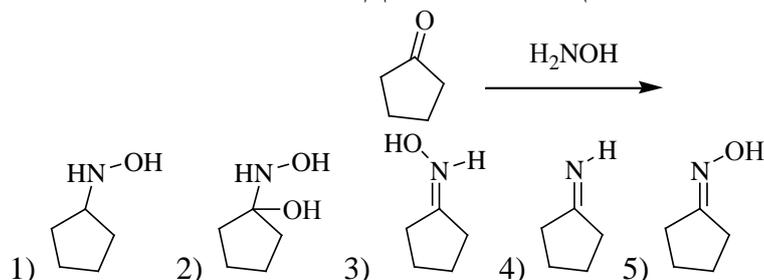
15. КАЧЕСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ НА АЛЬДЕГИДЫ



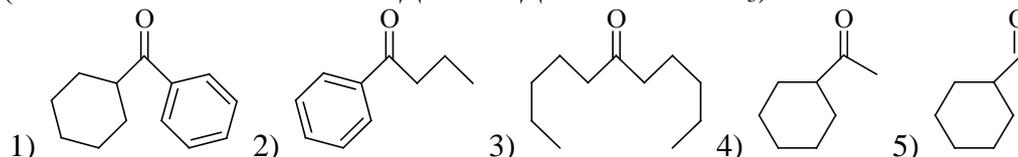
16. В ПРИСУТСТВИИ ЩЕЛОЧЕЙ АЛЬДЕГИДЫ РЕАГИРУЮТ С ГАЛОГЕНАМИ И ДАЖЕ ВОЗМОЖНА РЕАКЦИЯ С ЙОДОМ. В ХОДЕ СЛЕДУЮЩЕЙ РЕАКЦИИ ОБРАЗУЮТСЯ ПРОДУКТЫ



17. УКАЖИТЕ ФОРМУЛУ ПРОДУКТА РЕАКЦИИ



18. ФОРМУЛА СОЕДИНЕНИЯ, ДАЮЩЕГО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЙОДОФОРМНЫЙ ТЕСТ (ОБРАЗУЕТ ЖЕЛТЫЙ ОСАДОК ЙОДОФОРМА CHI_3)

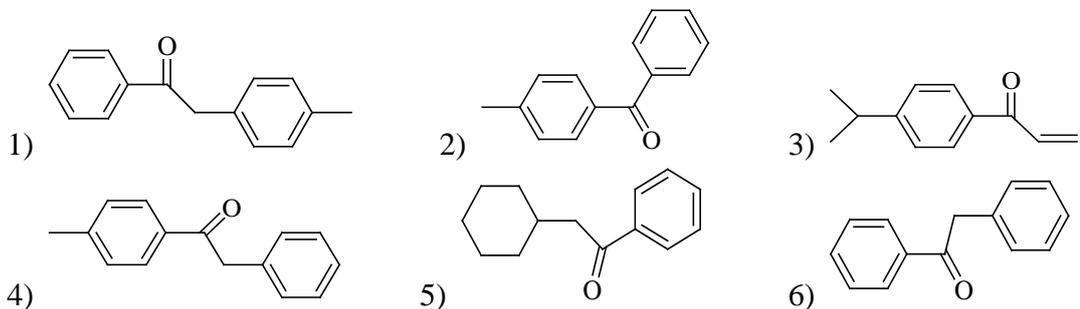


19. НАИБОЛЕЕ ТОЧНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЛЯ КЕТОНОВ. КЕТОНЫ - ЭТО

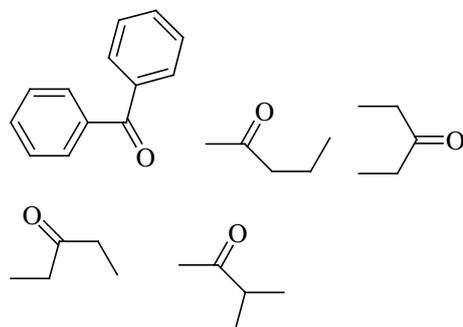
- 1) производные алканов, которые в своем составе имеют группу атомов $-\text{CO}-$
- 2) производные углеводородов имеющие в своем составе группу атомов $-\text{CHO}$
- 3) органические соединения, в молекулах которых атом углерода карбонильной группы связан с двумя атомами углерода

4) оксосоединения, имеющие в составе молекулы группу атомов 

20. ФОРМУЛА ВЕЩЕСТВА, ИМЕЮЩЕГО НАЗВАНИЕ БЕНЗИЛ-ПАРА-ТОЛУИЛКЕТОН

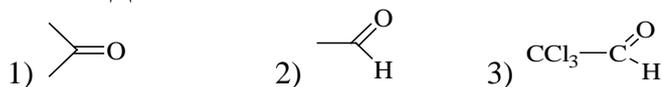


21. ЧИСЛО ВЕЩЕСТВ, ПРЕДСТАВЛЕННОЕ СЛЕДУЮЩИМИ ФОРМУЛАМИ РАВНО

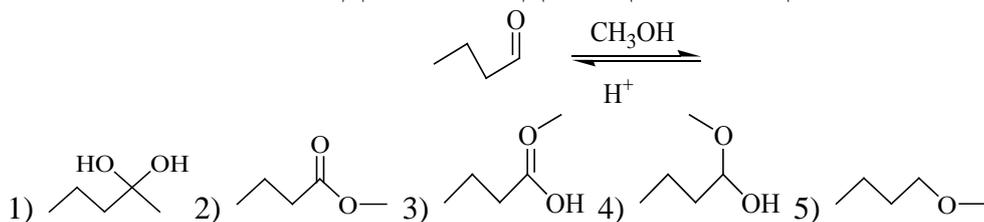


1) одному 2) двум 3) трем 4) четырем 5) пяти

22. НАИБОЛЕЕ АКТИВНО В РЕАКЦИЯХ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ СОЕДИНЕНИЕ С ФОРМУЛОЙ



23. УКАЖИЕ ФОРМУЛУ ПРОДУКТА СЛЕДУЮЩЕЙ РЕАКЦИИ



24. АЦЕТОН НЕЛЬЗЯ ПОЛУЧИТЬ РЕАКЦИЕЙ

- 1) пропанола-2 с оксидом меди
- 2) 2,2-дихлопропана с водным раствором КОН
- 3) 1,2- дихлопропана с водным раствором NaOH
- 4) пропина-1 с водой в присутствии кислоты и солей двухвалентной ртути

25. ДИМЕТИЛКЕТОН ОБРАЗУЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ГИДРОЛИЗА

- 1) $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$
- 2) 2-хлорпропана
- 3) 1,1,1-трихлорпропана
- 4) 2,2-дихлорпропана
- 5) 1,2-дихлорпропана

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. с.114-126.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. с.92-108.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с.188-203

Занятие 11

Тема: Карбоновые кислоты и их функциональные производные

Мотивация темы: Высокая реакционная способность карбоновых кислот, их функциональных производных широко используется в органическом синтезе, промышленности лекарственных средств. Карбоновые кислоты играют исключительно важную роль в обменных процессах растительных и животных организмов. Будучи промежуточными соединениями, в ходе окисления углеводов, жиров, белков, они участвуют в биосинтезе аминокислот, стероидов, алкалоидов, сапонинов и т.п.

Цель: Сформировать знания закономерностей и особенностей в химическом поведении карбоновых кислот и их функциональных производных, лежащих в основе процессе метаболизма.

Конкретные цели:	Исходный уровень знаний:
Уметь:	
1. Прогнозировать порядок изменения силы ОН – кислот в гомологическом ряду карбоновых кислот.	1. Объяснять электронное строение атома углерода в sp^2 -, sp^3 -, sp - типе гибридизации 2. Объяснять конформацию "зигзаг" открытой углеродной цепи; геометрическую изомерию алкенов.
2. Использовать знания особенностей строения карбоновых при объяснении закономерностей их химического поведения.	3. Определять и графически изображать электронные эффекты заместителей.
	4. Объяснять кислотность и основность органических соединений.
3. Проводить и интерпретировать некоторые характерные и качественные реакции кислот, их функциональных производных.	5. Объяснять механизмы реакций электрофильного присоединения (A_E) и нуклеофильного замещения (S_N).

Структура занятия:

1. Организационная часть 1 мин.
2. Проверка исходного уровня знаний студента 9 мин.
3. Практическая часть: "Реакционная способность карбоновых кислот и их производных. Строение и свойства липидов."
- 3.1. Обучение алгоритмам: прогнозирование силы карбоновых 10 мин.

- кислот
- 3.2. Механизм реакции нуклеофильного замещения (гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот). 10 мин.
 - 3.3. Решение проблемных задач по химическому превращению жирных, ароматических карбоновых кислот, их функциональных производных; сложных эфиров (липидов), амидов, ангидридов 20 мин.
 4. Коррекция занятия 2 мин.
 5. Лабораторная работа 30 мин.
 6. Контроль выполнения лабораторной работы 3 мин.
 7. Коррекция типичных ошибок студентов
 8. Подведение итогов достижений учебных целей и выдача заданий для самоподготовки. 1 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Классификация номенклатура карбоновых кислот	Систематизируйте основные правила конструирования названий карбоновых кислот по заместительному методу (система IUPAC). Напишите структурные формулы следующих соединений: муравьиная, уксусная, пропановая, щавелевая, малоновая, янтарная, о-фталевая, акриловая, стеариновая, олеиновая кислоты. Проведите их классификацию.
2.	Способы получения карбоновых кислот	Перечислите основные способы получения карбоновых кислот. Напишите схемы получения: бензойной кислоты окислением соответствующего углеводорода; щавелевой кислоты окислением соответствующего альдегида.
3.	Электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-аниона	Приведите электронное строение -COOH группы и карбоксилат-аниона. Покажите влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в радикале на изменение кислотности на примере: HCOOH и CH ₃ COOH и Cl-CH ₂ COOH; CH ₃ COOH и HOOC-COOH; CH ₃ COOH и C ₆ H ₅ COOH.
4.	Функциональный анализ COOH-группы	Напишите схемы получения: солей уксусной, стеариновой кислот; сложных эфиров, хлорангидридов, ангидридов уксусной, бензойной кислот, амида уксусной кислоты.
5.	Механизм реакции	Опишите механизм реакции нуклеофильного

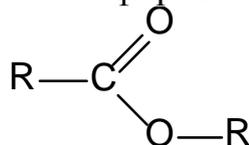
	нуклеофильного замещения (S_N)	замещения на примере реакции этерификации этилового спирта и уксусной кислотой; а так же щелочного гидролиза этилацетата.
6.	Реакция декарбоксилирования	Напишите реакцию декарбоксилирования щавелевой, бензойной кислот.
7.	Реакция галогенирования кислот	Определите I-, M- эффекты $COOH$ - группы. Напишите реакцию хлорирования пропионовой кислоты хлором, гидрохлорирования пропановой кислоты. Объясните дезактивирующее, m- ориентирующее влияние $COOH$ - группы в реакциях (S_E) для бензойной кислоты.
8.	Химические свойства строение липидов	Напишите реакцию гидролитического расщепления в щелочной среде дипальмитоилстеариоглицерина. Напишите структурные формулы фосфатидилколаминов (кефалины) и фосфатилхолинов (лецитины), содержащих остатки олеиновой и стеариновой кислот. Какие продукты реакции образуются в результате их гидролиза?
9	Лабораторная работа	1. Открытие уксусной кислоты 2. Образование нерастворимых кальциевых солей высших жирных кислот 3. Открытие щавелевой кислоты в виде кальциевой соли 4. Получение этилацетата

Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача 1 Синтезируйте этиловый эфир уксусной кислоты, используя в качестве исходного соединения малоновую кислоту. С полученным этилацетатом осуществите реакции гидролиза и аммонолиза.

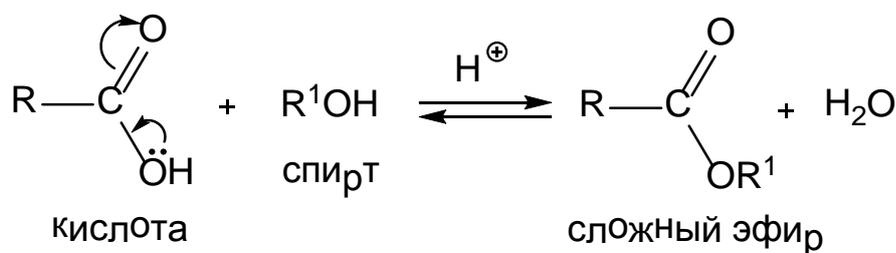
Решение

Общий подход. Этилацетат относится к сложным эфирам, характеризующимся наличием сложноэфирной группы.



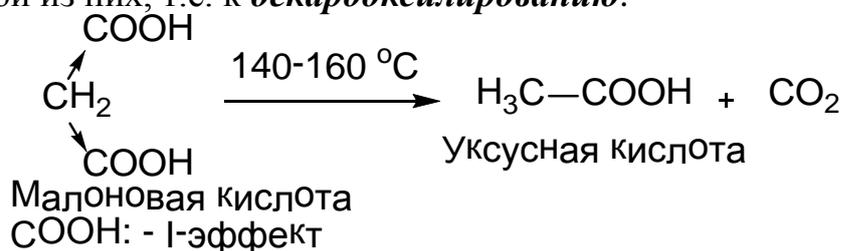
Классическим способом получения сложных эфиров является **реакция этерификации**, т.е. взаимодействие карбоновой кислоты со спиртом. Реакция этерификации протекает по механизму присоединения-отщепления, или нуклеофильного замещения (S_N).

Схема реакции в общем виде:

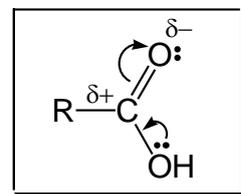


Реакция катализируется кислотами и является обратимой. Это означает, что полученный сложный эфир под действием воды способен гидролизываться до исходных кислоты и спирта.

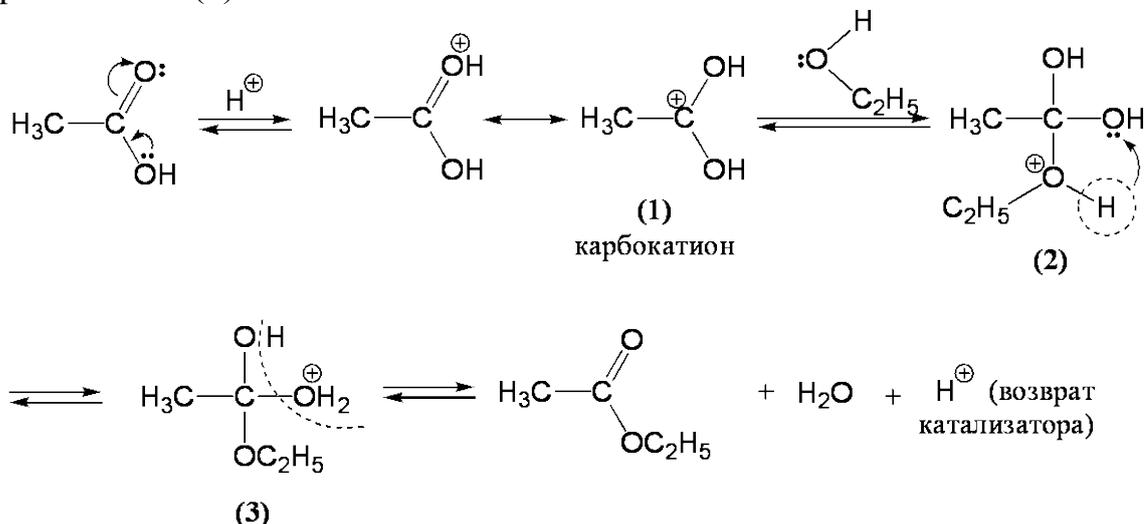
1 этап. В качестве исходного продукта для получения уксусной кислоты (одноосновной) предлагается двухосновная малоновая кислота. Поскольку в малоновой кислоте у одного и того же атома углерода содержатся две сильные электроноакцепторные группы, она способна к потере одной из них, т.е. к *декарбоксилированию*:



2 этап. Реакция этерификации проводится в присутствии сильных минеральных кислот (конц. H_2SO_4 , HCl). Это объясняется тем, что электрофильность атома углерода в карбоксильной группе, вызванная поляризацией π -связи, понижена за счет + M-эффекта OH-группы.



Поэтому реакция со слабыми нуклеофильными реагентами, к которым относится спирт, катализируется сильными кислотами. Функцией катализатора является повышение электрофильности атома углерода карбоксильной группы путем протонирования карбонильного атома кислорода и образования карбокатиона (1):



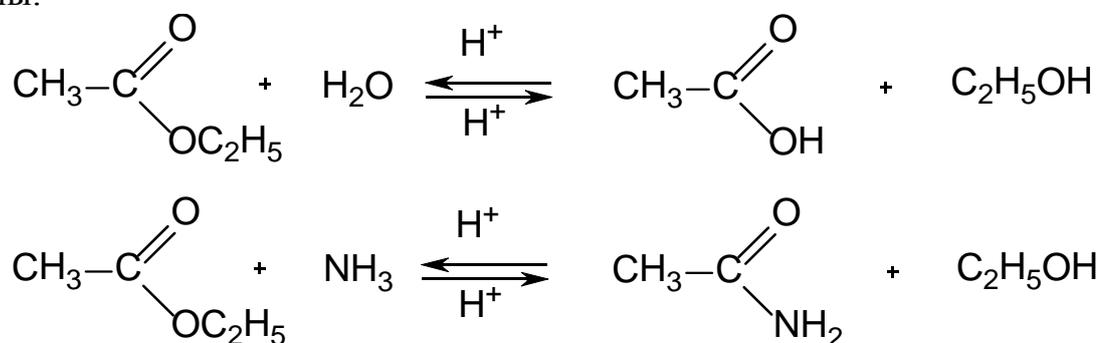
Вследствие взаимодействия этилового спирта за счет неподеленной пары электронов атома кислорода с карбокатионом (1) возникает промежуточное соединение (2), несущее положительный заряд на атоме кислорода. Это соединение находится в равновесии со своим изомером (3). Стабилизация заряженного соединения осуществляется путем отщепления молекулы H_2O и возврата H^+ (кислотного катализатора).

Таким образом, этилацетат получается при этерификации уксусной кислоты этиловым спиртом в результате замещения в карбоксильной группе гидроксид-иона на этоксид-ион (нуклеофильное замещение).

Нужно помнить, что в уравнении общего вида «выделение» H_2O записывается таким образом, что гидроксил «берется» от кислоты, а водород от спирта.

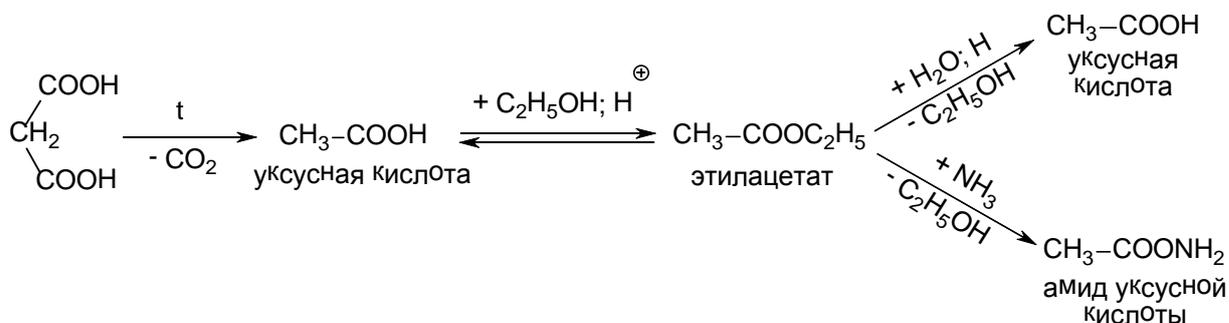
Стадией определяющей скорость реакции, является взаимодействие спирта с карбокатионом. Поэтому существенное значение имеет строение молекулы спирта. При наличии объемных радикалов могут возникнуть пространственные затруднения при подходе к карбокатиону, например, у *трет*-бутилового спирта $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$. Действительно, скорость реакции этерификации резко снижается при переходе от первичного ко вторичному и третичным спиртам (работы Н.А. Меншуткина).

3 этап. Гидролиз сложноэфирной связи (как обратный процесс этерификации) и аммонолиз протекают также по механизму нуклеофильного замещения (S_N) этоксид-иона на OH^- или NH_2^- -анионы.



Гидролиз протекает обязательно в присутствии катализатора (кислотного или щелочного), т.к. уходящий этоксид-ион менее стабилен, чем гидроксид-ион. Реакция аммонолиза проводится практически без катализатора вследствие того, что уходящий этоксид-ион несколько более стабилен, чем NH_2^- -анион.

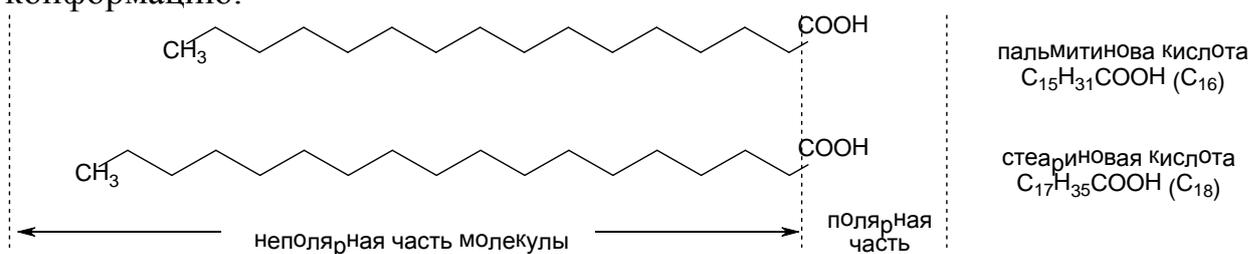
Закключение. Общую схему синтеза этилацетата и его превращений можно представить в следующем виде:



Задача 2 Оливковое масло используется для приготовления инъекционных растворов. В его состав входят олеиновая (80%) и линолевая (7%) кислоты. Исходя из химического строения, объясните причину жидкой консистенции оливкового масла (т.пл. -6°C). В результате какого химического превращения может измениться консистенция этого масла?

Решение

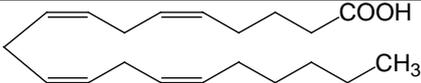
Общий подход. Масла и жиры относятся к нейтральным липидам и представляют собой смесь сложных эфиров, образованных глицерином и высшими жирными кислотами, т.е. они являются триацилглицеринами. При комнатной температуре между ними наблюдается различие в физическом состоянии: масла (обычно растительного происхождения) – жидкие, жиры (животного) – твердые. Высшие жирные кислоты входящие в состав триацилглицеринов, обычно монокарбоновые (одноосновные), с четным числом атомов углерода, как правило, C_{16} , C_{18} , C_{20} в неразветвленной цепи. К числу наиболее распространенных высших насыщенных кислот относятся пальмитиновая и стеариновая кислоты. Длинноцепочный радикал этих кислот имеет зигзагообразную конформацию:



Таблица

Важнейшие ненасыщенные высшие жирные кислоты

Название и общая формула	Структурная формула	Расположение двойной связи	Температура плавления
Олеиновая $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Δ^9	$+16^\circ\text{C}$
Линолевая $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\Delta^{9,12}$	-5°C
Линоленовая	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\Delta^{9,12,15}$	-11°C

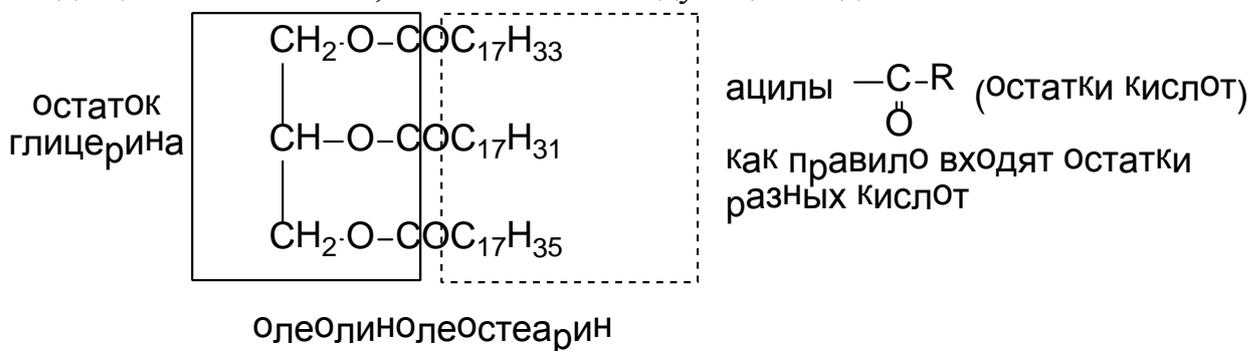
$C_{17}H_{29}COOH$			
Арахидоновая $C_{19}H_{31}COOH$		$\Delta^{5, 8, 11, 14}$	$-49,5^{\circ}C$

Δ (дельта) – так обозначают наличие двойной связи, а цифрой справа – ее начало.

Двойные связи в этих кислотах не сопряжены, т.к. они разделены метиленовыми ($-CH_2-$) звеньями (часто в формулах обведены кружочками). Поэтому иногда можно встретить название «метиленразделенные кислоты». У линолевой и линоленовой кислот сравнительно с олеиновой дополнительные двойные связи располагаются на том участке молекулы, который заканчивается неполярным (метильным) концом.

Ненасыщенные высшие кислоты всегда – *цис*-изомеры, так называемые *олл-цис*-изомеры (от. англ. all – все). Температура плавления кислот понижается с уменьшением числа атомов углерода в цепи, при переходе от насыщенных кислот к ненасыщенным, а также с увеличением числа двойных связей в цепи. Арахидоновая кислота особенно интересна тем, что она является предшественником простагландинов, обладающих гормональной активностью. При образовании простагландинов происходит окисление и замыкание пятичленного цикла в середине цепи арахидоновой кислоты.

1 этап. В оливковом масле содержатся ненасыщенные кислоты: олеиновая и линолевая. Статистическая общая формула триацилглицерина, входящего в его состав, может иметь следующий вид:

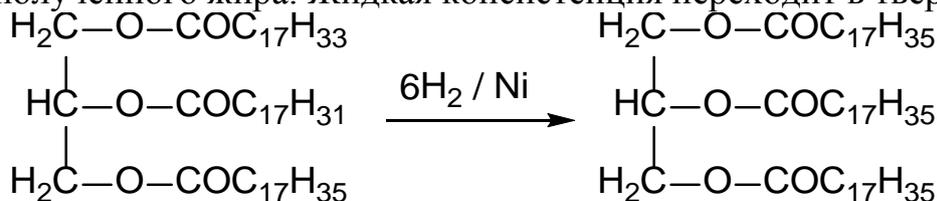


По консистенции такой триацилглицерин будет жидким, т.к. в нем преобладают ненасыщенные кислоты, имеющие более низкие температуры плавления, чем насыщенные. Степень ненасыщенности жиров количественно оценивается **иодным числом**.

Иодное число – это мера содержания ненасыщенных жирных кислот. Иодное число выражается количеством иода в граммах, которое может присоединяться к 100 г жира

2 этап. Для получения твердого жира из жидкого используется реакция гидрогенизации, т.е. гидрирование двойной связи. В результате реакции гидрирования образуются насыщенные кислоты: температура

плавления у них выше и, соответственно, повышается температура плавления полученного жира. Жидкая консистенция переходит в твердую.



Заключение. Таким образом, консистенция нейтральных липидов (жиры и масла) зависит от соотношения насыщенных и ненасыщенных кислот. Если преобладают кислоты ненасыщенные, то жиры (масла) – жидкие (имеют более низкую т.пл.), если преобладают насыщенные кислоты, то жиры – твердые (с более высокой т.пл.).

Задача 3 Постройте формулу молекулы фосфолипида на основе фосфатидной кислоты, проэтерифицированной коламином (2-аминоэтанолом). Назовите этот фосфолипид и охарактеризуйте его отношение к гидролизу.

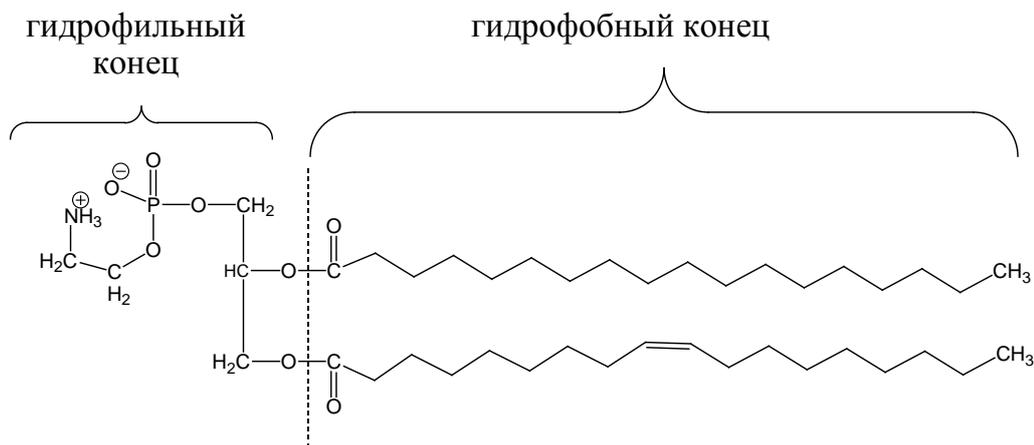
Решение

Общий подход. Фосфолипиды содержатся почти во всех клетках и являются составной частью клеточных мембран. Структурной основой фосфолипидов является *фосфатидная кислота*. В фосфатидной кислоте две гидроксильные группы глицерина этерифицированы высшими жирными кислотами, а третья (первичноспиртовая) – фосфорной кислотой.

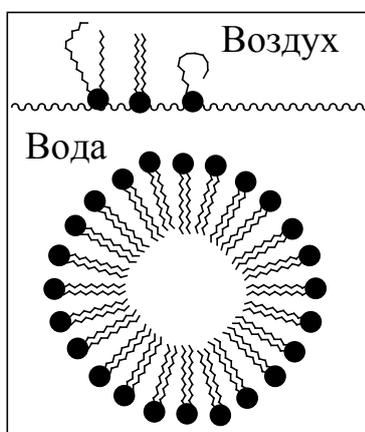


Если остаток фосфорной кислоты в свою очередь проэтерифицировать какими-либо гидроксилсодержащими соединениями, например, аминоспиртами, то получаются сложноэфирные производные, называемые *фосфатидами*.

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



Гидрофильный конец молекулы или «голова» обычно состоит из глицерина, фосфорной кислоты, аминок спирта. Гидрофобный или «хвост» образован алифатической цепью жирных кислот.

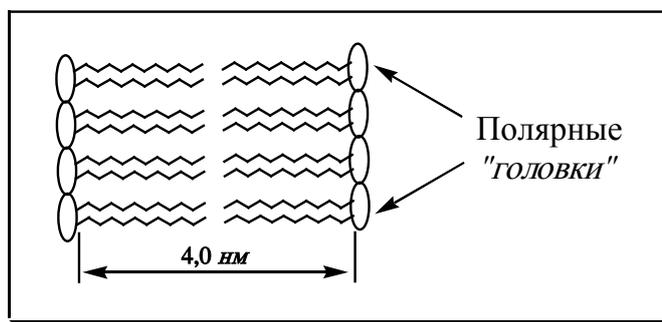


В водной среде фосфолипиды образуют мицеллы, в которых гидрофобные концы молекул определенным образом ориентированы относительно друг друга и образуют гидрофобное ядро, которое определено от водной фазы «покрывалом» из гидрофильных голов. Такая ориентация порождает *двухслойность* мицеллы.

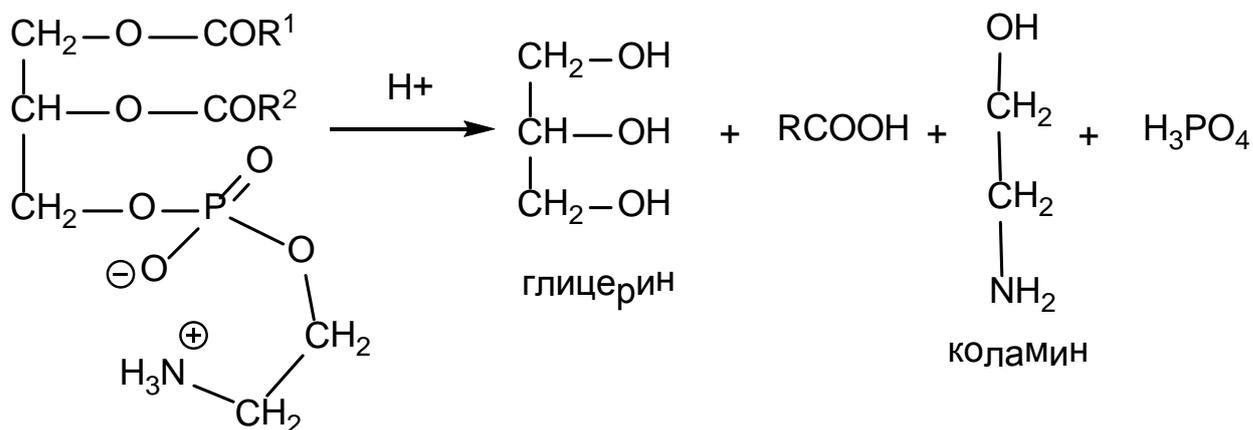
Фосфатиды участвуют в обеспечении избирательной проницаемости мембран и транспорта через них, участвуют в окислительных процессах.

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

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



1 этап. Если проэтерифицировать фосфатную группу фосфатидной кислоты коламином, то полученный фосфатидилколамин будет иметь следующее строение:



Заклучение. Молекула фосфолипида состоит из многоатомного спирта – глицерина, связанного сложноэфирными связями с двумя молекулами высших жирных кислот (насыщенной и ненасыщенной) и молекулой фосфорной кислоты, которая в свою очередь связана сложноэфирной связью с аминоспиртом (коламином или холином).

Тесты для самоконтроля:

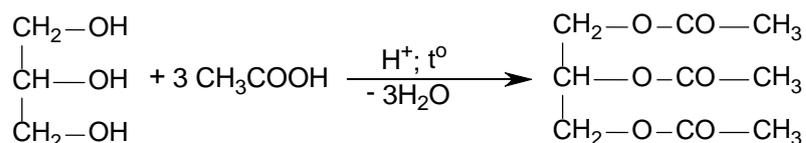
1. Укажите правильное название данного соединения $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$

- A. стеариновая кислота
- B. акриловая кислота
- C. пальмитиновая кислота
- D. олеиновая кислота
- E. масляная кислота

2. Укажите наиболее сильную кислоту в ряду:

- A. $\text{Cl}_3\text{C}-\text{COOH}$
- B. CH_3-COOH
- C. $\text{ClCH}_2-\text{COOH}$
- D. $\text{BrCH}_2-\text{COOH}$
- E. $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{COOH}$

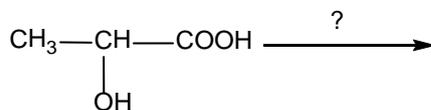
3. Укажите, к какому классу соединений можно отнести данный продукт реакции



- A. ацеталь
- B. основание Шиффа

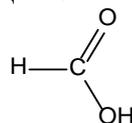
- C. полуацеталь
- D. сложный эфир
- E. простой эфир

4. С каким из приведенных реагентов молочная кислота реагирует только по спиртовой группе?

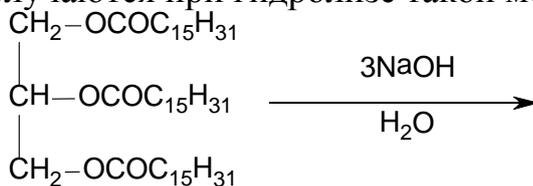


- A. HBr
 - B. CH₃NH₂
 - C. NaHCO₃
 - D. NH₂OH
 - E. Na
5. Выберите кислоту, которая является дикарбоновой:
- A. пропеновая
 - B. пропионовая
 - C. янтарная
 - D. лимонная
 - E. салициловая

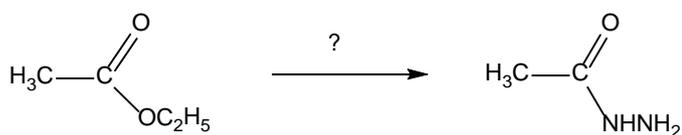
6. С каким из перечисленных соединений не реагирует метановая кислота?



- A. Ag(NH₃)₂OH
 - B. NaCl
 - C. NaHCO₃
 - D. NaOH
 - E. K₂CO₃
7. Какие вещества получают при гидролизе такой молекулы?

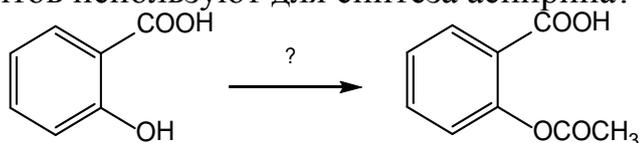


- A. Глицерин и пальмитиновую кислоту
 - B. Пальмитат натрия и глицерин
 - C. Пальмитиновая кислота, глицерат натрия
 - D. Глицерин, пальмитиновая кислота
 - E. Пальмитат натрия, глицерат натрия
8. Выберите реагент для реакции:



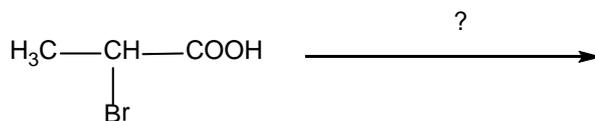
- A. NH_2-NH_2
- B. NH_3
- C. NH_2-CH_3
- D. $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
- E. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

9. Какой из реагентов используют для синтеза аспирина?



- A. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$
- B. CH_3COOH
- C. $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$
- D. CH_3COCH_3
- E. $\text{CH}_3\text{COOCH}_3 (\text{H}^+)$

10. С каким из веществ α -бромпропановая кислота реагирует по карбоксильной группе?



- A. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} (\text{H}^+; \text{t})$
- B. KNO_2
- C. AgNO_2
- D. $\text{KCN} (\text{H}^+; \text{t})$
- E. $\text{CH}_3\text{COOH} (\text{H}^+; \text{t})$

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С.126-140, 251-268.
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. "Кварт", 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. с. 117-118
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с.191-220, 427-440

ЗАНЯТИЕ 12

Тема: Гетерофункциональные карбоновые кислоты. **α -, β -, γ - Гидрокси-, amino- и оксокислоты.**

Мотивация темы: Аминокислоты, окси-, amino- и оксокислоты являются структурными компонентами чрезвычайно важных для жизнедеятельности живых биологических систем (белки, нуклеиновые кислоты, липиды и т.д). К тому же, многие гетерофункциональные органические соединения и их производные применяются в медицинской практике как лекарственные препараты (ацетилхолина хлорид, димедрол, лактат кальция)

Цель: Сформировать знания по стереохимии и реакционной способности с учетом взаимного влияния функциональных групп аминоспиртов, amino-, окси- и оксокислот как основу биохимических процессов и выработать умение выполнять и интерпретировать их качественные реакции.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Характеризовать специфические свойства α -, β -, γ - окси- и аминокислот.	Объяснять кислотность и основность органических соединений.
2. Объяснять понятия: оптическая активность, энантиомерия, диастеромерия, абсолютная конфигурация оптически активных соединений.	Писать механизмы реакций элиминировать и нуклеофильного замещения.
3. Объяснять кето- енольную тауномерию.	Характеризовать строение и химические свойства альдегидной, кетонной карбоксильной групп.
4. Проводить качественные реакции на гетерофункциональные органические соединения.	

Структура занятия

1. Организационная часть 1 мин
2. Контроль исходного уровня знаний 10 мин
3. Практическая часть: "Реакционная способность и стереоизомерия (оптическая изомерия) гетерофункциональных соединений"
- 3.1 Относительная и абсолютная конфигурация органических 10 мин

	молекул	
3.2	Диастереомерия	5 мин
3.3	Кето-енольная таутомерия оксокислот и их производных	5 мин
3.4.	Решение ситуационных задач	15 мин
5.	Коррекция занятия	2 мин
6.	Лабораторная работа	25 мин
7.	Контроль выполнения лабораторной работы	5 мин
8.	Контроль конечного уровня знаний	10 мин
9.	Выдача заданий для самоподготовки	2 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки

	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Номенклатура, структура и изомерия amino-, гидрокси- и оксокислот	Напишите структурные формулы следующих соединений: молочной, яблочной, лимонной, пировиноградной, ацетоуксусной, β -окси(амино-)масляной кислот.
2.	Пространственное строение гетерофункциональных кислот	Опишите признаки хиральности молекул и дайте определение энантиомеров на примере α -аминопропионовой, α -оксимасляной кислот. Укажите принадлежность этих соединений к стереохимическим рядам (D, L- стереохимические ряды). Дайте определение понятию "рацематы". Напишите проекционные формулы диастереомеров винной, яблочной кислот.
3.	Специфические свойства гетерофункциональных кислот (отношение α -, β -, γ -окси- и аминокислот к нагреванию)	Напишите реакции, протекающие при нагревании α -окси (амино) пропановой, β -окси (амино) бутановой, γ -окси(амино) бутановой кислот.
4.	Химические свойства гетерофункциональных кислот и их производных.	Напишите реакции кислотного гидролиза лактона γ -оксивалериановой кислоты. Напишите реакции взаимодействия β -оксипропановой кислоты, α -аминоуксусной, γ -оксимасляной, β -оксимасляной, α -оксивалериановой, β -аминомасляной кислот со следующими реагентами: KOH, C ₂ H ₅ OH, CH ₃ -COCl. Напишите продукты, которые образуются при

		нагревании молочной и лимонной кислот с концентрированной серной кислотой. Дайте названия продуктам реакций.
5.	Получение и химические свойства биогенных аминов	Напишите структурные формулы следующих биогенных аминов: коламина, холина, норадреналина, адреналина. Дайте название этим соединениям по системе IUPAC. Приведите схемы реакций получения аминспиртов. Напишите реакции: а) метилирования коламина и норадреналина; б) ацетилирования холина; в) кислотно гидролиза ацетилхолина; г) образования солянокислых солей норадреналина и адреналина.
6.	Таутомерия оксокислот	Дайте определение понятию "таутомерия". Напишите таутомерные формы ацетоуксусного эфира и щавелевоуксусной кислоты. Докажите химическим путем наличие двух таутомерных форм ацетоуксусного эфира.
7.	Лабораторная работа	1. Доказательство наличия двух карбоксильных групп в винной кислоте 2. Доказательство наличия гидроксильных групп в винной кислоте 3. Разложение лимонной кислоты 4. Кетонное расщепление ацетоуксусного эфира

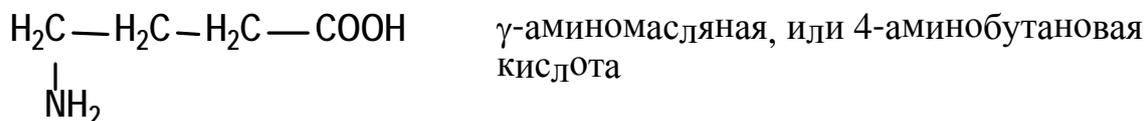
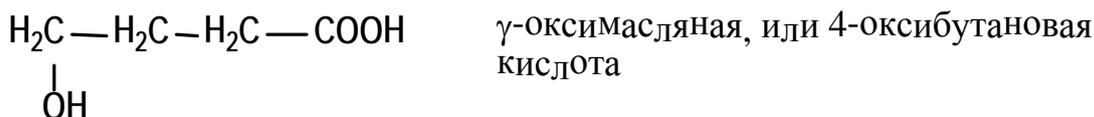
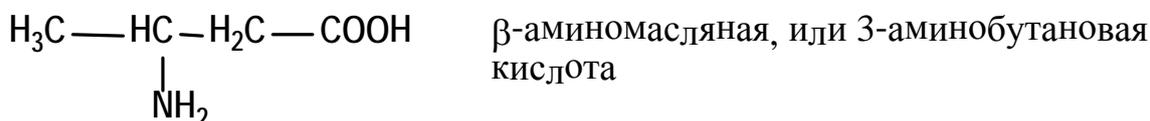
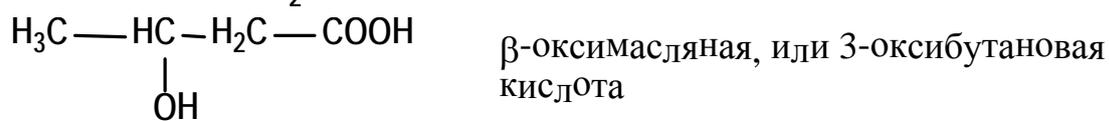
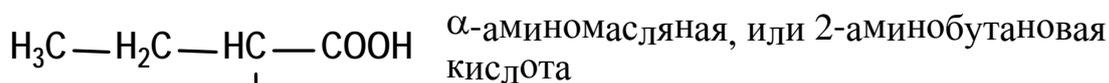
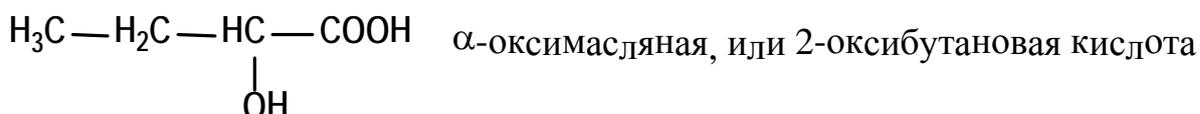
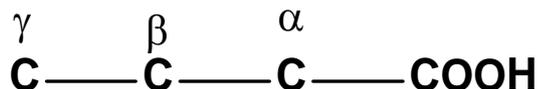
Обучающие задачи и эталоны их решения:

Задача 1. Какие превращения происходят с окси- и аминокислотами при нагревании?

Общий подход. Окси- и аминокислоты являются биологически важными соединениями, участниками многих процессов, происходящих в живых организмах. Ряд этих соединений или их производных являются лекарственными препаратами, например, соли молочной кислоты (лактаты) применяются при малокровии, γ -аминомасляная кислота известна как препарат «аминалон» (природный транквилизатор), β -аланин

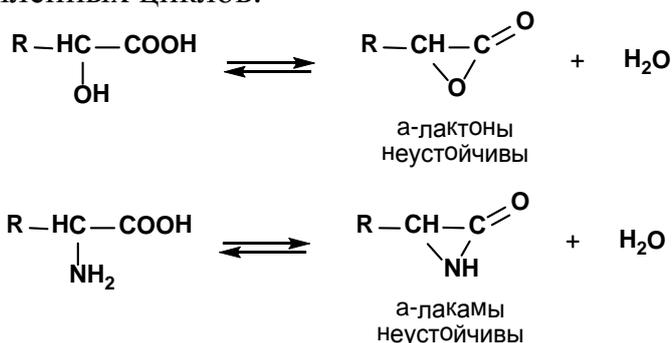
(β-аминопропановая кислота) входит в состав пантотеновой кислоты, являющейся витамином группы В.

Окси- и аминокислоты – бифункциональные соединения. Каких свойств можно ожидать от соединений, содержащих функциональные группы более чем одного типа? Очевидно, они будут обладать свойствами, присущими соединениям, содержащими эти функциональные группы в отдельности, а также обладать свойствами, обусловленными взаимным влиянием этих функций. Вначале классифицируем эти бифункциональные соединения по взаимному расположению функций:

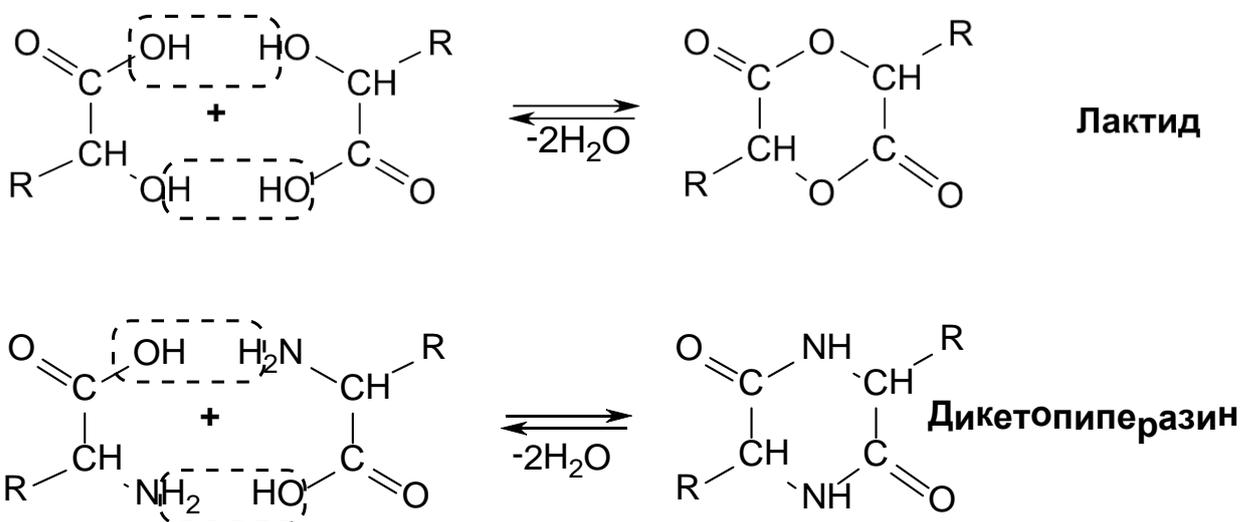


Нагревание, т.е. подача тепловой энергии, может способствовать взаимодействию гетерофункций между собой либо внутри одной (внутримолекулярно), либо между двумя молекулами (межмолекулярно) с образованием в том и другом случае циклических соединений. Эти реакции обратимые, т.к. циклические производные окси- и аминокислот легко гидролизуются с образованием исходных продуктов.

1 этап. *Внутримолекулярное* взаимодействие у *α-производных* теоретически должно привести к возникновению термодинамически неустойчивых трёхчленных циклов.

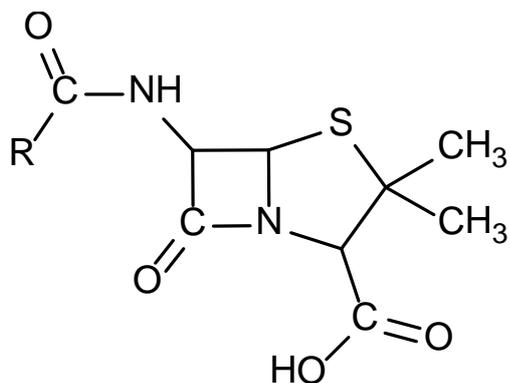


При *межмолекулярном* взаимодействии размер цикла расширяется до шестичленного, т. е. наиболее выгодного, и поэтому реакция практически осуществляется только по этому пути:

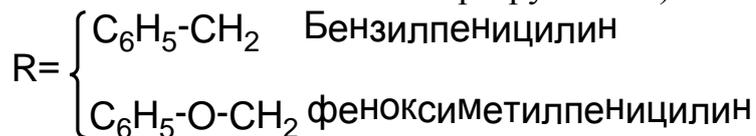


2 этап. *Внутримолекулярная* циклизация *β-производных* должна бы привести к образованию недостаточно устойчивых четырехчленных β-лактонов у β-оксикислот и β-лактамов у β-аминокислот.

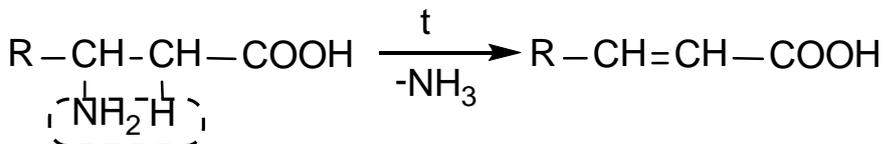
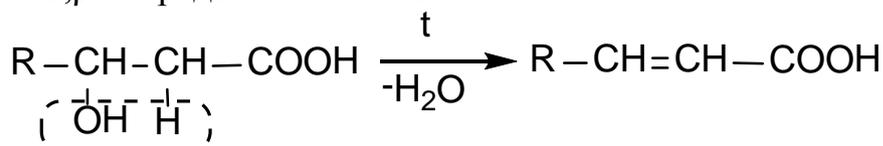
Такие циклы все же встречаются в природных соединениях. Например β-лактамное кольцо входит в состав пенициллинов. Легкое раскрытие этого цикла, например, легко протекающий гидролиз, является основной причиной, по которой пенициллины не могут быть стерилизованы в виде водных растворов.



β -лактамное кольцо (легко разрушается)

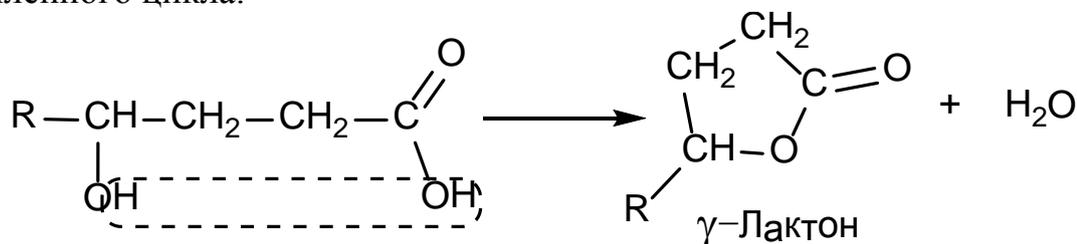


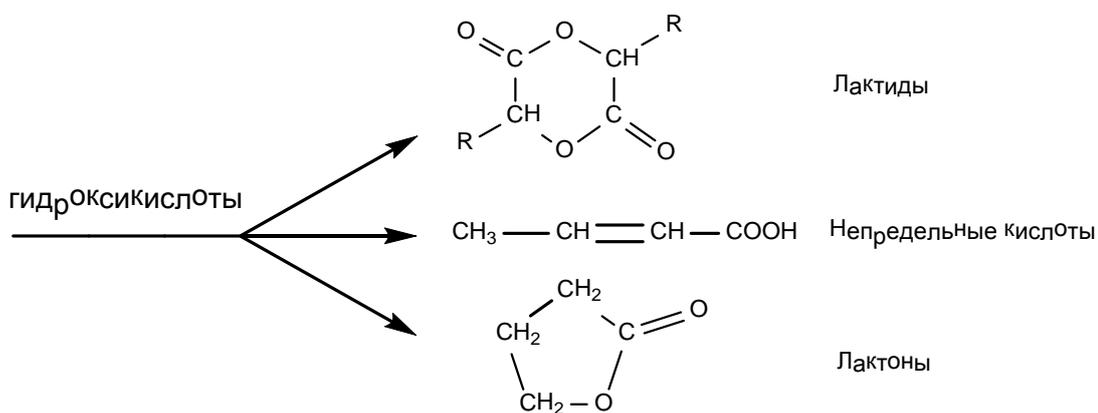
При нагревании **β -производных**, как правило, происходит не циклизация а реакция элиминирования с выделением H_2O и NH_3 с образованием α, β непредельных кислот:



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

3 этап. Для **γ -производных** можно ожидать однозначного протекания реакции, т. к. функциональные группы удалены настолько, что внутримолекулярное взаимодействие приведет к образованию пятичленного цикла:





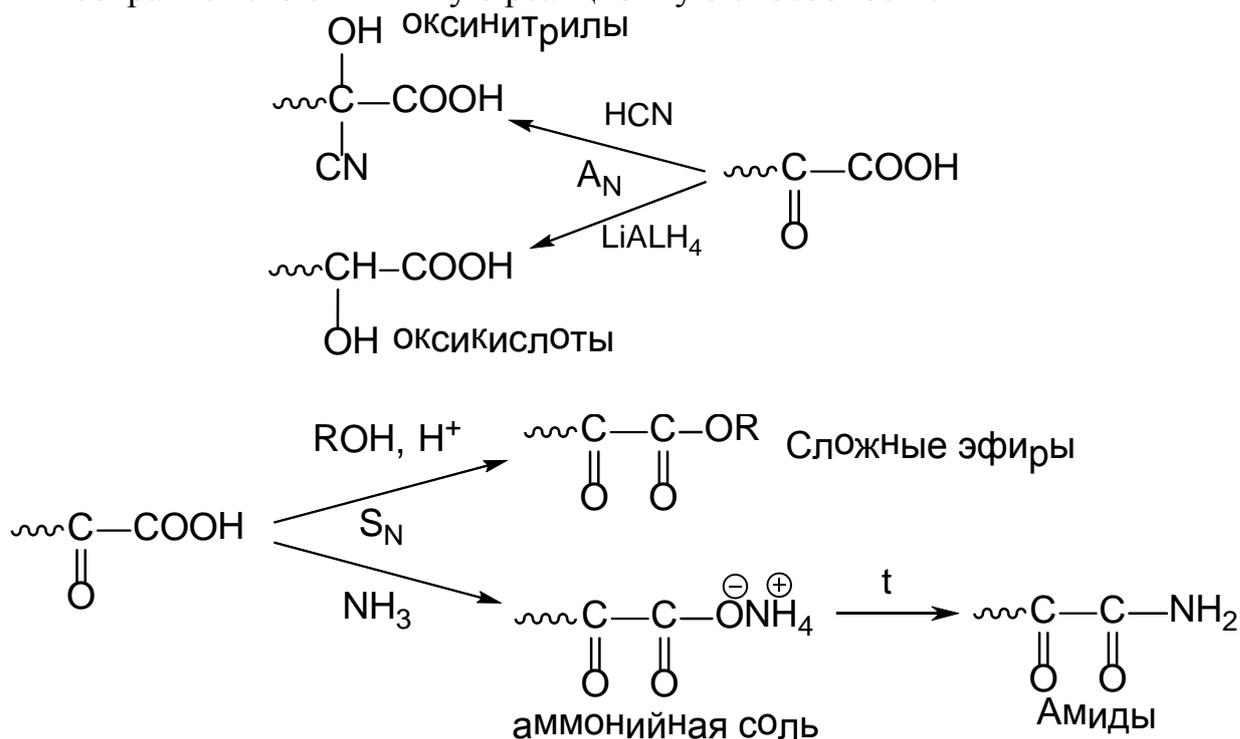
Задача 2 К каким специфическим свойствам кетонокислот, участников важнейших биохимических процессов, приводит β -расположение гетерофункций?

Трудно переоценить значение ряда соединений, относящихся к классу оксокислот(кетонкислот) в процессах жизнедеятельности (окисление, метаболизм аминокислот).

Важнейшие природные оксокислоты:

Название	Наименование по МН	Строение
Глиоксалевая (глиоксиловая)	Оксозтановая	$ \begin{array}{c} \text{H} - \text{C} - \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
Пировиноградная (соли – пируваты)	2-оксопропановая	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
Ацетоуксусная	3-оксобутановая	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
Щавелевоуксусная	2-оксобутандиовая	$ \begin{array}{c} \text{HOOC} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
α - Кетоглутаровая	2-оксопентандиовая	$ \begin{array}{c} \text{HOOC} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $

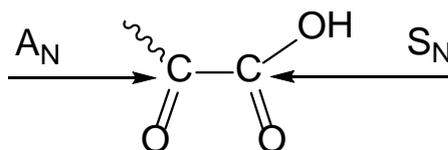
Общий подход. Оксокислоты являются бифункциональными соединениями. При значительном удалении функций в молекуле каждая из них сохраняет свою типичную реакционную способность:



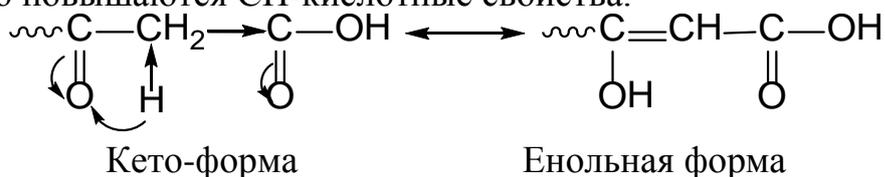
С другой стороны при полном их сближении (α -положение) произойдет взаимное усиление реакционной способности индивидуальных функций, т.к. соседство акцепторных заместителей будет увеличивать электрофильность каждого из углеродных атомов:

Нуклеофильное присоединение
замещение

Нуклеофильное



1 этап. При β -расположении функций у метиленовой группы, находящейся между двумя сильными электроноакцепторными группами, значительно повышаются СН-кислотные свойства.

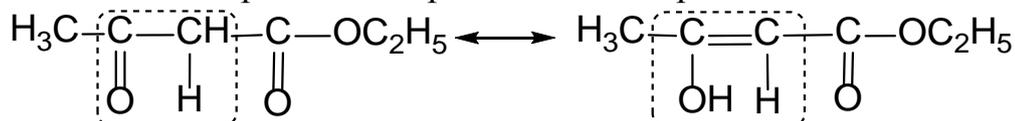


Повышенная подвижность водородного атома приводит к прототропии, ведущей к возникновению енольной формы, находящейся в равновесии с кетонной. Это явление носит название кето-енольной таутомерии.

Таутомерия - это сосуществование изомерных форм находящихся в равновесии и способных легко переходить друг в друга (динамическая изомерия).

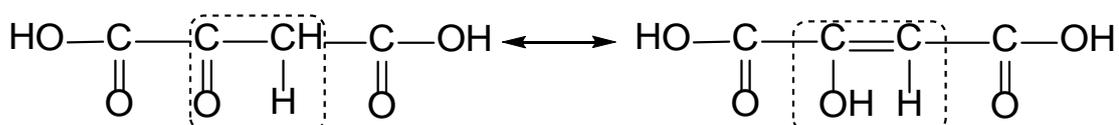
Доказательством существования енольной формы служит качественная реакция на двойную связь с Br_2 и цветная реакция с FeCl_3 .

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



Ацетоуксусный эфир кето-форма

енольная форма 7%



щавелеуксусная кислота кето-форма

енольная форма 80%

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

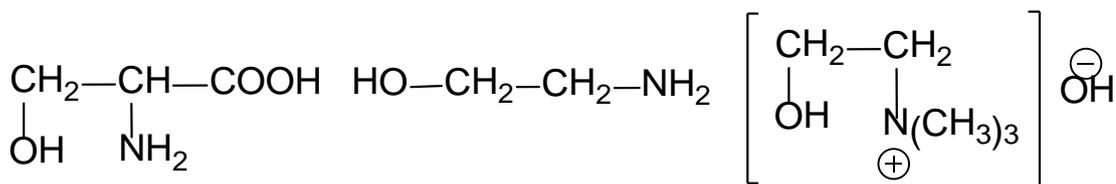
Заключение. β -Расположение двух гетерофункций $\text{C}=\text{O}$ и COOH повышает CH кислотность метиленовой группы, что приводит к кето-енольной таутомерии.

Задача 3 Осуществите схему превращений.

Серин \rightarrow **коламин** \rightarrow **холин** \rightarrow **ацетилхолин**,

протекание которых в живом организме обеспечивается биокатализаторами – ферментами.

Общий подход. Все перечисленные соединения являются гетерофункциональными, т.е. содержат различные функции:

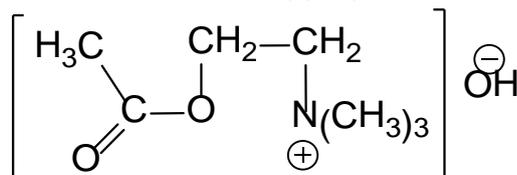


α -аминокислота,

коламин

холин

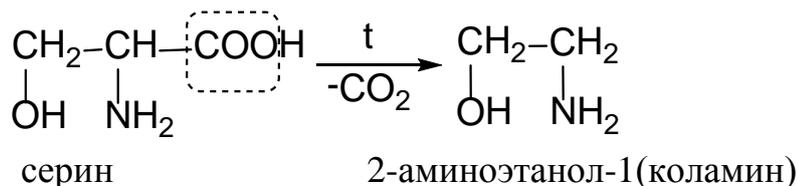
Это биогенные амины входящие в состав фосфолипидов белковых молекул



Ацетилхолин нейромедиатор

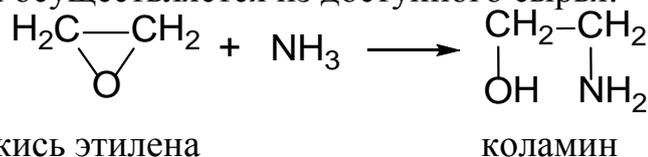
Приведенная последовательность превращений основывается на типичных химических реакциях, свойственных каждой из имеющихся функциональных групп.

1 этап. Декарбоксилирование серина в организме протекает под действием фермента декарбоксилазы. Вне организма этот процесс происходит при нагревании. Термическое декарбоксилирование характерно для α-аминокислот в связи с тем что с α-углеродным атомом связана аминогруппа, проявляющая индуктивный эффект (-I). В серине имеется кроме того индуктивное влияние OH-группы, также облегчающее декарбоксилирование.



Коламин является аминспиртом. Он входит в состав фосфолипидов – кефалинов.

Коламин проявляет основные свойства. Синтез его в промышленности осуществляется из доступного сырья:

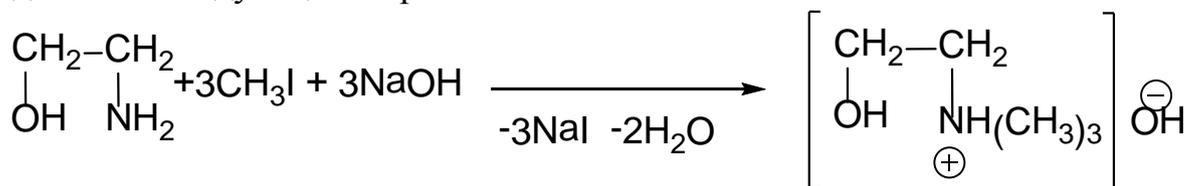


Коламин вообще и этаноламины находят техническое применение в качестве добавок к моющим средствам.

2 этап. Алкилирование в частности метилирование, аминогруппы в организме происходит с участием фермента метилтрансферазы. В лабораторных условиях в качестве метилирующего агента обычно используется иодидный метил, наиболее активный из метилгалогенидов.

Алкилирование аминов (так называемая реакция Гофмана, или алкилирование по Гофману) является реакцией замещения иодид иона ("уходящий" анион) в иодистом метиле на другой нуклеофил, в роли которого выступает коламин:

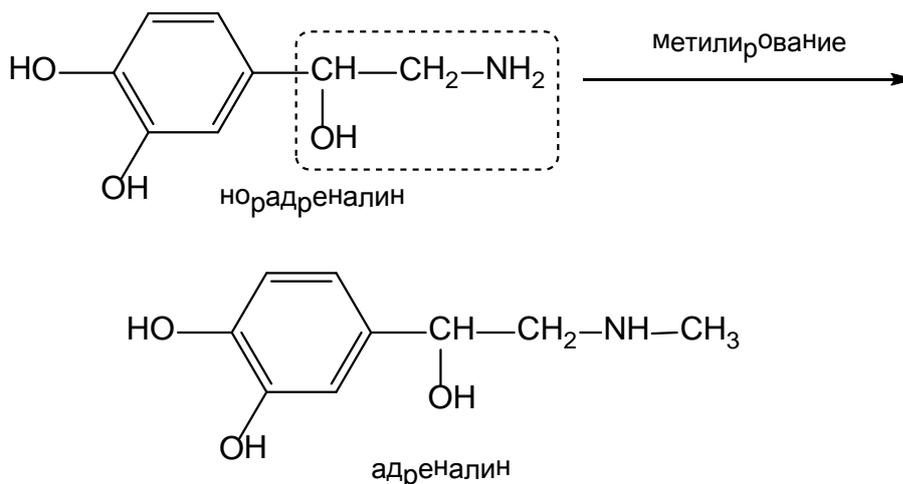
В суммарном виде эту реакцию в щелочной среде можно представить следующим образом:



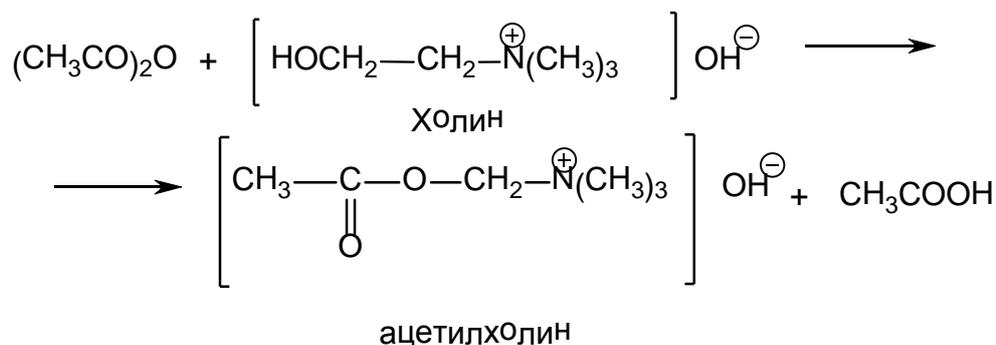
Холин (гидроксид триметил-β-оксиэтиламмония)

Холин является физиологически активным веществом, понижающим кровяное давление. Он входит в состав фосфолипидов – лецитинов.

Метилирование аминогруппы встречается и в другой паре биогенных аминов:



3 этап. Ацетилирование холина в организме осуществляется под влиянием фермента холинэстеразы. Ацетилирование вне организма может быть проведено по реакции этерификации:

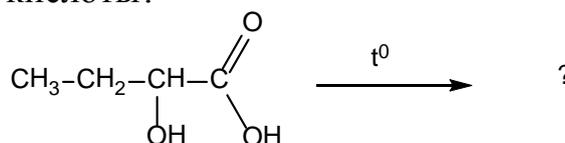


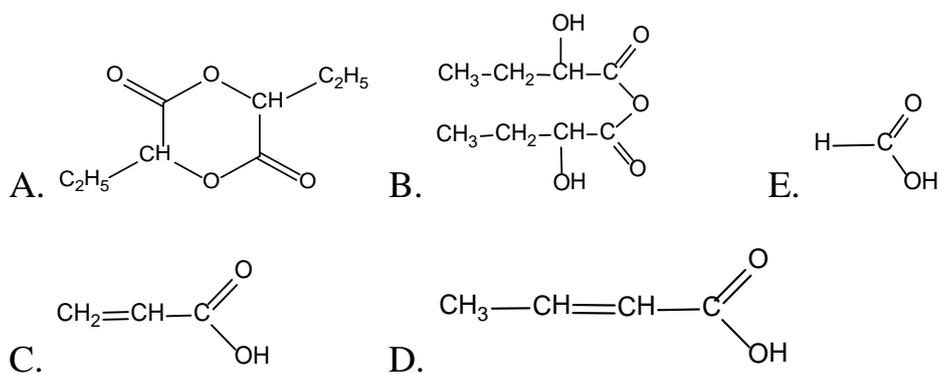
Реакция этерификации осуществляется по механизму нуклеофильного замещения (S_N) гидроксид-иона в уксусной кислоте на другую нуклеофильную группу (алкоксид-ион, остаток холина). Для этерификации уксусной кислоты необходим кислотный катализатор. Активировать этот процесс можно и другим способом, взяв вместо уксусной кислоты ее производные: галогенангидрид или ангидрид.

Ацетилхолин участвует в передаче нервного импульса (нейромедиатор).

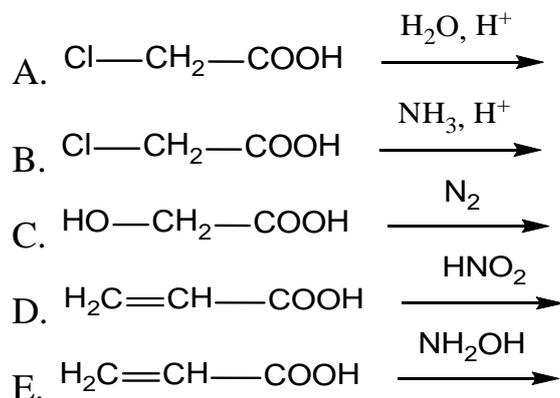
Тесты для самоподготовки:

1. Укажите соединение образующееся при нагревании 2-гидроксипропановой кислоты?

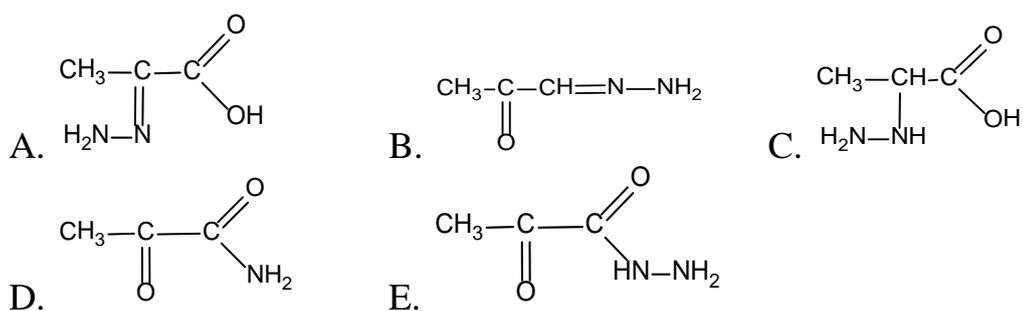
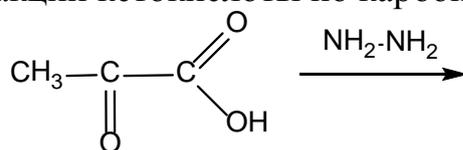




2. Укажите правильный метод синтеза глицина:
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$



3. Укажите продукт реакции кетокислоты по карбонильной группе:



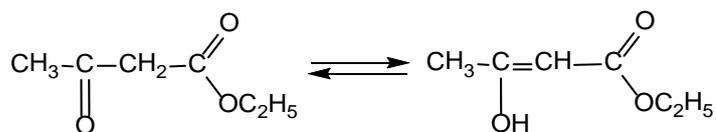
4. Укажите соединение образующееся при нагревании 2-аминопентановой кислоты

- A. пентен-3-овая кислота
- B. пентен-2-овая кислота
- C. пентановая кислота
- D. пентен-4-овая кислота
- E. 2-аминопентан

5. Укажите соединение, образующееся при нагревании 4-гидроксипентановой кислоты

- A. лактам
- B. лактон
- C. лактим
- D. лактид
- E. неопределенная кислота

6. Укажите таутомерию характерную для ацетоуксусного эфира:



- A. кетимин-енаминная
- B. азольная
- C. лактим-лактаминная
- D. кето-енольная
- E. нитро-изонитро

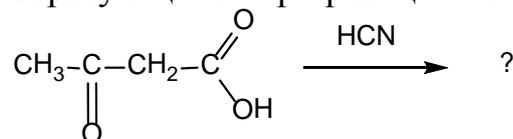
7. Какие продукты образуются при реакции $\text{Cu}(\text{OH})_2$ с винной кислотой в щелочной среде:

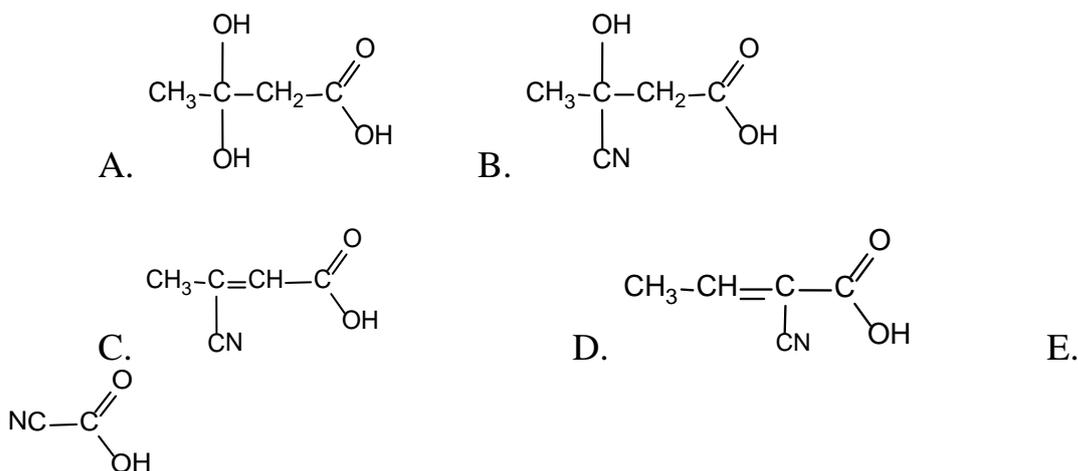
- A. осадок синего цвета
- B. комплексное соединение желтого цвета
- C. комплексное соединение красного цвета
- D. оксид меди
- E. комплексное соединение синего цвета

8. Укажите качественный реактив для определения винной кислоты:

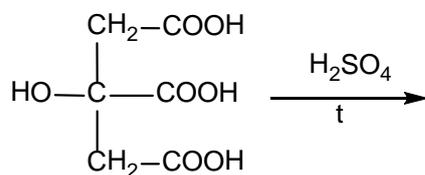
- A. $\text{Ca}(\text{OH})_2$
- B. KOH
- C. NaOH
- D. глицерин
- E. CuSO_4

9. Выберите продукт, образующийся при реакции кетокислоты с HCN:





10. При разложении лимонной кислоты в присутствии H_2SO_4 образуются:



- A. ацетоуксусная кислота
- B. пропанон-2 и CO_2
- C. щавелевая кислота
- D. пировиноградная кислота и CO_2
- E. молочная кислота и CO_2

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005.с 153-171
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985. с. 138-139.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с.230-263

Занятие 13

Тема: Практические навыки и решение ситуационных задач по теме: "Карбоновые и гетерофункциональные карбоновые кислоты".

Мотивация темы: Гетерофункциональные органические соединения участвуют в различного рода тканевых, цитозольных и генетических процессах, оказывая выраженное влияние на жизненно важные функции организмов. Многие из соединений данного класса являются сильными биорегуляторами физиологических процессов и важными лекарственными препаратами. Липиды являются необходимыми структурными компонентами клеточных мембран.

Цель: Закрепить знания о структуре и химических свойствах основных гетерофункциональных органических соединений с учетом взаимного влияния характеристических групп как основу биохимических процессов.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Давать структурную и химическую характеристику аминспиртов, амина-, окси- и оксокислот жирного, ароматического и гетероциклического рядов. Анализировать специфические свойства указанных соединений.	1. Объяснять электронное строение характеристических групп: -ОН, -NH ₂ , =C=O, -COOH.
2. Объяснять схемы синтезов лекарственных препаратов на основе азолов, диазолов, азинов и их конденсированных гомологов.	2. Интерпретировать понятия кислотности и основности, ароматичности органических соединений.
3. Прогнозировать ОН-, СН-, NH-кислотность соединений органических метаболитов.	3. Определить ориентирующее влияние в реакциях S _E функционально замещенных бензолов.
4. Осуществлять моделирование биологически важных окси- и аминокислот.	4. Объяснять понятие структурной и стереоизомерии.

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 5 мин. |
| 2. Контрольная работа | 40 мин. |
| 3. Собеседование и индивидуальная коррекция знаний | 30 мин. |

- | | |
|---|---------|
| 4. Анализ типичных ошибок студентов | 10 мин. |
| 5. Подведение итогов достижения учебных целей | 5 мин. |

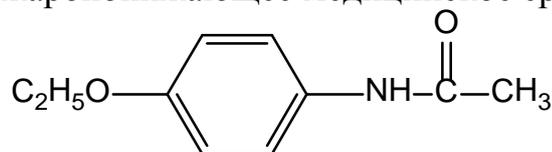
Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Электронное строение карбоксильной группы. Функциональный анализ	Приведите электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-аниона. На примере уксусной кислоты напишите схемы получения функциональных производных: солей, сложных эфиров, амидов, ангидрида, хлорангидрида. Напишите натриевую соль пальмитиновой, стеариновой кислот (мыла). Расположите в ряд по увеличению силы следующие кислоты: уксусная, хлоруксусная, щавелевая, гидроксиуксусная, трихлоруксусная. Объясните изменение кислотности в этом ряду.
2.	Реакции нуклеофильного замещения.	На примере реакции этерификации и кислотного гидролиза этилового эфира уксусной кислоты опишите механизм S_N у тригонального атома углерода. Напишите схему реакции этерификации α -аминобензойной кислоты этанолом (получение анестезина), диэтил-аминоэтанолом (получение новокаина). Дайте краткую терапевтическую характеристику анестезина и новокаина и укажите на применение их в медицинской практике. Напишите схему получения ацетилсалициловой кислоты реакцией этерификации. Приведите общую структурную формулу триацилглицеринов (нейтральных жиров, кефалинов, лецитинов). Напишите схему омыления, окисления, гидрогенизации жидких жиров.
3.	Декарбоксилирование карбоновых кислот.	Напишите схему реакций декарбоксилирования щавелевой, салициловой, бензойной кислот, гистидина, триптофана, а также ацетоуксусной и щавелевоуксусной кислот.
4.	Специфические свойства карбоновых кислот.	Объясните отношение к ангидридации одноосновных и двухосновных кислот жирного и ароматического ряда. Напишите и сравните формулы уксусного, малеинового, янтарного, фталевого ангидридов. Объясните амфотерность аминокислот,

		образование биполярных ионов.
5.	Таутомерия.	Дайте определение понятию таутомерия. Объясните наличие кето-енольной таутомерии у ацетоуксусной, щавелевоуксусной, барбитуровой, мочевой кислот. С помощью каких химических реакций можно доказать наличие 2-х таутомерных форм ацетоуксусного эфира?
6.	Хиральность.	Объясните оптическую активность окси- и аминокислот. Дайте полную характеристику оптическим изомерам (энантиомерам): D-, L-ряды. Напишите D-молочную кислоту, L-аланин, L-триптофан, L-гистидин.
7.	CN и NH-кислотность.	Объясните появление CN-кислотного центра у α -углеродного атома карбоновых кислот. Напишите реакцию галогенирования кротоновой и изовалериановой кислот. Объясните кислотность гетероциклических соединений: пиррола, пиразола, имидазола, барбитуровой и мочевой кислот.
8.	Понятие основности.	Объясните основность аминспиртов, имидазола, пиридина, пиримидина, хинолина, изохинолина, пурина. Напишите схемы реакций взаимодействия указанных оснований с кислотами.
9.	Понятие ароматичности.	Объясните электронное строение и ароматический характер следующих гетероциклических соединений: фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиримидин, пурин.
10	Функционально замещенные ароматические и гетероароматические соединения. Их значение для практического здравоохранения.	Приведите строение лекарственных соединений: фенетидина (этиловый эфир п-аминофенола), фенаcetина (этиловый эфир N-ацетил-п-аминофенола), тубазида, фтивазида, барбитала, кофеина, б-меркаптопурина, стрептоцида. Проведите их функциональный анализ. Укажите, какое практическое применение имеют перечисленные соединения.

Тесты для самопідготовки:

1. Фенацетин – жаропонижающее медицинское средство:

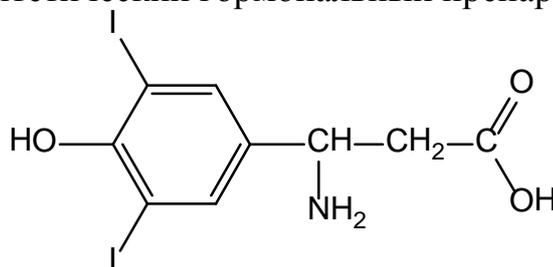


К какому классу органических соединений его следует отнести?

- A. Амин

- В. Амид
- С. Альдегид
- Д. Сложный эфир
- Е. Кетон

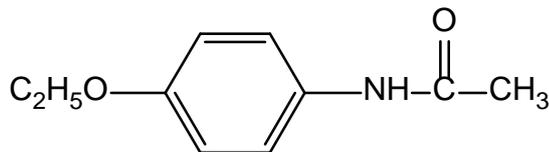
2. Бетазин – синтетический гормональный препарат:



Укажите старшую функциональную группу в его молекуле:

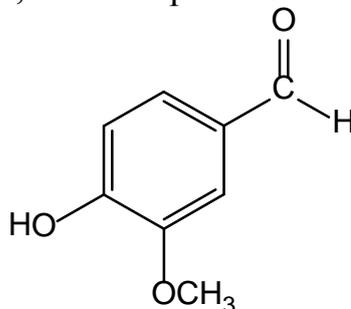
- А. -I
- В. -OH
- С. -NH₂
- Д. -COOH
- Е. Ароматическое ядро

3. Выберите два продукта для синтеза жаропонижающего средства фенаcetина:



- А. п-Фенетидин + (CH₃CO)₂O
- В. Анилин + (CH₃CO)₂O
- С. п-Фенетидин + C₂H₅OH
- Д. п-Толуидин + (CH₃CO)₂O
- Е. Фенол + CH₃COOH

4. Ванилин – вещество с сильным запахом ванили, содержится в ванильных стручках, имеет строение:

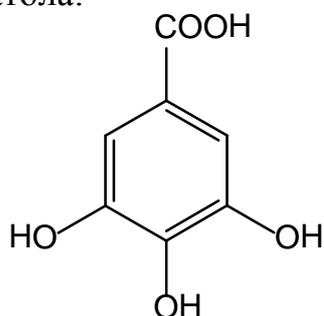


Укажите продукт взаимодействия ванилина с H₂N-NH₂:

- А. Реакция не идет
- В. Гидразинованилин
- С. Гидразон ванилина

- D. Гидразид ванилина
- E. Оксим ванилина

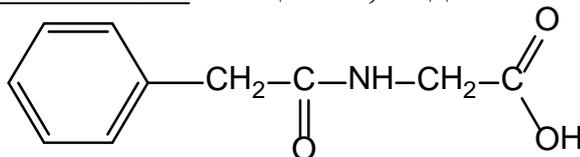
5. Галловая кислота (3,4,5-тригидроксибензойная) лежит в основе антисептика – дерматола:



Укажите к какому классу органических соединений она относится:

- A. Фенол
- B. Карбоновая кислота
- C. Фенолокислота
- D. Спиртокислота
- E. Кетокислота

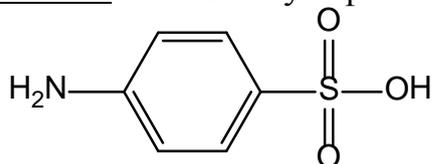
6. Фенацетуровая кислота – вещество, выделенное из мочи животных:



Укажите реагент взаимодействующий с фенацетуровой кислотой по COOH-группе:

- A. C_2H_5Cl ($AlCl_3$)
- B. HCl
- C. Br_2
- D. C_2H_5OH (H^+)
- E. CH_3-O-CH_3

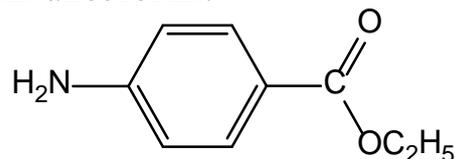
7. Сульфаниловая кислота – основа сульфаниламидных препаратов:



Укажите реагент, который будет взаимодействовать только с сульфогруппой кислоты:

- A. CH_3COCl
- B. $SOCl_2$
- C. Br_2
- D. NH_3
- E. HCl

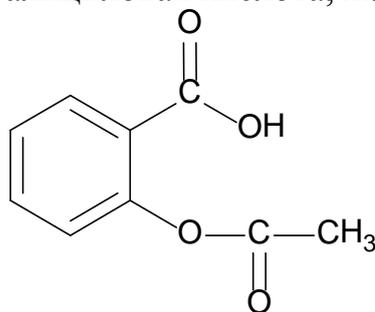
8. Анестезин – местный анестетик:



Укажите реагент, с помощью которого можно качественно доказать наличие ароматической аминогруппы в его молекуле:

- A. AgNO_3
- B. NaNO_2 (HCl)
- C. HNO_3 (H_2SO_4)
- D. NaHCO_3
- E. $\text{Cu}(\text{OH})_2$

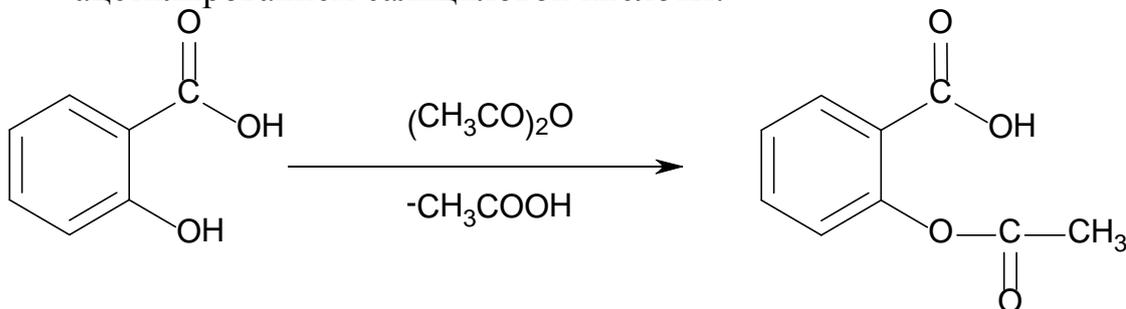
9. Аспирин – ацетилсалициловая кислота, жаропонижающее средство:



Укажите реагент, с которым она будет реагировать при нормальных условиях:

- A. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- B. $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$
- C. $\text{H}_3\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5$
- D. $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
- E. Na_2CO_3

10. Аспирин в промышленности получают, главным образом, ацелированием салициловой кислоты:

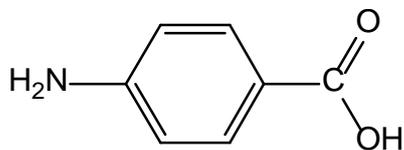


Укажите реагент, с помощью которого можно подтвердить наличие или отсутствие салициловой кислоты как примеси:

- A. Br_2
- B. NaOH
- C. FeCl_3
- D. $\text{Cu}(\text{OH})_2$

Е. $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$

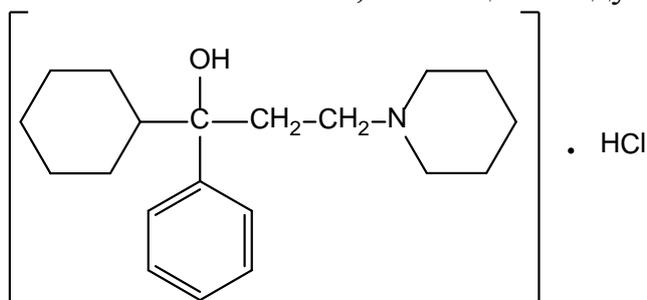
11. ПАБК – п-аминобензойная кислота, входит в состав фолиевой кислоты, производные ПАБК используются как лекарственные препараты:



Укажите реагент, с помощью которого можно получить ее гидразид:

- A. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$
- B. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
- C. $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$
- D. $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$
- E. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_3$

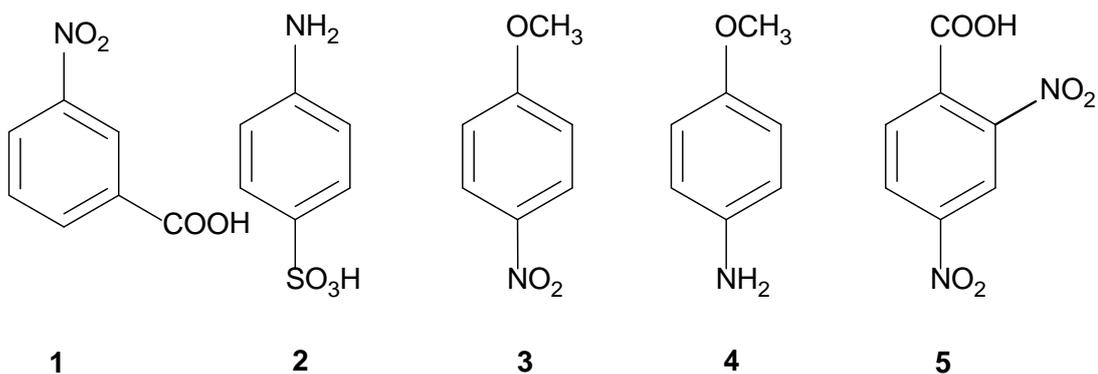
12. Циклодол – активный холинолитик, имеющих следующее строение:



Укажите количество асимметрических атомов углерода в его молекуле:

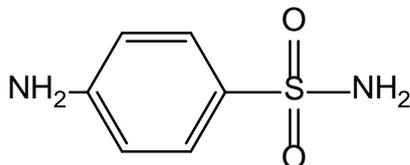
- A. 0
- B. 1
- C. 2
- D. 3
- E. 4

13. Из приведенных ниже гетерофункциональных производных бензольного ряда укажите соединение, наиболее реакционно способное в реакциях S_{E}



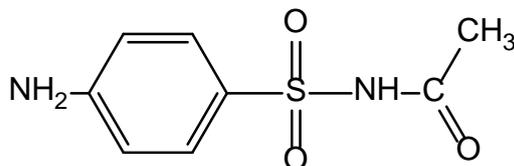
- A. 1
- B. 2
- C. 3
- D. 4
- E. 5

14. Определите, к какому классу органических соединений относится стрептоцид:



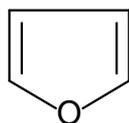
- A. Ароматический амин
- B. Карбоциклический амин
- C. Ароматическая кислота
- D. Ароматическая сульфокислота
- E. Амид ароматической сульфокислоты

15. Укажите функциональную группу, которая отсутствует в молекуле альбуцида:



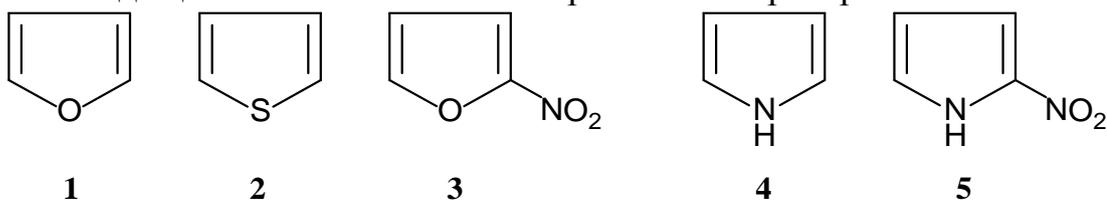
- A. Алифатическая аминогруппа
- B. Ароматическая аминогруппа
- C. Ароматическое ядро
- D. Ацетильная группа
- E. Амидная группа

16. Укажите вид и знак электронных эффектов атома кислорода в молекуле фурана:



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

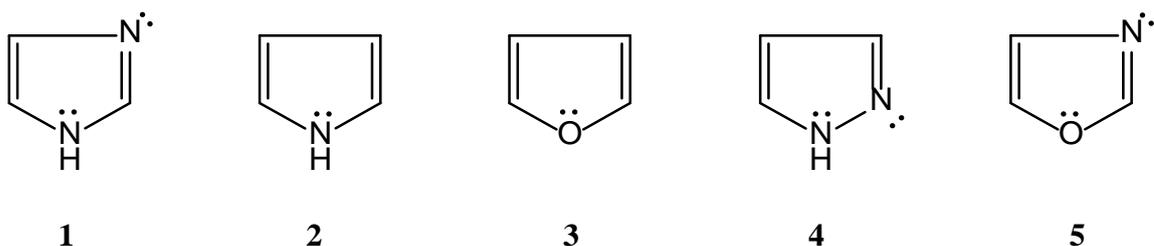
17. Приведен ряд пятичленных гетероароматических соединений, входящих в состав многих лекарственных препаратов:



Укажите соединение, обладающее наиболее выраженными кислотными свойствами.

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

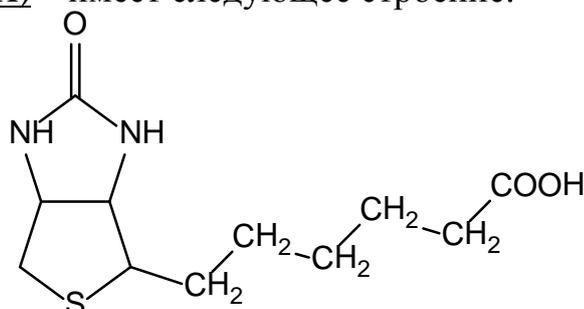
18. Пятичленные гетероциклы, входящие в состав различных природных соединений и синтетических лекарственных препаратов:



Выберите соединение обладающее наиболее сильными основными свойствами

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

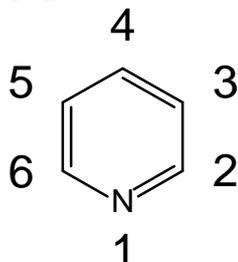
19. Биотин (vit H) – имеет следующее строение:



Укажите гетероциклы, лежащие в основе биотина.

- A. Пиразол и тиофен
- B. Гидрированные пиразол и тиофен
- C. Гидрированные пиррол и тиазол
- D. Имидазол и гидрированный тиофен
- E. Гидрированные имидазол и тиофен

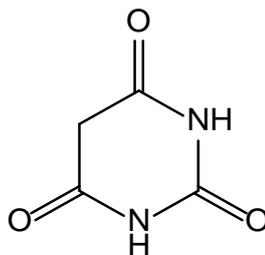
20. Пиридин – ароматический гетероцикл, входящий в состав многих лекарственных препаратов:



Укажите, сколько существует монометилзамещенных пиридина (пиколинов).

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

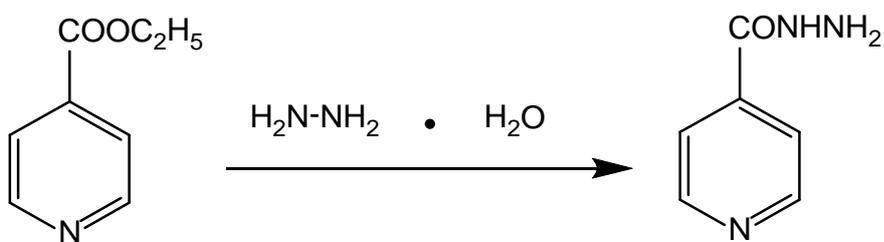
21. Барбитуровая кислота лежит в основе большого ряда лекарственных препаратов спотворного и противосудорожного действия:



Укажите виды таутомерии, характерные для барбитуровой кислоты.

- A. Лактим – лактамная, азольная.
- B. Лактим–лактamная, кето – енольная.
- C. Кето– енольная, amino – иминная.
- D. Оксо– окси, азольная.
- E. Лактим – лактамная, тион – тиольная.

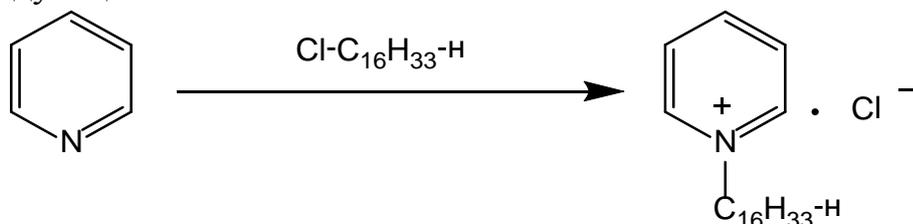
22. Изониазид – противотуберкулезный препарат, получают по схеме:



Укажите наиболее вероятный механизм данной реакции.

- A. S_E
- B. S_{N1}
- C. S_R
- D. S_{N2}
- E. A_N

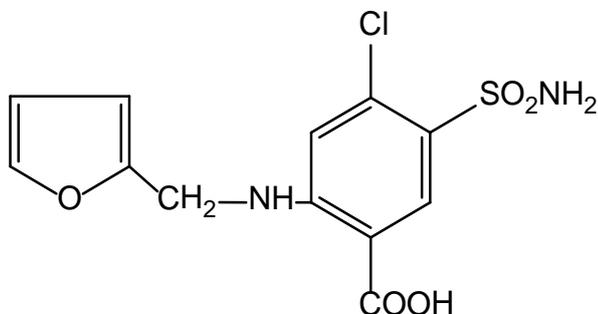
23. Цетилпиридиний хлорид (*Септолете*[®]) – один из компонентов дисцида, эффективного бактерицидного препарата, получают по следующей схеме:



Укажите какое свойство пиридина лежит в основе данной реакции.

- A. Ароматичность.
- B. Основность.
- C. Электрофильность.
- D. Нуклеофильность.
- E. Полярность молекулы.

24. Фуросемид – сильное диуретическое средство, имеет следующее строение:

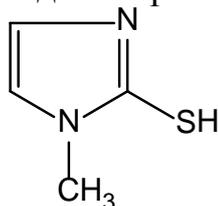


Укажите старшую функциональную группу в его структуре.

- A. SO_2NH_2
- B. Фурановое ядро.
- C. Вторичная аминогруппа.

- D. COOH
- E. Cl

25. Мерказолил – антитиреоидный препарат следующего строения:



Выберите наиболее правильное систематическое название мерказолила.

- A. 1-Метил-2-меркаптопиразол.
- B. 1-Метил-2-меркаптоимидазол.
- C. 1-Метил-2-тиопиррол.
- D. 2-Меркапто-3-метилимидазол.
- E. 1-Метил-2-тиопиразол.

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С.114-167, 183-189, 213-216
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с.40-49.. 51-82,268-309.

Занятие 14

Тема: "Моносахариды"

Мотивация: Среди природных соединений важное место занимают углеводы. Они принимают участие в построение важных структур, служат материалом для биосинтеза соединений различных классов, им принадлежит важная роль в биоэнергетике клетки. Углеводы входят в состав физиологически активных гликозидов, нуклеиновых кислот, полисахаридов, гликолипидов и гликопротеидов. С ними связаны иммунохимические свойства тканей, специфические реакции организма на внешние химические раздражители.

Цель: Сформировать знания принципов стереохимического строения, таутомерного равновесия, химических свойств моносахаридов и умения проводить качественные реакции обнаружения важнейших моносахаридов.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Графически изображать структурные и возможные стереоизомерные формы моноз.	1. Характеризовать строение и химические свойства спиртового гидроксила, альдегидного и кетонного карбонила.
2. Проводить и интерпретировать реакции моносахаридов по двум реакционным центрам (-ОН и =C=O).	2. Описать механизм реакций получения полуацеталей и ацеталей.
3. Творчески применять знание структуры и химии моноз при установлении причинно - следственной взаимосвязи "строение - химические свойства"	3. Графически изображать конформации пиранового и фуранового цикла .
	4. Давать полную характеристику оптическим D и L – стереохимическим рядам.

Структура занятия:

1. Организационная часть 1 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний 10 мин.
3. Практическая часть: "Цикло-оксо таутомерия моносахаридов и их реакционная способность".
 - 3.1. Обучение алгоритмам. Правила написания формул Фишира, Хеуорзса 10 мин.
 - 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач 10 мин.

- | | | |
|------|--|---------|
| 3.3. | Моделирование моносахаридов по Бриглебу - Стюарту | 10 мин. |
| 4. | Контроль конечного уровня знаний. | 10 мин. |
| 5. | Коррекция типичных ошибок студентов | 4 мин. |
| 6. | Лабораторная работа | 25 мин. |
| 7. | Контроль выполнения лабораторной работы | 5 мин. |
| 8. | Подведение итогов достижения учебных целей и выдача заданий для самоподготовки | 5 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задание
1.	Номенклатура и классификация углеводов.	Напишите структурные формулы (Фишера) D- глюкозы, D- маннозы, D-галактозы, D-рибозы, D- ксилозы, D- фруктозы. Приведите классификацию (пентозы,гексозы, альдозы, кетозы)
2.	Стереоизомерия моносахаридов	Напишите формулы и объясните строение α – и β –аномеров D –ряда глюкопиранозы, глюкофуранозы, рибофуранозы (формулы Хеуорзса). Объясните, конфигурация какого атома углерода определяет принадлежность к ряду D - ряду? Объясните сущность кольчато-цепной таутомерии и явление мутаротации.
3.	Химические свойства моносахаридов	Напишите схемы реакций α -D – глюкопиранозы и β -D – рибофуранозы со следующими реагентами: <ul style="list-style-type: none"> •этиловый спиртом (HCl) •избытком йодистого метила •избытком уксусного ангидрида •фосфорной кислотой Назовите продукты реакции
4.	Реакции окисления и восстановления	Напишите схемы реакций получения глюконовой, глюкаровой и глюкуроновой кислот из глюкозы. Объясните влияние природы окислителя на продукты реакции. Напишите формулы и назовите продукты восстановления ксилозы и глюкозы.

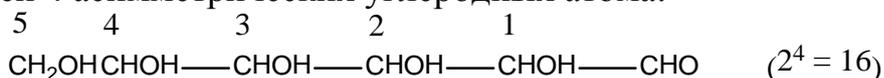
5.	Лабораторная работа	1. Доказательство наличия гидроксильных групп в глюкозе. 2. Восстановление гидроксида меди (II) глюкозой в присутствии щелочи (проба Троммера). 3. Восстановление аммиачного раствора оксида серебра (реактив Толленса) глюкозой. 4. Реакция Селиванова на фруктозу.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача 1 В каких таутомерных формах существует глюкоза в изотонических растворах?

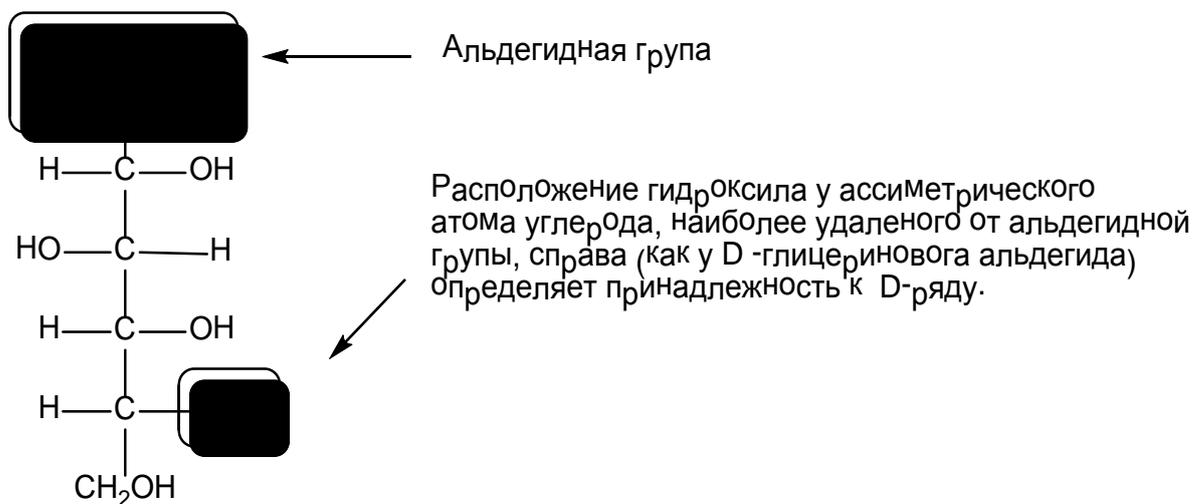
Общий подход. Глюкоза является наиболее распространенным моносахаридом, входящим в состав животных и растительных клеток, крови и тканевых жидкостей, где она содержится в виде изотонического раствора, способного поддерживать постоянное осмотическое давление. По своему составу для теплокровных животных изотонический раствор представляет 0,9% раствор NaCl и 4,5% раствор глюкозы. По значению pH, буферности и другим свойствам он близок к сыворотке крови.

Глюкоза является одним из 16 стереоизомеров альдогексозы, содержащей 4 асимметрических углеродных атома:



встречающиеся в природе моносахариды, в том числе и глюкоза, принадлежат к D-стереохимическому ряду.

Проекционная формула
Фишера



D-глюкоза

Открытая
цепная форма $C_6H_{12}O_6$

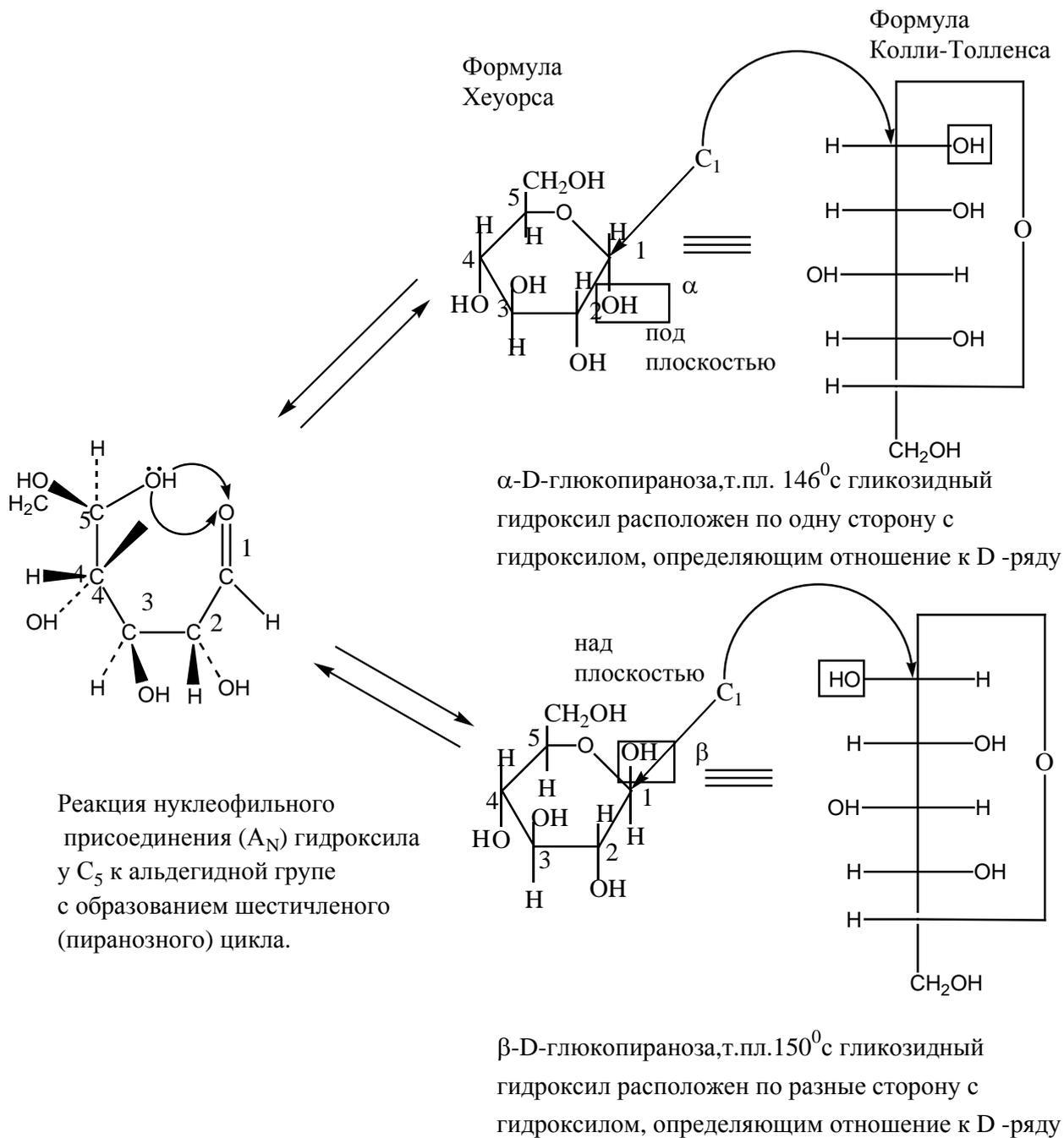
Моносахаридам свойственна таутомерия, когда в равновесии находятся циклические и ациклические (цепные) формы. Такой вид таутомерии получил название цикло-цепной, или кольчато-цепной.

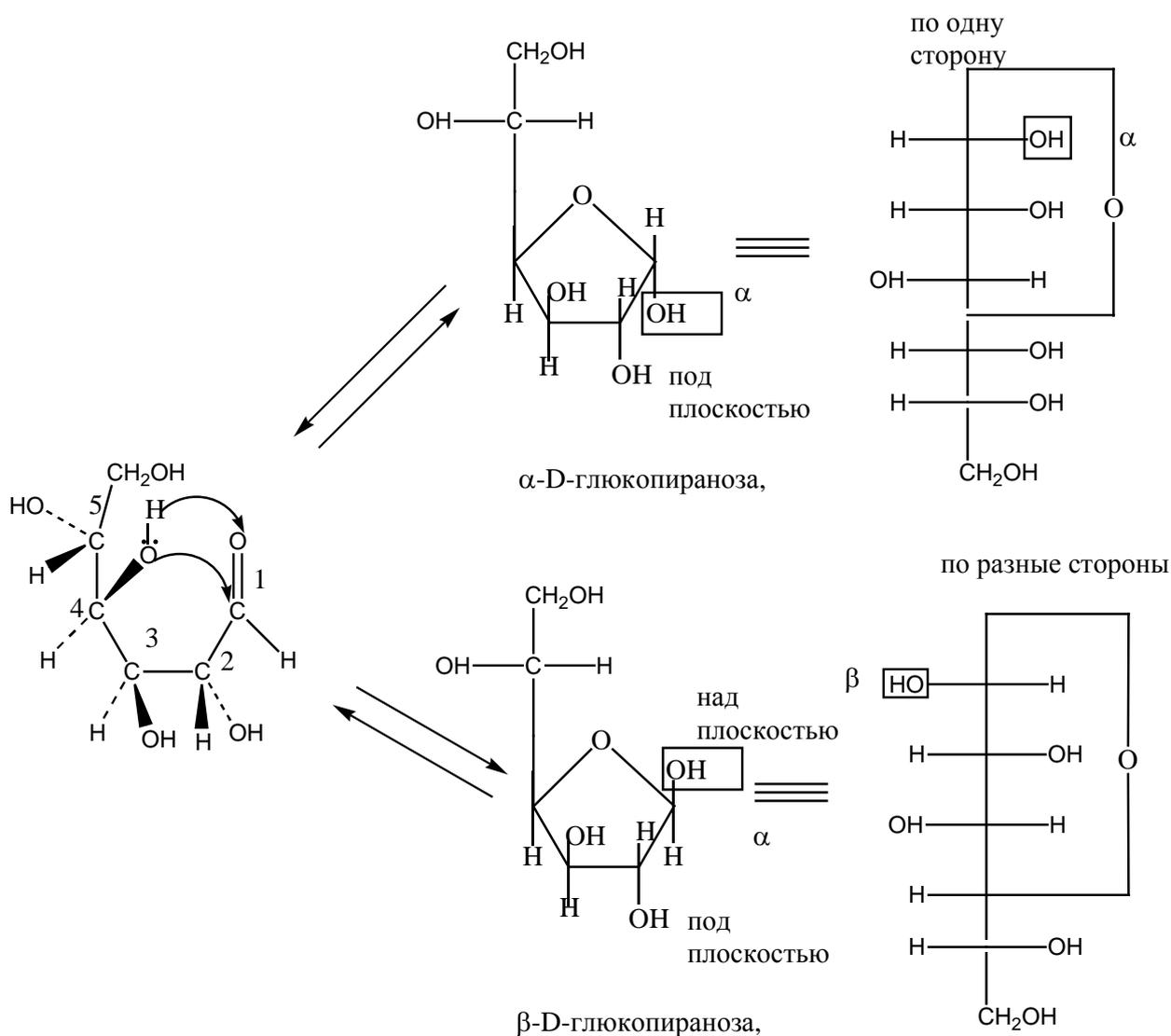
1 этап. Шестиуглеродная цепь глюкозы имеет такое конформационное строение, в результате которого в пространстве первый атом сближается с пятым или четвертым. Это и обуславливает замыкание цепи, т.е. возникновение цикла, за счет взаимодействия сближенных в пространстве альдегидной (C_1) и гидроксильной (C_4 или C_5) групп.

В результате реакция нуклеофильного взаимодействия гидроксильной группы (C_4 или C_5) с альдегидной получается циклический *полуацеталь*, т.к. реакция происходит внутри одной молекулы.

При образовании циклической формы атома углерода альдегидной группы (C_1) переходит из sp^2 в sp^3 состояние и становится асимметрическим. Это ведет к образованию еще двух стереоизомеров, называемых *α -* и *β -аномерами* (анна(греч.) – верх).

Вновь образовавшаяся на аномерном атоме углерода гидроксильная группа в отличие от остальных спиртовых групп называется полуацетальной или *гликозидной*.



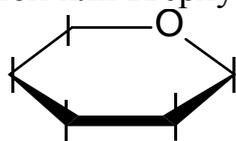


Реакция нуклеофильного присоединения гидроксила у C_4 к альдегидной группе с образованием пятичленного (фуранозного) цикла

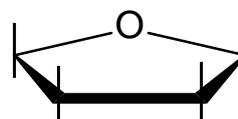
Предпочтительным является образование шестичленных (пиранозных) циклов. Как видно из выше приведенных схем, циклическая D- глюкоза изображается двумя видами формул: формулами Колли-Толленса и формулами Хеурса. В современной литературе используются, как правило, формулы Хеурса.

2 этап. Как осуществить переход от проекционных формул Фишера к формулам Хеурса?

Формула Хеурса – это приближенное к пространственному изображение циклического сахара, в котором кольцо представлено в виде плоского многоугольника. атом кислорода располагают в правом верхнем углу пиранозной или вверху фуранозной формы.



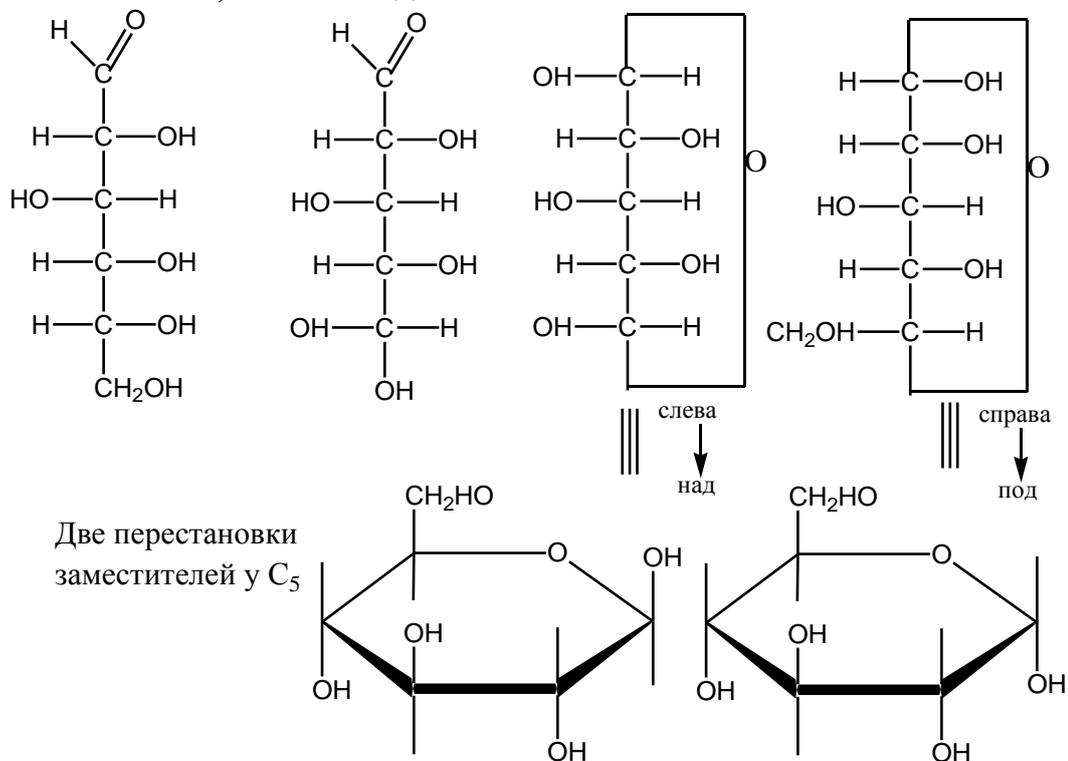
пираноза



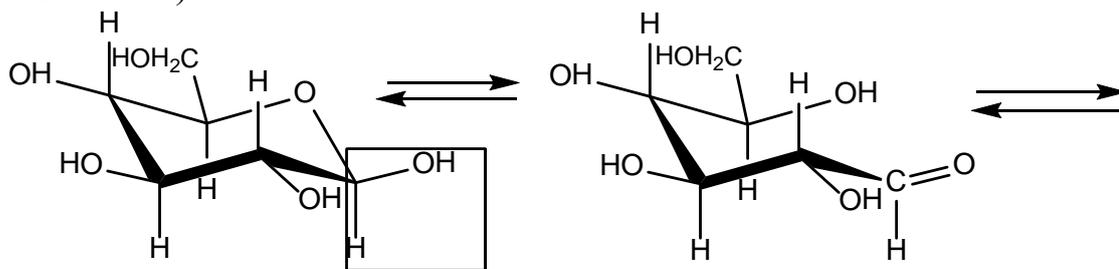
фураноза

Рассмотрим правила перехода на примере пиранозного цикла.

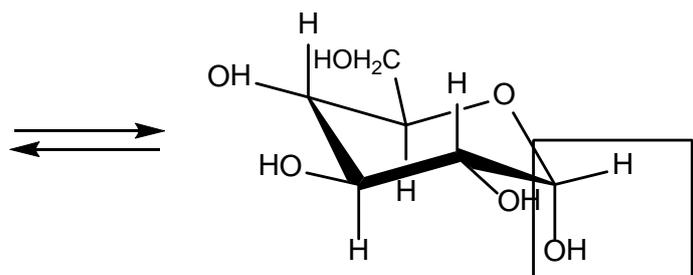
1. Произведем четное число перестановок заместителей у C_5 с таким условием, чтобы внизу оказалась OH -группа.
2. Все заместители, расположенные в проекции Фишера справа от линии углеродной цепи, в формулах Хеуорса располагаются под плоскостью, слева – над плоскостью.



3 этап. Глюкоза в циклической форме не имеет плоского строения, наиболее близкой к истине будет конформация кресла (как у циклогексана).



β -D-Глюкопираноза - все OH -группы в экваториальном положении (энергетически наиболее выгодная)



α -D-Глюкопираноза - полуацетальный гидроксид расположен аксиально

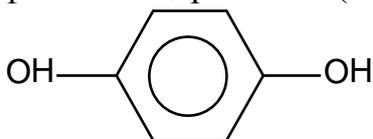
Для гликозидов характерно в названии окончание – *озид*. Гликозиды полученные с помощью глюкозы называют глюкозидами. Циклические глюкозиды в зависимости от размера окисного цикла могут быть *пиранозидами* и *фуранозидами*, а в зависимости от конфигурации аномерного углерода α - или β -гликозидами.

Остаток несугарной природы, связанной с аномерным атомом углерода в гликозиде, называется *агликоном*.

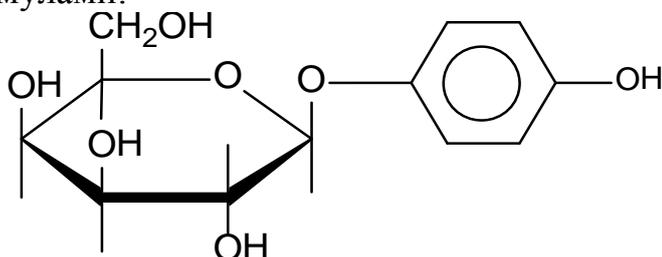
Агликон может быть связан через атом кислорода (спирты, фенолы) и тогда образуются О-гликозиды; если связь осуществляется через атом азота (амины), то образуются N-гликозиды.

Гликозидная связь, это характерно для ацеталей, легко гидролизуется в кислой среде и устойчива к гидролизу в щелочной среде. Гидролитическое расщепление гликозидов часто проводят под действием ферментов (ферментативный гидролиз). Ферменты не только быстро расщепляют гликозидные связи, но и обладают высокой избирательностью. Например, фермент β -глюкозидаза из дрожжей действует только на β -гликозидные связи; β -глюкозидаза из миндаля – только на β -гликозидные связи.

1 этап. Агликоновой частью в арбутине является двухатомный фенол – гидрохинон (п – диоксибензол).

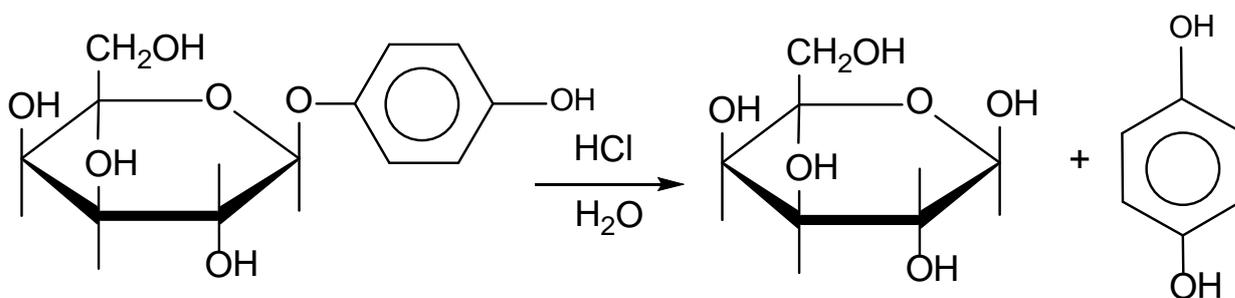


Гидрохинон образует с одной молекулой D-глюкозы О-гликозид. Можно полагать, что D-глюкоза будет иметь пиранозную форму, т.к. эта форма является предпочтительной для альдогексоз, а полуацетатная гидроксильная группа будет занимать β -положение. В этом случае β -D-глюкопираноза имеет наиболее энергетически выгодную конформацию с экваториальным расположением всех ОН-груп. β -глюкопиранозид гидрохинона можно изобразить различными формулами:



Арбутин относится к фенолгликозидам, широко распространенным в растениях.

2 этап. Как все гликозиды, арбутин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой среде (но не в щелочной):



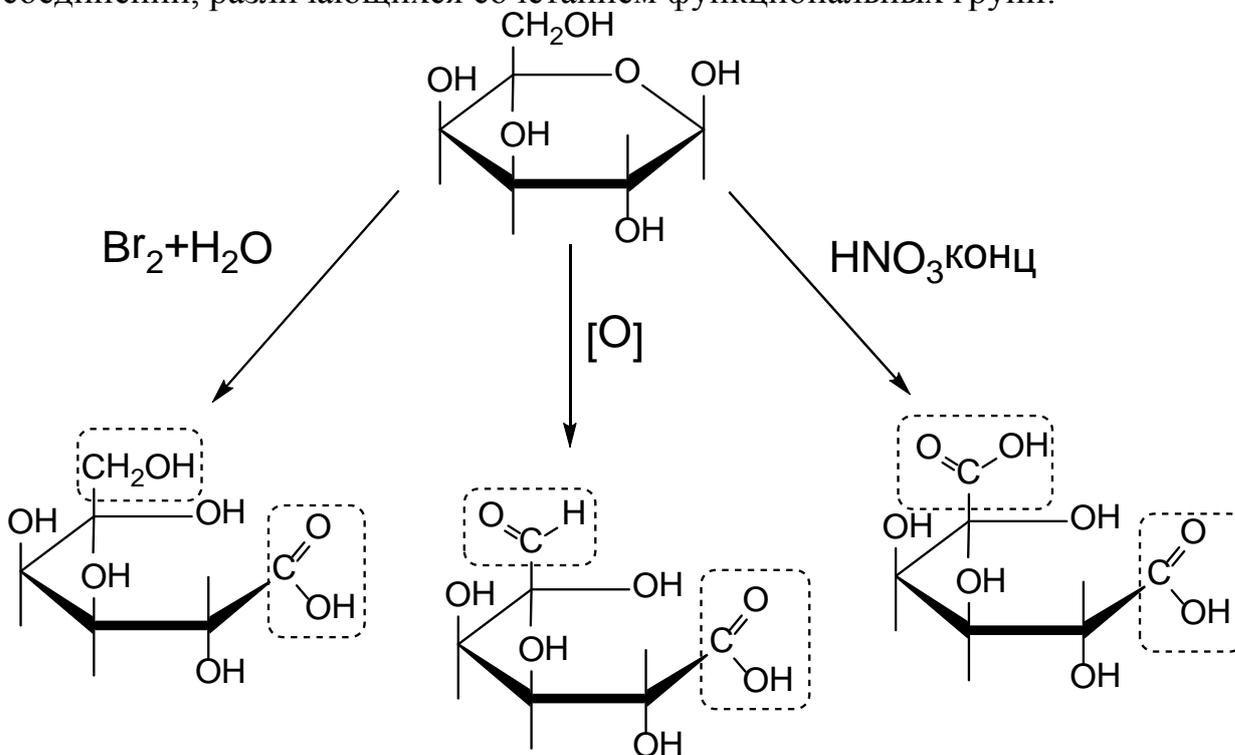
Полагают что именно с образованием гидрохинона связано антисептическое действие арбутина. Под действием фермента арбутазы расщепление происходит во много раз быстрее.

Заключение. Арбутин является циклическим ацеталем β -D-глюкопиранозы, в котором роль агликона выполняет п-диоксибензол (гидрохинон). O-гликозидная связь в арбутине способна гидролизоваться в кислой среде; в щелочной среде арбутин устойчив к гидролизу.

Задача 3. Какие биологически важные продукты могут быть получены при окислении глюкозы в различных условиях?

Общий подход. Моносахариды являются гетерофункциональными соединениями и содержат одновременно гидроксильную и альдегидную группы. Обе группы, особенно альдегидная, способны окисляться и конечным итогом их окисления является превращение в карбоксильную группу.

В зависимости от условий окисления одна и та же альдоза дает набор соединений, различающихся сочетанием функциональных групп:

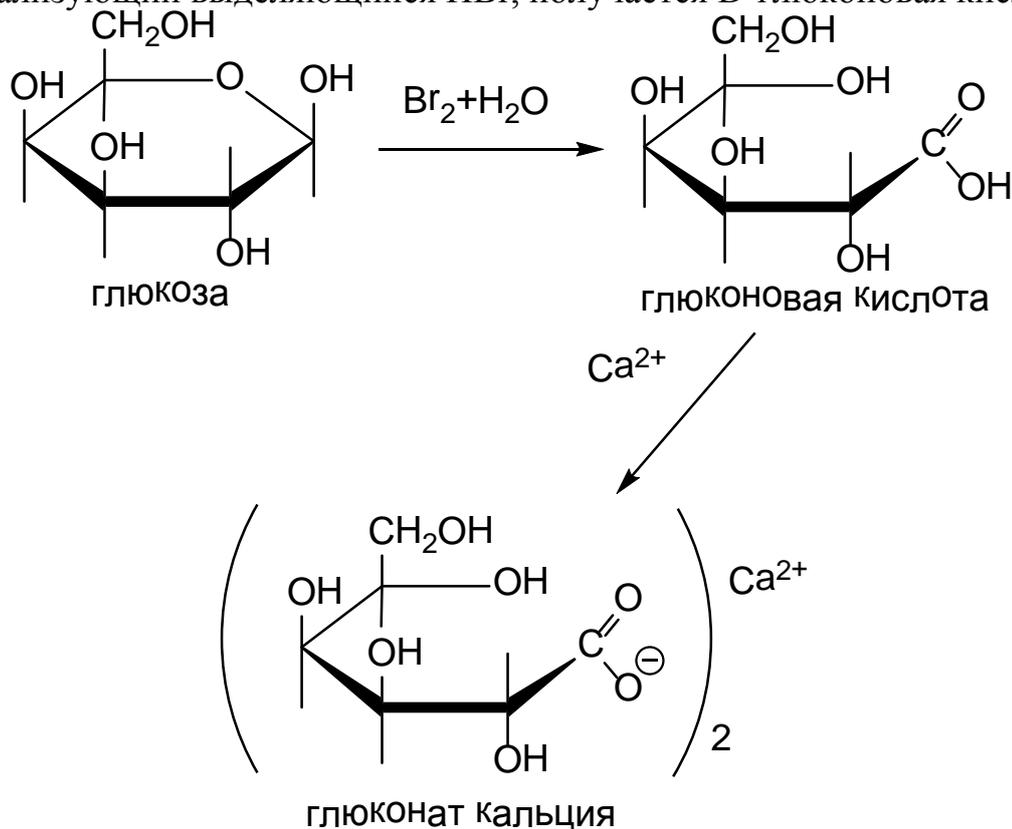


При использовании мягких окислителей типа бромной воды или разбавленной азотной кислоты окислению подвергается только альдегидная группа и получаются **глюконовые кислоты**.

Более сильные окислители (конц. Азотная кислота) окисляют как альдегидную, так и первичноспиртовую группу, что приводит к получению **глюкаровых кислот**.

Получение **глюкуроновых кислот** в лабораторных условиях представляет довольно трудную задачу, хотя эти кислоты очень распространены и получаются ферментативным окислителем.

1 этап. При окислении глюкозы бромной водой в присутствии мела, нейтрализующий выделяющийся HBr , получается D-глюконовая кислота:



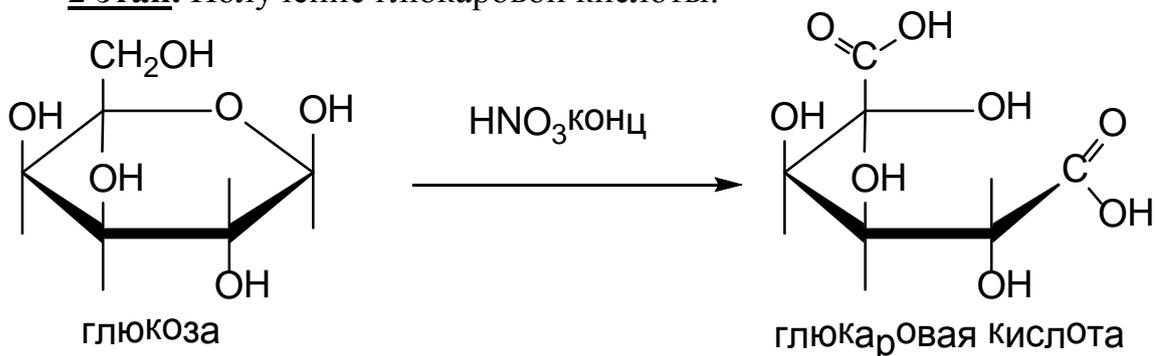
Способность глюкозы окисляться, т.е. проявлять восстанавливающие свойства, используются для ее обнаружения в биологических жидкостях. При этом применяются специальные окисляющие реагенты – реактив Толленса и фелингова жидкость (реактив Феллинга). Каждый из этих реактивов содержит катион металла, который восстанавливается глюкозой.

Окисление реактивом Толленса известно под названием реакции «серебряного зеркала». Этот опыт вы будете выполнять на занятии.

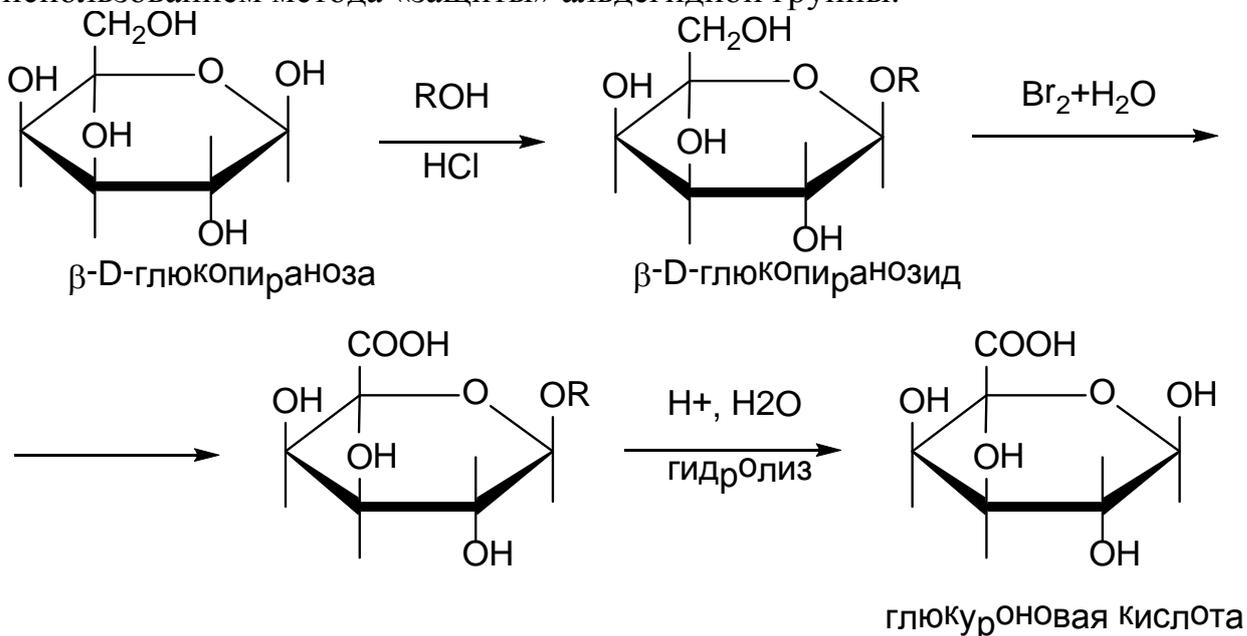
Реактив Фелинга готовят смешиванием раствора CuSO_4 со щелочным раствором виннокислого калия натрия (синий цвет). Ион Cu^{2+} стабилизирован анионом винной кислоты (тарtrat-анионом). В присутствии глюкозы происходит восстановление двухвалентной меди до одновалентной с образованием осадка Cu_2O красного цвета.

В медицине используется соль глюконовой кислоты (кальция глюконат) как кровоостанавливающее средство при легочных, носовых, желудочно-кишечных кровотечениях.

2 этап. Получение глюкаровой кислоты:



3 этап. Получение D-глюкуроновой кислоты возможно только с использованием метода «защиты» альдегидной группы.



Уроновые кислоты способны к декарбоксилированию. При этом из D-глюкуроновой кислоты образуется D-ксилоза. Это превращение генетически связывает пентозы с гексозами. Важная биологическая роль D-глюкуроновой кислоты состоит в том, что многие токсические вещества выделяются с мочой в виде глюкуронидов (процесс детоксикации).

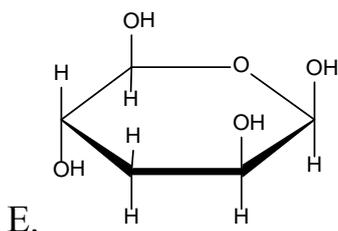
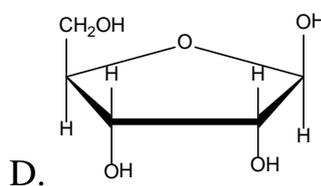
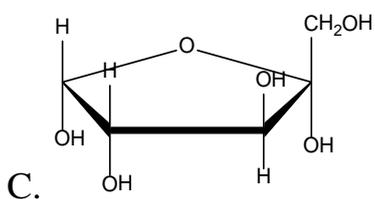
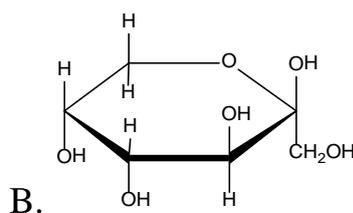
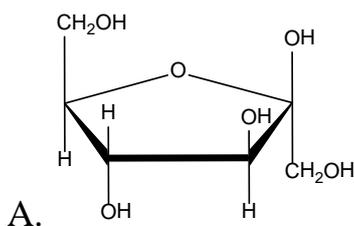
Закключение. При окислении D-глюкозы с использованием различных окисляющих средств можно получить D-глюконовую, D-глюкоуровую и D-глюкуроновую кислоты.

Задачи для самостоятельного решения

1. Дайте определение аномерам. Напишите α - и β -D-галактопиранозу, α - и β -D-галактофуранозу, α - и β -D-маннопиранозу.
2. Напишите схемы реакций D-галактопиранозы и D-рибофуранозы с избытком диметилсульфата и назовите продукты реакции.
3. Какие продукты образуются при гидролизе метил-2,3,4,6-тетра-O-метил- β -D-глюкопиранозиды в кислой среде?
4. Какая качественная реакция служит доказательством наличия нескольких гидроксильных групп в глюкозе?

Тесты для самоконтроля:

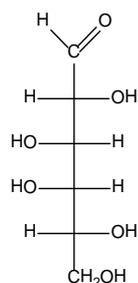
1. Какое из соединений соответствует β -D-фруктофуранозе?



2. Какой вид таутомерии обуславливает мутаротацию:

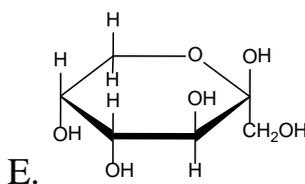
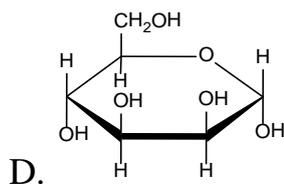
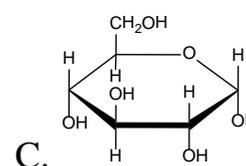
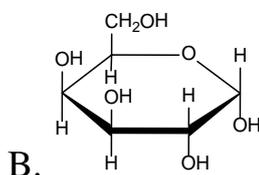
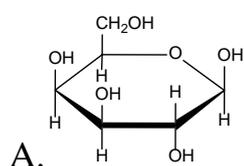
- A. цикло-оксотаутомерия
- B. Азольная таутомерия
- C. кето-енольная таутомерия
- D. лактим-лактаминная таутомерия
- E. цис-транс изомерия

3. Какое название соответствует энантиомеру D-галактозы?

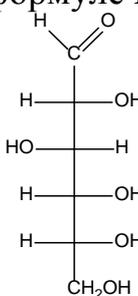


- A. L-галактоза
- B. D-манноза
- C. D-глюкоза
- D. D-ксилоза
- E. L-манноза

4. Какое из веществ соответствует β -D-галактопиранозе?

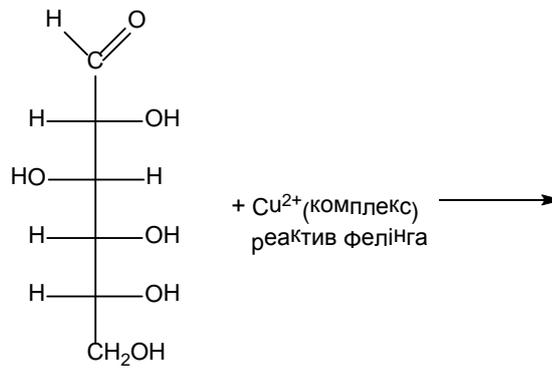


5. На что указывает буква "D" в формуле D-(+)-глюкози:



- A. относительную конфигурацию при C5
- B. относительную конфигурацию при C4
- C. относительную конфигурацию при C2
- D. относительную конфигурацию при C1
- E. относительную конфигурацию при C6

6. Укажите соединения, которые образуются из глюкозы при взаимодействии её с реактивом Фелинга:



- A. смесь продуктов окисления + Cu_2O
- B. сорбит + CO_2
- C. глюкуроновая кислота + Cu_2O
- D. глюконовая кислота + Cu
- E. глюкаровая кислота + CuO

7. При окислении глюкозы бромной водой образуется:

- $$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

A.

$$\begin{array}{c}
 \text{COOH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{COOH}
 \end{array}$$

B.

$$\begin{array}{c}
 \text{COOH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{COOH}
 \end{array}$$

C.
- $$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{COOH}
 \end{array}$$

D.

E. $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

8. Какой из представителей углеводов относится к кетогексозам:

- $$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{OH} \\
 | \\
 \text{C} = \text{O} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

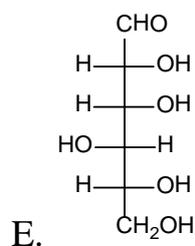
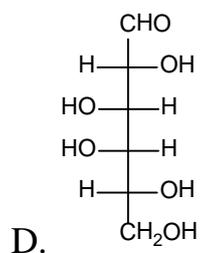
A.

$$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

B.

$$\begin{array}{c}
 \text{CHO} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{OH}
 \end{array}$$

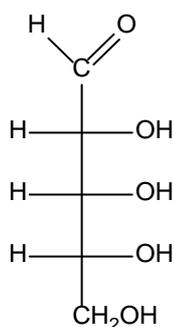
C.



9. В какой среде может происходить эпимеризация углеводов (превращение фруктозы в глюкозу)?

- A. В слабощелочной среде
- B. В слабокислой среде
- C. В нейтральной среде
- D. В слабокислой среде
- E. В сильнокислой среде

10. Укажите, к какой группе веществ относится данное вещество:



- A. Альдопентоза
- B. Кетогексоза
- C. Альдогексоза
- D. Кетопентоза
- E. Третичный альдегидоспирт

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005.с 217-243
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. с.377-395

Занятие 15

Тема: "Исследование химических свойств и биологических функций дисахаридов и полисахаридов".

Мотивация: Углеводы широко распространены в природе и играют важную роль в метаболизме растительных и животных организмов. Процессы жизнедеятельности сопровождаются сложными химическими превращениями углеводов (углеводный обмен). Особое место занимают углеводы, выполняющие в организме высокоспециализированные функции (нуклеотиды - носители генного кода; специфические полисахариды-антигены, обуславливающие иммунитет; гликопротеины - специфические групповые вещества крови и т.д.) Некоторые виды углеводов входят в состав оболочек растительных клеток и играют опорную роль.

Глубокие знания в области структуры и химии углеводов необходимы для приобретения профессиональных навыков изучения соответствующих разделов биологической химии, фармакологии, терапии и других дисциплин.

Цель: Сформировать знания принципов стереохимического строения и основных химических превращений ди-, гомо- и гетерополисахаридов во взаимосвязи с их биологическими функциями.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Классифицировать углеводы на: ди-, олиго-, гомо-, гетерополисахариды.	1. Характеризовать оксо-цикло-таутомерию моноз.
2. Писать структурные формулы (Хеуорзса) дисахаридов (мальтоза, лактоза, сахарозы, целлобиоза), гомополисахаридов (крахмал, целлюлоза, гликоген).	2. Объяснять особенности стереоизомерии моноз и их химические превращения.
3. Распознавать α и β -гликозидные связи.	3. Объяснять восстанавливающие свойства альдогексана.

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 1 мин. |
| 2. Контроль исходного уровня знаний | 7 мин. |
| 3. Практическая часть: "Строение и свойства олиго- и полисахаридов." | |
| 3.1 Решение ситуационных и проблемных задач | 15 мин. |
| 4. Лабораторная работа | 20 мин. |
| 5. Контроль выполнения лабораторной работы | 5 мин. |

6. Контрольная работа по теме "Углеводы" 40 мин.
 7. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача заданий для самоподготовки 2 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретные задания
1.	Олигосахариды	Напишите структурные формулы мальтозы, лактозы, целлобиозы, сахарозы. Дайте полное химическое название дисахаридов.
2.	Химические свойства дисахаридов и полисахаридов	Объясните сущность понятия "восстанавливающие" дисахариды. Напишите схему реакции лактозы с оксидом серебра; напишите схему гидролиза мальтозы, лактозы, сахарозы, целлобиозы. Напишите схему реакции целлобиозы с этиловым спиртом. В какой среде идёт данная среда?
3.	Гомополисахариды	Какие полисахариды называются гомополисахаридами? Объясните строение и характер гликозидных связей амилозы, амилопектина, целлюлозы, гликогена.
4.	Химические свойства гомополисахариды	Напишите схему гидролиза целлюлозы, крахмала. Напишите схемы получения нитратов, ацетатов, ксантогенатов клетчатки. Объясните их народно- хозяйственное значение.
5.	Гетерополисахариды	Дайте определение гетерополисахаридам. Назовите составные компоненты мукополисахаридов: хондроитинсульфата гепарина и характер их гликозидной связи.
6.	Лабораторная работа	Отсутствие восстановительной способности у сахарозы Восстановительная способность лактозы Кислотный гидролиз крахмала Качественная реакция на крахмал

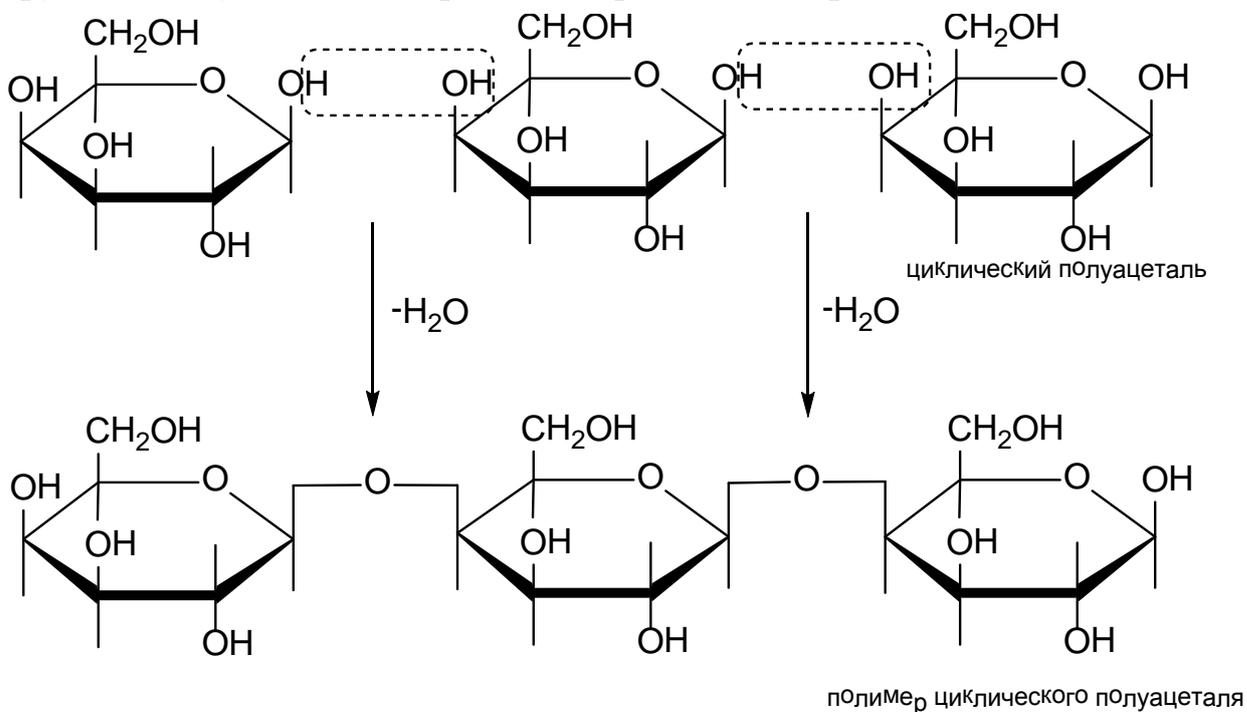
Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача 1. Гомополисахариды являются полимерными циклическими ацеталами. Используя в качестве мономерной единицы D-глюкозу, предложите возможные пути образования полимерных молекул, исходя из

того, что наиболее широко встречающимися в биополимерах являются: 1,4-; 1,6- и реже 1,3-гликозидные связи.

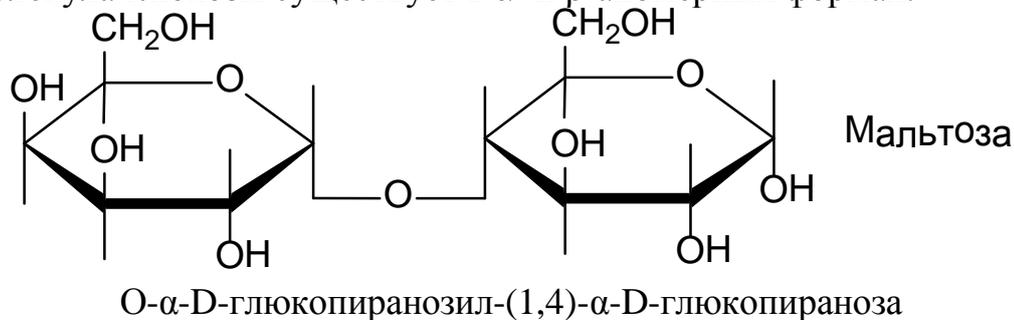
Общий подход. Гомополисахариды – полимеры, молекулы которых состоят из большого числа одинаковых моносахаридных остатков.

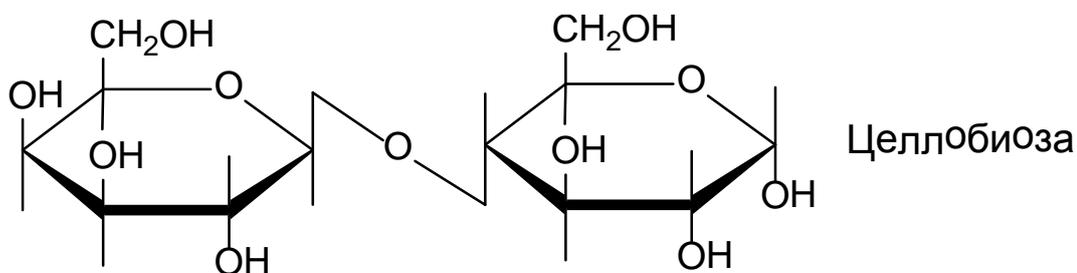
Эти полимеры образуются в результате реакции между гликозидным гидроксильной группой одной молекулы моносахарида и спиртовым гидроксильной группой другой молекулы моносахарида, т.е. происходит образование ацетала.



Наиболее часто встречающейся мономерной единицей является D-глюкоза. Это связано с высокой термодинамической устойчивостью ее кресловидной конформации, в которой все OH-группы (β -аномер) или только за исключением гликозидного гидроксильной группы (α -аномер) находятся в экваториальном положении.

1 этап. При построении простейшего димерного (дисахаридного) фрагмента будущей полимерной молекулы с использованием 1,4-гликозидной связи мы встречаемся с двумя вариантами ее образования, так как молекула глюкозы существует в α - и β -аномерных формах.





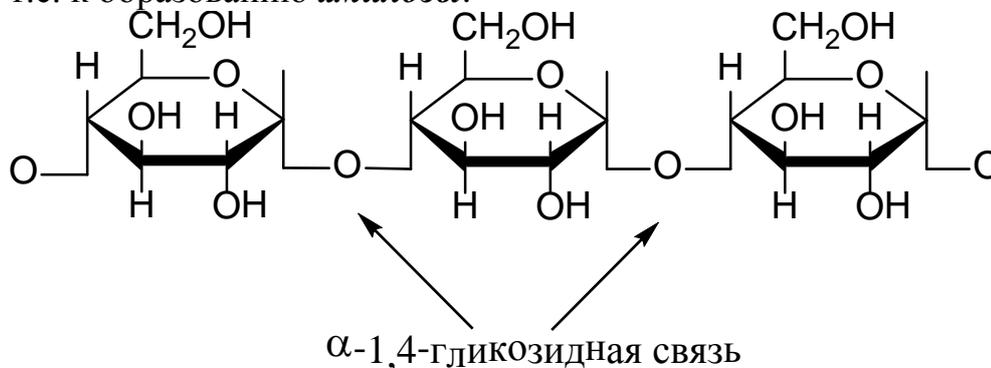
O-β-D-глюкопиранозил-(1,4)-β-D-глюкопираноза

Обратите внимание на номенклатуру дисахаридов. Кольцо моносахарида, изображенное в левой стороне, рассматривается как заместитель у второй (правой) молекулы моносахарида. Поэтому его название оканчивается на "озил" (глюкопиранозил), а название моносахарида, изображенного справа – на "оза" (глюкопираноза).

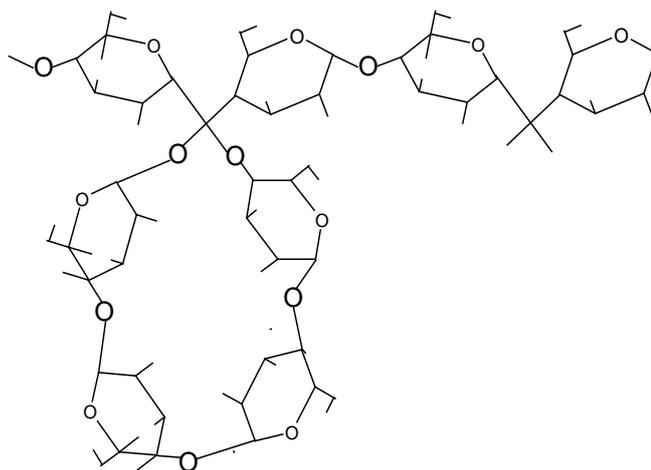
Символ "1,4" означает, что C₁ "первого" кольца и C₄ "второго" связаны друг с другом. Иногда используют изображения со стрелкой (1→4).

Поскольку кольца связаны через атом кислорода, перед названием стоит символ "O". Обозначения "α" и "β" определяют аномерные формы моносахаридов (α-OH-группа под плоскостью, β-OH-группа над плоскостью кольца в формулах Хеуорса).

Дальнейшее наращивание цепи в случае мальтозы приведет к образованию неразветвленной цепи, в которой каждый остаток α-глюкозы присоединен к C₄ следующей глюкозной субъединицы α-гликозидной связью, т.е. к образованию **амилозы**:

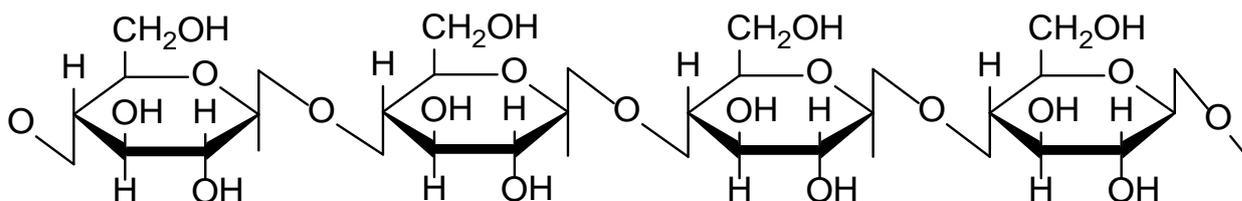


Амилоза входит в состав растительного крахмала (около 20%). Молекулярная масса амилозы 150000 – 600000, т.е. в состав этого полимера входит около 1000 моносахаридных субъединиц. Конформационное строение цепи амилозы определяет спиральную структуру макромолекулы; в каждом витке спирали укладывается шесть моносахаридных единиц.



Полагают, что широко известная качественная реакция йода с крахмалом, при которой развивается характерное синее окрашивание, обязана образованию комплекса, йода со спиральной макромолекулой амилозы: молекулы йода располагаются внутри спирали.

Дальнейшее наращивание цепи в случае целлобиозы приведет к получению полисахарида **целлюлозы**:



Молекулярная масса макромолекулы целлюлозы очень велика – до 10.000.000.

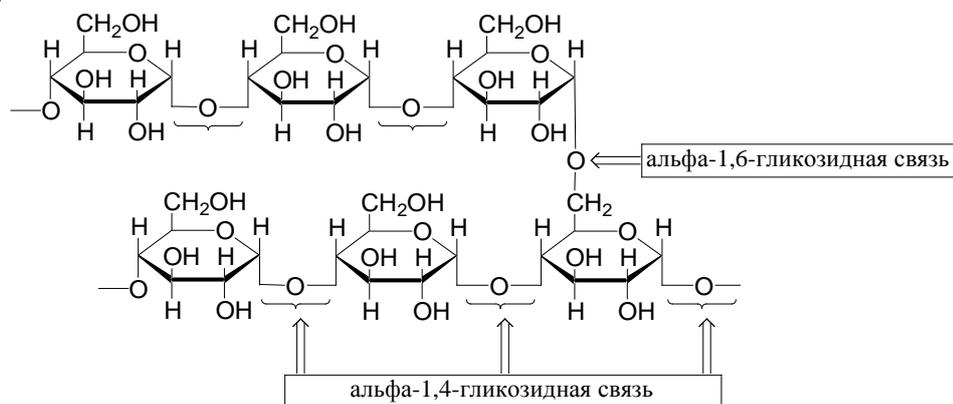
Конформационное строение макромолекулы целлюлозы обуславливает ее линейную структуру, стабилизированную внутри- и межцепочными водородными связями. Такая структура определяет высокую механическую прочность и нерастворимость целлюлозы в обычных растворителях (например: в воде).

Амилоза и целлюлоза, являясь полигликозидами (полимерными ацетальями) гидролизуются по 1,4-гликозидным связям с образованием первоначально дисахаридов (мальтозы и целлобиозы соответственно), и в конечном итоге – глюкозы. Гидролиз осуществляется в кислой среде (но не в щелочной). Амилоза легко гидролизуется до мальтозы под действием **амилазы** – фермента, выделяемого слюнной железой. β -Гликозидные связи в целлюлозе не гидролизуются в организмах животных и человека. Однако, многие микроорганизмы разрушают целлюлозу, поэтому целлюлоза может служить пищевым продуктом только для тех животных, в кишечном тракте которых такие микроорганизмы содержатся.

2 этап. Наряду с образованием линейных цепей возможно образование полисахаридов с разветвленной структурой. Образование

разветвленных структур возможно при одновременном использовании двух или нескольких видов гликозидных связей.

Например, в полисахариде амилопектине от основной цепи, образованной α -1,4-гликозидными связями (как в амилозе), осуществляется ответвление боковых цепей за счет α -1,6-гликозидных связей. Между точками ответвления в основной цепи располагаются 20 – 25 глюкозных мономеров, т.е. амилопектин – это не сильно разветвленный полимер.

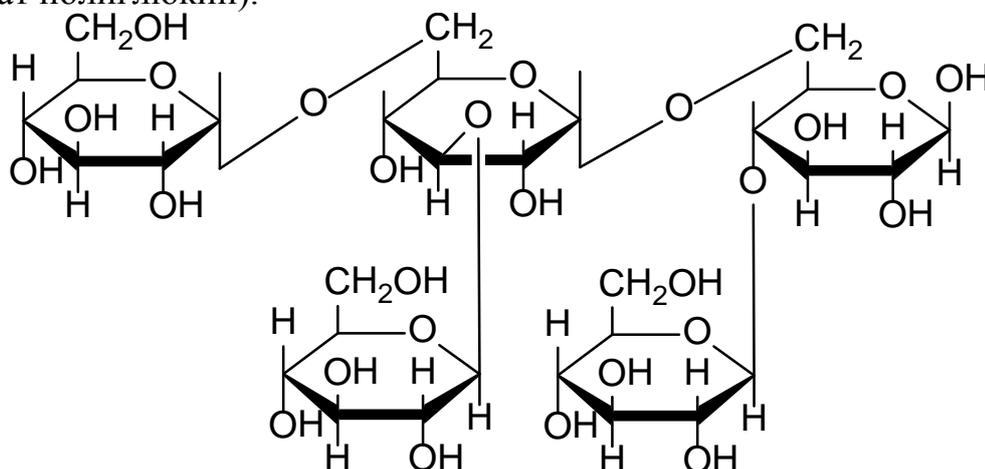


Крахмал представляет собой основной источник резервной энергии в растительных клетках.

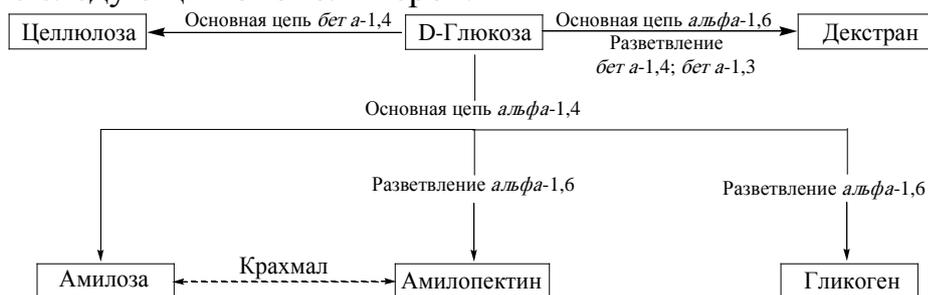
Гликоген, или животный крахмал – запасной полисахарид человека и животных.

С химической точки зрения гликоген очень напоминает амилопектин, однако в гликогене степень разветвления выше. Между точками ответвления в основной цепи располагаются шесть остатков глюкозы. Гликоген имеет очень высокую молекулярную массу – 100000000. Его можно рассматривать как структурный и функциональный аналог растительного крахмала у животных.

В другом разветвленном полисахариде – декстране – основным типом связи является α -1,6-гликозидная связь между глюкозными остатками, а в точках ветвления используются β -1,4-; β -1,3-; и реже β -1,2-гликозидные связи. Декстраны – это полисахариды бактериального происхождения, они используются в медицине как кровезаменители (препарат полиглюкин).



Закключение. На основе мономерной D-глюкозы с использованием различных видов гликозидных связей и двух аномерных форм возможно построение следующих биополимеров:



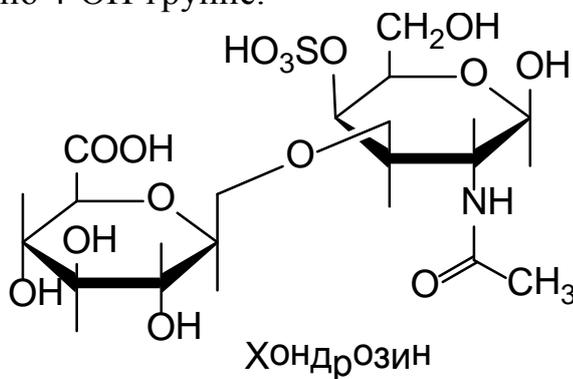
Задача 2 Биогенный препарат хонсурид, получаемый из трахей (гиалиновых хрящей) крупного рогатого скота, представляет собой гетерополисахарид хондроитинсульфат.

Приведите строение хондроитинсульфата А, учитывая, что его цепь построена из остатков дисахарида хондрозина, соединенных β -1,4-гликозидными связями. Структурными единицами хондрозина являются D-глюкуроновая кислота и 4-сульфо-2-N-ацетилгалактозамин, связанные β -1,3-гликозидной связью.

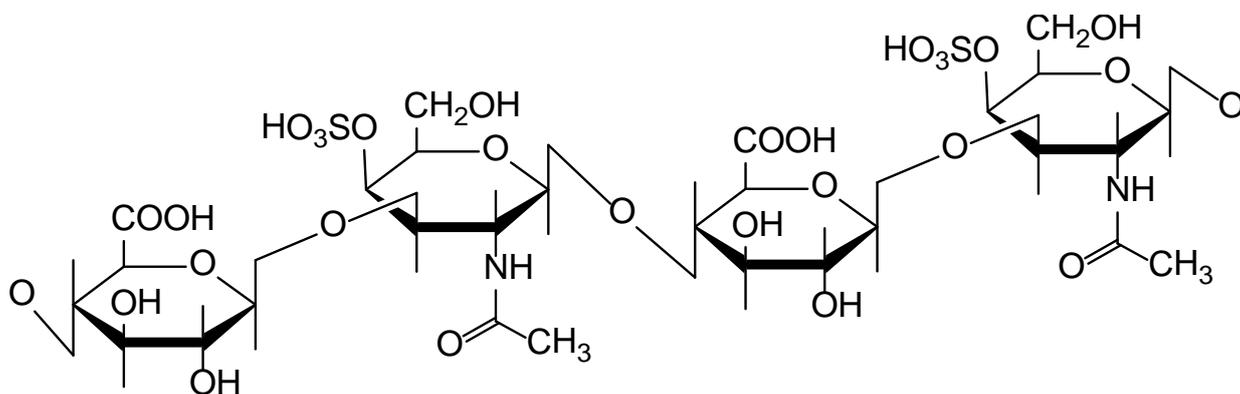
Общий подход. Гетерополисахариды – полисахариды, построенные из большого числа разных моносахаридных единиц.

К гетерополисахаридам относятся многие важные полимеры, обеспечивающие прочность и упругость органов, эластичность их соединения. Из них довольно хорошо изучены хондроитинсульфаты (кожа, сухожилия, хрящи), гиалуровая кислота (стекловидное тело глаза, хрящи, пуповина), гепарин (печень). В состав гетерополисахаридов входят уроновые кислоты и аminosахара. Некоторые из них сульфатированы, представляют собой сильные кислоты и участвуют в регулировании солевого обмена. Очень важным обстоятельством является то, что эти гетерополисахариды в организме бывают связаны с белками, т.е. принадлежат к так называемым смешанным биополимерам.

1 этап. Дисахарид хондрозин включает в себя глюкуроновую кислоту и аminosахар 2-галактозамин, ацелированный по NH_2 -группе и сульфатированный по 4-ОН-группе.



2 этап. Полимер хондрозина, образованный за счет β -1,4-гликозидных связей, называется хондроитином.



Хондроитинсульфат А

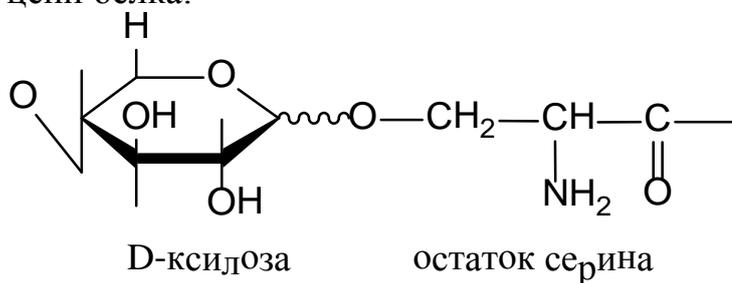
Углеводная цепь хондроитина не разветвлена. В целом хондроитин представляет собой гетерополимер, построенный из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, несущего сульфатную группу. Хондроитин А содержит эту группу при атоме С₄ аминсахара; хондроитин С – при С₆.

3 этап. При гидролизе хондроитинсульфатов (хондроитинсерных кислот) в гидролизате были обнаружены аминокислоты. Более подробное изучение показало, что хондроитинсульфаты входят в состав так называемых полисахарид-белковых комплексов. Полисахарид составляет примерно 70% от всего полимера.

Связи между углеводными и аминокислотными остатками осуществляются различными способами.

Например, углеводные и пептидные цепи могут быть связаны O-гликозидными связями.

Установлено, что связь хондроитинсульфата с белком осуществляется при помощи нейтрального концевого фрагмента, состоящего из двух остатков D-галактозы и одного остатка D-ксилозы. Последний связан со спиртовой группой оксиаминокислоты серина в полипептидной цепи белка:



Задачи для самоконтроля.

1. Объясните, почему свободная D-глюкоза дает положительную пробу Троммера, α-D-глюкозный остаток в сахарозе этой пробы не дает?

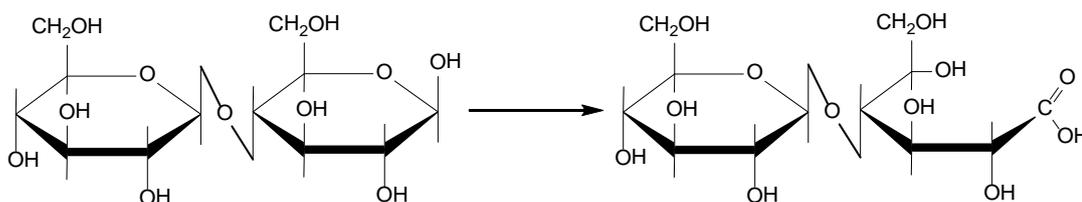
2. Напишите строение фрагмента гиалуроновой кислоты, если известно, что его структурной единицей является дисахарид, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных β -1,3-гликозидной связью, а дисахаридные остатки связаны между собой β -1,4-гликозидной связью.
3. Какие соединения относятся к дезоксисахарам и аminosахарам? Напишите формулы Хеурорса 2-дезокси-D-рибозы, N-ацетил-D-глюкозамина.

Задания для самостоятельного решения.

1. Напишите структурную и конформационную формулы молочного сахара (лактозы). Дайте полное название. Проведите гидролиз лактозы.
2. Напишите реакцию взаимодействия мальтозы с избытком диметилсульфата. Назовите полученное соединение, проведите его гидролиз. Будет ли обладать восстанавливающими свойствами полученное в результате гидролиза соединение?
3. Напишите структурную формулу дисахарида, состоящего из D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, связанных β -1,3-гликозидной связью. В состав какого биополимера входит этот фрагмент?

Тесты для самоподготовки:

1. Какая реакция лежит в основе данного превращения:



- A. Восстановление
 - B. Рециклизация
 - C. Окисление
 - D. Гидролиз
 - E. Образование полуацетала
2. Какое из приведенных соединений обнаруживает синюю окраску при реакции с йодом?

- A. целлюлоза
- B. инулин
- C. лактоза
- D. амилоза
- E. сахароза

3. Выберите невосстанавливающий дисахарид:

- A. Сахароза
- B. α -Мальтоза
- C. Целлобиоза
- D. β -Мальтоза
- E. Лактоза

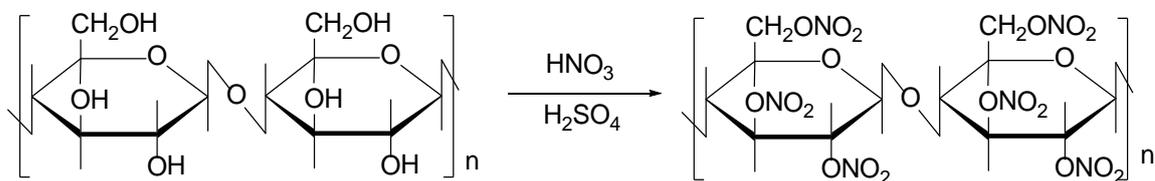
4. Укажите реагент, с помощью которого получают нитраты целлюлозы

- A. N_2O
- B. HNO_3 (H_2SO_4)
- C. $NaNO_2$ (HCl)
- D. $Ca(NO_3)_2$
- E. $Ag(NH_3)_2NO_3$

5. Какое из перечисленных соединений относится к гомополисахаридам?

- A. амилопектин
- B. хондроитина сульфат
- C. гепарин
- D. лактоза
- E. гиалуроновая кислота

6. Какая реакция лежит в основе данного превращения:

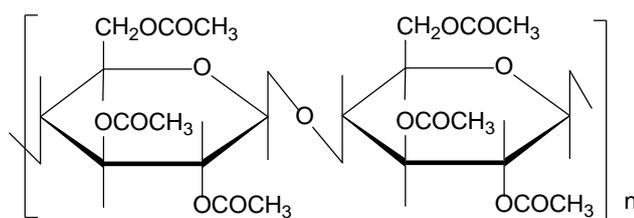


- A. Восстановление
- B. Нитрование
- C. Окисление
- D. Гидролиз
- E. Этерификация

7. Какое из приведенных соединений в результате полного гидролиза дает фруктозу?

- A. целлобиоза
- B. инулин
- C. лактоза
- D. амилоза
- E. сахароза

7. К какому классу соединений относится ацетат целлюлозы:



- A. Ангидриды
- B. Простые эфиры
- C. Углеводы
- D. Сложные эфиры
- E. Алифатические соединения

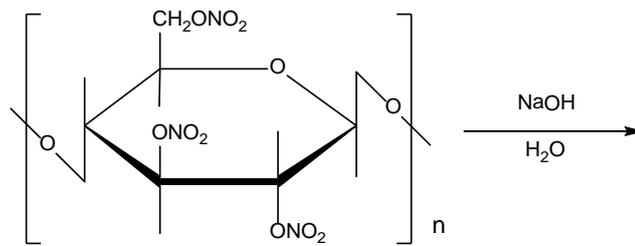
8. Укажите правильное утверждение:

- A. амилоза имеет линейное строение
- B. амилопектин имеет линейное строение
- C. целлюлоза имеет разветвленное строение
- D. при гидролизе целлюлозы образуется фруктоза
- E. при гидролизе сахарозы образуются две молекулы глюкозы

9. Ксантогенатом целлюлозы называется продукт реакции клетчатки с:

- A. NaHSO₃
- B. Cu(OH)₂+NH₃
- C. CS₂+NaOH
- D. (CH₃CO)₂O
- E. CH₃OH+HCl

10. Укажите продукт, который образуется при полном гидролизе нитроцеллюлозы:



- A. фруктоза + NaNO_3
- B. фруктоза + NaNO_2
- C. целлюлоза + NaNO_2
- D. глюкоза + NaNO_3
- E. глюкоза + NaNO_2

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С. 217-250
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 349-399

Занятие 16

Тема: Практические навыки и решение ситуационных задач по теме: "Углеводы"

Мотивация темы: Углеводы входят в состав физиологически активных гликозидов, нуклеиновых кислот; гетерополисахаридов, гликолипидов и гликопротеидов. С ними связаны иммунохимические свойства тканей, специфические реакции организма на внешне химические раздражители. Особое место занимают углеводы, выполняющие в организме высоко специфические функции (нуклеотиды носители генного кода; специфические полисахариды- антигены, обуславливающие иммунитет; гликопротеины - специфические групповые вещества крови и т.д.). Глубокие знания в области структуры и химии углеводов необходимы для приобретения профессиональных навыков и являются базой при изучении соответствующих разделов биологической химии, фармакологии, патофизиологии и других дисциплин.

Цель: Закрепить и углубить знания стереохимического строения, химических превращений углеводов, уметь проводить качественные реакции обнаружения и идентификации углеводов во взаимосвязи с их биологическими функциями.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Проводить и интерпретировать реакции моносахаридов по реакционным центрам (-ОН и -С=О)	1. Характеризовать оксо - цикло- таутомерию моноз.
2. Проводить классификацию углеводов и уметь дать их характеристику.	2. Давать полную характеристику оптическим изомерам.
3. Распознавать виды (1-4,1-3,1-2,1-6) и типы (α - и β -) гликозидных связей.	3. Объяснять восстанавливающие свойства альдопентоз-, альдогексоз и дисахаридов.

Структура занятия

1. Организационная часть	5 мин.
2. Контрольная работа	40 мин.
3. Собеседование и индивидуальная коррекция знаний	30 мин.
4. Анализ типичных ошибок студентов	10 мин.
5. Подведение итогов достижения учебных целей	5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Номенклатура и классификация	Напишите структурные формулы (Фишера) D- глюкозы, D- маннозы, D-галактозы, D-рибозы, D-ксилозы, D- фруктозы. Приведите классификацию (пентозы, гексозы, альдозы, кетозы)
2.	Стереоизомерия моносахаридов	Напишите формулы и объясните строение α – и β –аномеров D –ряда глюкопиранозы, глюкофуранозы, рибофуранозы (формулы Хеуорзса). Объясните, конфигурация какого атома углерода определяет принадлежность углерода D –ряду? Объясните сущность колчато-цепной таутомерии и явление мутаротации.
3.	Химические свойства моносахаридов	Напишите схемы реакций α -D - глюкопиранозы и β - D - рибофуранозы со следующими реагентами: <ul style="list-style-type: none"> • этиловый спиртом • избытком йодистого метила • избытком уксусного ангидрида • фосфорной кислотой Назовите продукт реакции
4.	Реакции окисления и восстановления	Напишите схемы реакций получения глюконовой, глюкаровой и глюкуроновой кислот из глюкозы. Объясните влияние природы окислителя на продукты реакции. Напишите формулы и назовите продукты восстановления ксилозы и глюкозы.
5.	Олигосахариды	Напишите структурные формулы мальтозы, лактозы, целлобиозы, сахарозы. Дайте полное химическое название дисахаридов.
6.	Химические свойства биоз	Объясните сущность понятия "восстанавливающие" дисахариды. Напишите схему реакции лактозы с реактивом Толленса; напишите схему гидролиза мальтозы, лактозы,

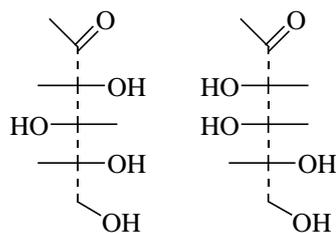
		сахарозы, целлобиозы. Напишите схему реакции целлобиозы с этиловым спиртом (HCl). В какой среде идёт данная среда?
7.	Гомополисахариды	Какие полисахариды называются гомополисахаридами? Объясните строение и характер гликозидных связей в амилозе, амилопектине, целлюлозе, гликогене.
8.	Химические свойства гомополисахаридов	Напишите схему гидролиза целлюлозы, крахмала. Напишите схемы получения нитратов, ацетатов, ксантогенатов клетчатки. Объясните их народно- хозяйственное значение.
9.	Гетерополисахариды	Дайте определение понятию гетерополисахарид. Назовите составные компоненты мукополисахаридов: гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина и характер их гликозидных связей.

Тесты для подготовки к контрольной работе:

1. УГЛЕВОД, НЕ ОТНОСЯЩИЙСЯ К МОНОСАХАРИДАМ

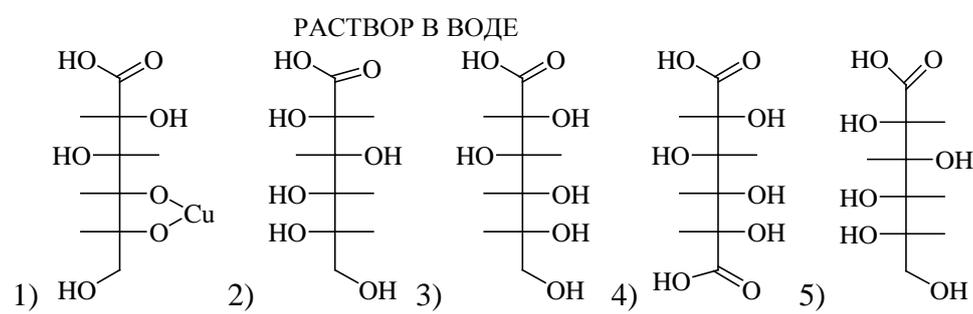
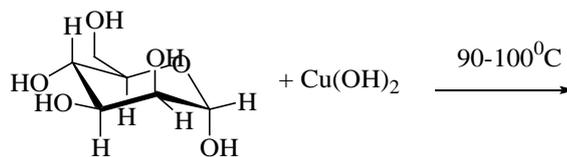
- | | |
|-------------|--------------|
| 1) глюкоза | 4) галактоза |
| 2) фруктоза | 5) сахароза |
| 3)рибоза | |

2. ВЕЩЕСТВА, ФОРМУЛЫ КОТОРЫХ ИЗОБРАЖЕНЫ НИЖЕ ПО ОТНОШЕНИЮ ДРУГ К ДРУГУ ЯВЛЯЮТСЯ

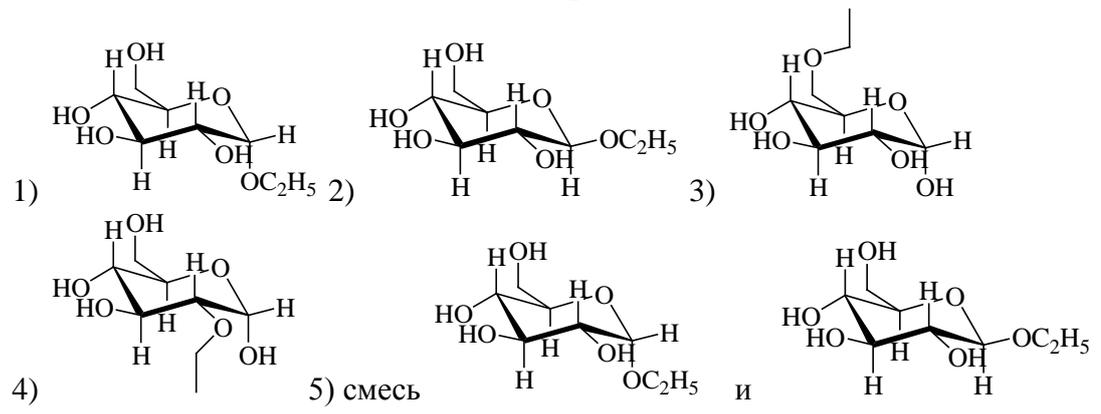
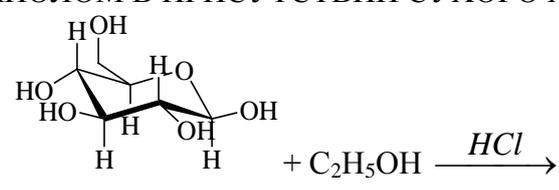


- | | |
|-----------------|--------------------|
| 1) конформерами | 3) энантиомерами |
| 2) таутомерами | 4) диастереомерами |

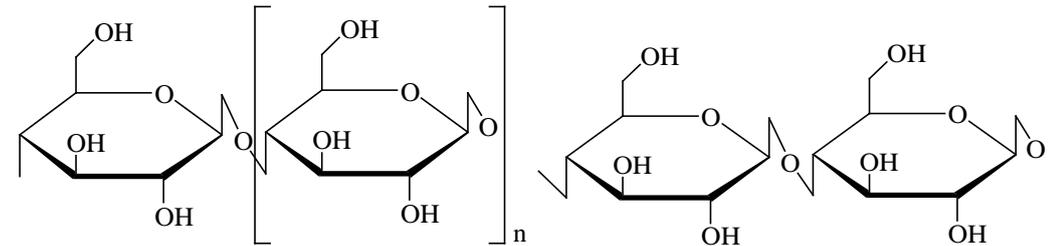
3. ВЕЩЕСТВА, ФОРМУЛЫ КОТОРЫХ ПРИВЕДЕНЫ НИЖЕ ПО ОТНОШЕНИЮ ДРУГ К ДРУГУ ЯВЛЯЮТСЯ



8. ФОРМУЛА ОСНОВНОГО ПРОДУКТА (ПРОДУКТОВ) ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ β -D-ГЛЮКОЗЫ С ЭТАНОЛОМ В ПРИСУТСТВИИ СУХОГО ХЛОРОВОДОРОДА

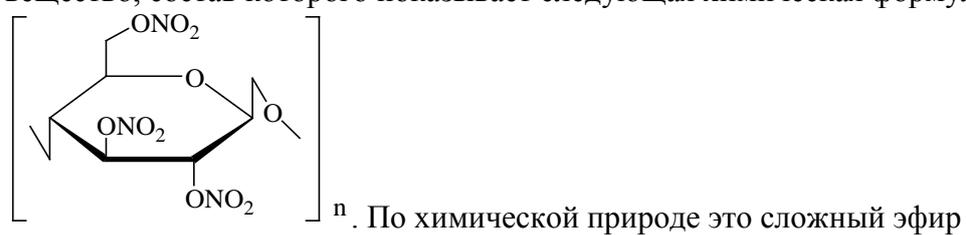


9. ОШИБОЧНОЕ ВЫСКАЗЫВАНИЕ О ПОЛИСАХАРИДЕ, ИМЕЮЩЕМ ФОРМУЛУ



1) Из-за наличия водородных связей между молекулами углевода очень трудно подобрать растворитель для данного вещества. В качестве растворителя может быть взят водный раствор $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4](\text{OH})_2$

2) Продуктом действия на углевод нитрующей смеси ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) является вещество, состав которого показывает следующая химическая формула



3) Конечными продуктами гидролиза полисахаридов является смесь изомеров D-глюкозы (α - и β - циклические аномеры, альдегидная форма)

4) Каждое свободное звено аномера полимера имеет три свободных гидроксильных группы. Как и любой многоатомный спирт данный полисахарид легко растворяет $\text{Cu}(\text{OH})_2$ или $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (известковое молоко)

10. ЦЕЛЛУЛОИД ПРОИЗВОДЯТ ПУТЕМ МОДИФИЦИРОВАНИЯ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ. С ЭТОЙ ЦЕЛЬЮ ЕЕ ВВОДЯТ В РЕАКЦИЮ С

- | | |
|----------------------|--|
| 1) азотной кислотой | 4) аммиачным раствором гидроксида меди |
| 2) серной кислотой | 5) уксусной кислотой |
| 3) метиловым спиртом | 6) хлорангидридом уксусной кислоты |

Задание для самостоятельного решения

1. Напишите структурную формулу дисахарида состоящего из D – глюконовой кислоты и N – ацетил – D-глюкозамина, соединенные β -1,3 гликозидной связью. В состав, какого биополимера входит этот фрагмент?

2. Объясните, почему сахароза не дает положительной реакции с реактивов Толленса?

3. Приведите схему гидролиза лактозы, назовите моносахариды входящие в её состав.

4. Укажите биозный мономер хондроитинсульфата, напишите структурные формулы его мономеров и укажите типы гликозидных связей.

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С. 217-250
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 349-399

Занятие 17

Тема: "α-Аминокислоты, пептиды и белки"

Мотивация темы: Природными белками, состоящим из α-аминокислот, присуще выполнение множества разнообразных функций, характерных для живых организмов: каталитическая функция - универсальная, несвойственная другим полимерным молекулам, питательная (резервная), транспортная, защитная, сократительная, структурная, гормональная и др. Аминокислоты состоятельно используются как эффективные лекарственные средства (метионин, сарколизин, аминалон).

Знания особенностей строения и химии α-аминокислот и пептидов необходимы для успешного усвоения белков на молекулярном уровне.

Цель: Сформировать знания строения и свойств важнейших α - аминокислот и пептидов, а также химических превращений этих соединений *in vivo* и *in vitro*.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Объяснить строение аминокислот и пептидов.	1. Объяснить кислотность и основность органических соединений: прогнозировать их силу в зависимость от структурных факторов.
2. Проводить и интерпретировать важнейшие характерные реакции аминокислот как бифункциональных соединений.	2. Характеризовать особенности строения и химии -COOH и -NH ₂ групп.
3. Характеризовать первичную и вторичную структуру пептидов.	3. Давать характеристику внутри- и межмолекулярным водородным связям на примерах карбоновых кислот, спиртов, фенолов, аминов.
	4. Объяснить оптическую активность асимметрических соединений.

Структура занятия:

1. Организационная часть 1 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний 5 мин.
3. Практическая часть: "Строение и химические свойства α-аминокислот".
- 3.1. Обучение алгоритмам: синтез дипептида с использованием 10 мин.

	операций "активации" и "защиты"	
3.2.	Решение ситуационных и проблемных задач	10 мин.
4.	Коррекция занятия	2 мин.
5.	Лабораторная работа	25 мин.
6.	Контроль выполнения лабораторных работ	12 мин.
7.	Контроль конечного уровня усвоения знаний	20 мин.
8.	Подведение итогов достижения учебных целей и выдача для самоподготовки	5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Номенклатура и классификация α -аминокислот	Напишите структурные формулы следующих аминокислот: глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, серин, цистеин, фенилаланин, тирозин, пролин, триптофан, аспарагиновая и глутаминовая кислоты. Приведите классификацию вышеназванных кислот: а). по числу -COOH и -NH ₂ групп; б). укажите жирные, ароматические и гетероциклические аминокислот. Какие из них являются незаменимыми?
2.	Способы получения аминокислот	Получите: аланин из пропаналя цианидидным способом; валин аммонолизом 2-бromo-3-метилбутановой кислоты. Назовите известные способы образования аминокислот <i>in vivo</i> .
3.	Химические свойства α -аминокислот а). реакции карбоксильной группы	Напишите: схему взаимодействия валина с гидроксидом меди (II); аланина и этилового спирта в присутствии HCl (сухой); защищенного по аминогруппе аланина с POCl ₃ ; реакции декарбоксилирования триптофана. Назовите продукты реакции.
	б). реакции аминогрупп	а) взаимодействие лейцина с хлорангидридом уксусной кислоты, бензилоксикарбонилхлоридом; б) гистидина с азотистой кислотой, формальдегидом; в) аланина с 2,4-динитрофторбензолом (реактив Сенгера); г) валина с фенилизотиоцианатом (реакция Эдмана). Какие продукты

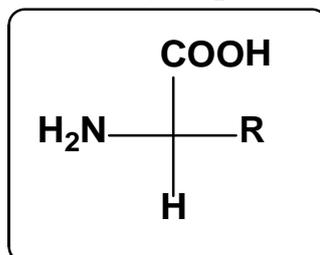
		образуются при дезаминировании in vivo? Какие реакции используются в биохимическом анализе?
4.	Амфотерные свойства	Напишите схемы реакций аланина, валина, глицина: а) с разбавленным раствором NaOH при комнатной температуре; б) с соляной кислотой.
5.	Пептиды и полипептиды	Напишите дипептид с последовательностью лейцин-валин (Лей-Вал), трипептид гистидин-серин-триптофан (Гис-Сер-Три). Обозначьте пептидную связь. Объясните понятия "первичная", "вторичная" структура белка.
6.	Лабораторная работа	1. Реакция глицина с формальдегидом. 2. Реакция глицина азотистой кислотой. 3. Образование комплексной соли меди глицина. 4. Ксантопротеиновая реакция белков. 5. Реакция на присутствие серосодержащих α -аминокислот. 6. Биуретовая реакция на пептидную связь.

Обучающие задачи и эталоны их решения

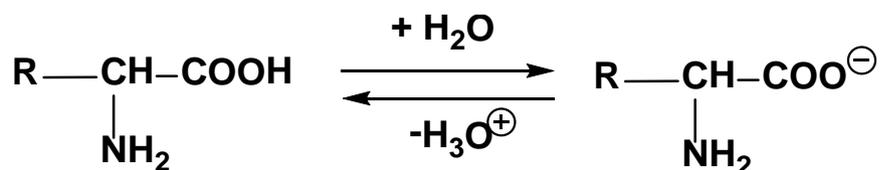
Задача 1 Напишите в виде каких ионов существует глутаминовая кислота в а) сильнощелочной среде, б) сильнокислой среде, в) изоэлектрической точке. Объясните почему значение рН в изоэлектрической точке у глутаминна (5,63) выше, чем у глутаминовой кислоты (3,2).

Решение

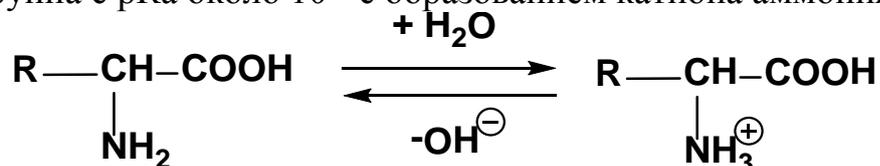
Общий подход. Для химии живых организмов очень большое значение имеют α -аминокислоты, где карбоксильная и аминогруппы находятся у одного и того же атома углерода (α -атомы):



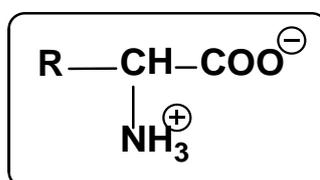
Обе функциональные группы аминокислот способны к ионизации. Карбоксильная группа у всех α -аминокислот с рКа между 1,7 и 3,0 диссоциирует с образованием карбоксилат аниона:



А аминогруппа с рКа около 10 - с образованием катиона аммония:



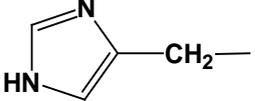
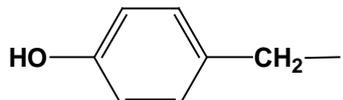
Аминокислоты являются амфотерными электролитами и могут образовывать соли как с кислотами, так и с основаниями. В твердом виде, а также в растворах с рН от 4 до 9 аминокислоты присутствуют в виде внутренних солей (биполярных ионов):

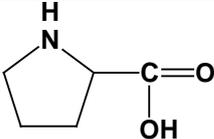
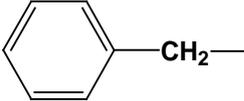
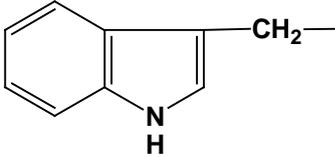


Кроме того, некоторые аминокислоты содержат в радикале дополнительные функциональные группы, способные к ионизации (см. табл.1).

Таблица 1

Структура α-аминокислот

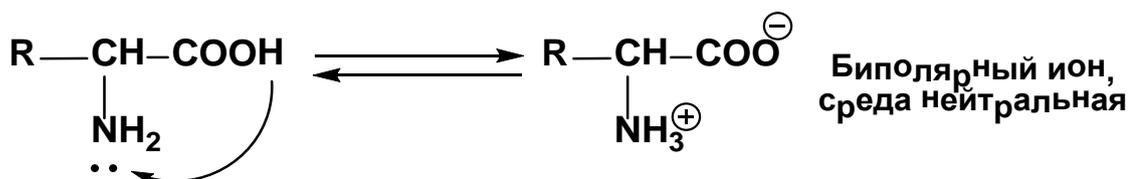
Названия и сокращения	R	pI	Качественная реакция на присутствие в радикале специфических групп
1. Аминокислоты с ионными боковыми цепями			все аминокислоты дают цветную реакцию с нингидрином
Аспарагиновая кислота (Асп)	$\text{HO}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	2,77	
Глутаминовая кислота (Глу)	$\text{HO}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3,22	
Лизин (Лиз)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	9,74	
Аргинин (Арг)	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	10,76	
Гистидин (Гис)		7,59	
Тирозин (Тир)		5,66	Ксантопротеиновая реакция (HNO ₃) реактив Милона (p-p солей Hg ²⁺ в HNO ₃)

Цистеин (Цис)	$\text{HS}-\text{CH}_2-$	5,07	соли Pb^{2+}
2. Аминокислоты с неионными полярными боковыми цепями			
Аспарагин (Асп)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	5,41	
Глутамин (Глн)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	5,65	
Серин (Сер)	$\text{HO}-\text{CH}_2-$	5,68	
Треонин (Тре)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	5,60	
3. Аминокислоты с неполярными алифатическими или ароматическими боковыми цепями			
Глицин (Гли)	$\text{H}-$	5,97	
Аланин (Ала)	$\text{H}_3\text{C}-$	6,00	
Валин (Вал)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	5,96	
Лейцин (Лей)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	5,98	
Изолейцин (Иле)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	6,02	
Метионин (Мет)	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5,74	Соли Pb^{2+}
Пролин * (Про)		6,30	
Фенилаланин (Фен)		5,48	Ксантопротеиновая реакция
Триптофан (Три)		5,89	Ксантопротеиновая реакция, реакция Адамкевича (Глиоксалева кислота + конц. H_2SO_4)

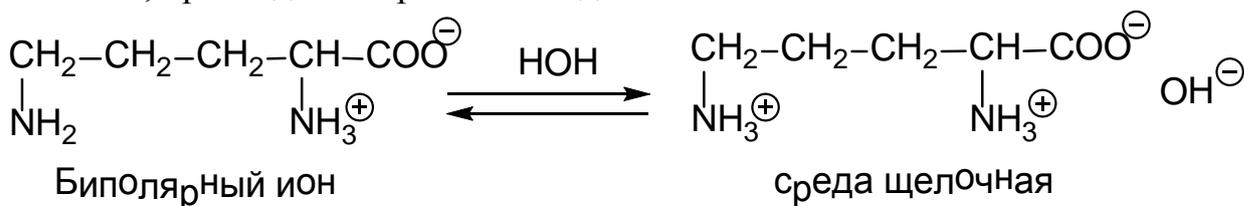
* - вместо радикала приведена полная структура пролина, поскольку фактически, пролин является иминокислотой, а не аминокислотой.

В зависимости от характерных групп, способных к ионизации, диссоциация аминокислот и их реакция на индикаторы может быть различной.

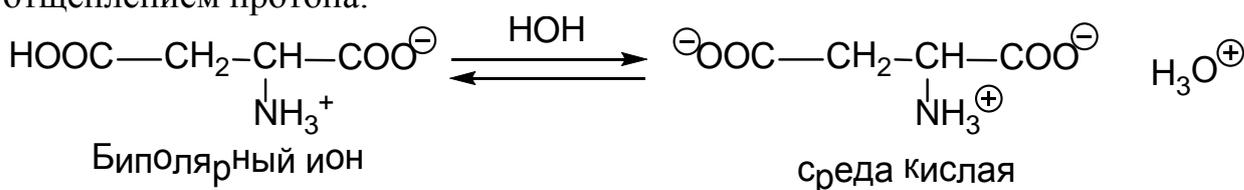
нейтральные аминокислоты (моноаминокарбоновые кислоты) в водном растворе не изменяют окраски индикатора (нейтральная среда), т.к. в этих условиях она находится в виде внутренних солей за счет внутримолекулярного взаимодействия карбоксильной и аминогруппы между собою:



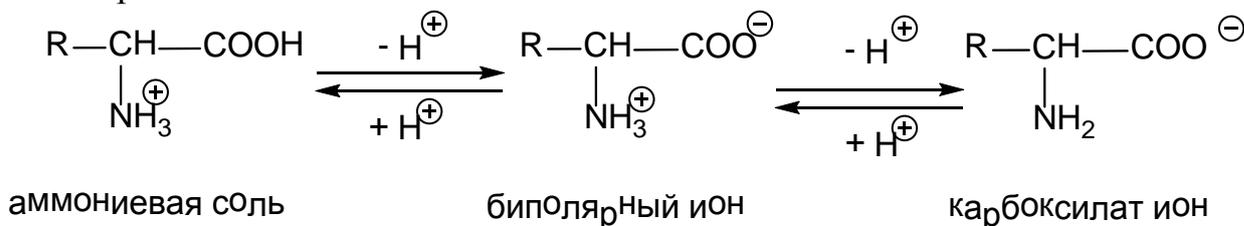
Основные аминокислоты (диаминомонокарбоновые кислоты) имеют в водном растворе щелочную реакцию. Это объясняется тем, что одна аминогруппа с карбоксильной группой образует внутреннюю соль, тогда как вторая аминогруппа остается свободной и проявляет основные свойства, присоединяя протон из воды:



Кислые аминокислоты (моноаминодикарбоновые кислоты) в водном растворе проявляют кислые свойства. В этом случае также образуется внутренняя соль аминокислоты, вторая же карбоксильная группа остается свободной и проявляет кислые свойства, диссоциируя в водном растворе с отщеплением протона:



На диссоциацию аминокислот оказывает влияние рН среды. Так в очень кислых растворах аминогруппа протонирована полностью, а карбоксильная практически не диссоциирована; в сильнощелочной среде, наоборот, карбоксильная группа присутствует в виде карбоксилат-аниона, а аминогруппа – в непротонированном виде. Это крайние ионизированные формы аминокислоты. При значениях рН от 4 до 9 каждая из диссоциирующих групп находится в равновесии со своей неионизированной формой, а обе группы вместе находятся в равновесии с биполярным ионом:



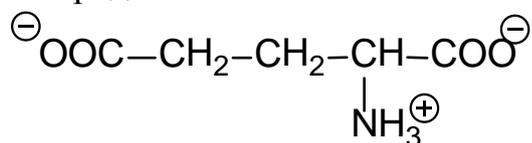
Для каждой аминокислоты имеется свое определенное значение рН, при котором биполярный ион преобладает в равновесии с аммониевой

солью и карбоксилатом. Это значение рН называется *изоэлектрической точкой* аминокислоты (ИЭТ, pI).

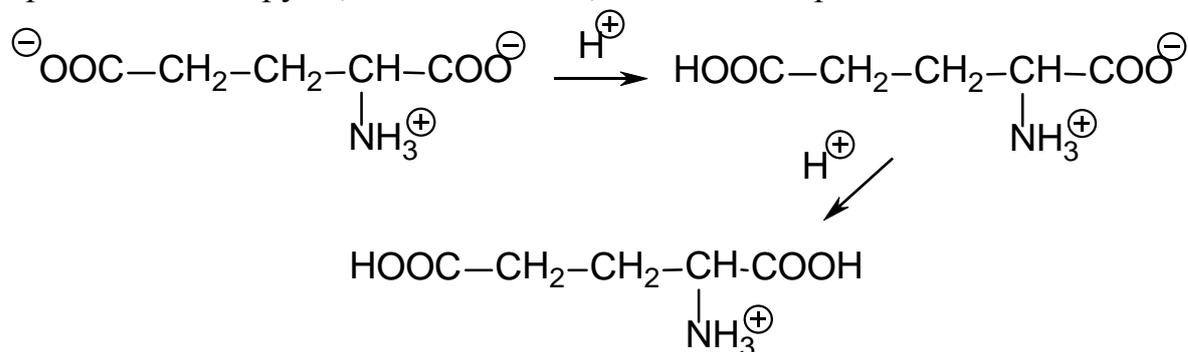
В ИЭТ суммарный электрический заряд молекулы равен нулю, а аминокислота обладает наименьшей растворимостью. Вследствие того, что способность к ионизации у карбоксильной группы несколько выше, чем у аминогруппы, величина pI у биполярного иона меньше 7 (подкисление среды необходимо для лучшего протонирования аминогруппы и подавления «избыточной» диссоциации карбоксильной группы).

При физиологических значениях рН (7,2 – 7,4) все группы в аминокислотах, способные к ионизации, находятся в ионизационном состоянии.

1 этап. Глутаминовая кислота является моноаминодикарбоновой кислотой, при физиологических значениях рН обе карбоксильные группы и аминогруппа ионизированы, вследствие чего молекула несет на себе слабый отрицательный заряд:

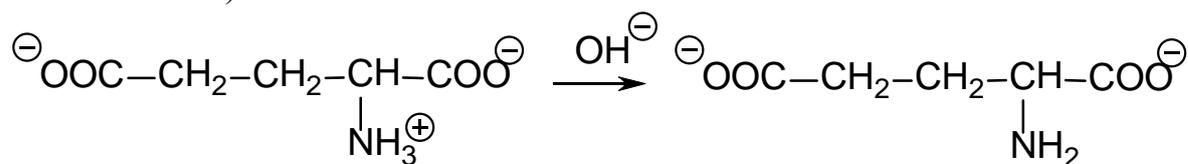


При увеличении кислотности среды будет подавляться диссоциация карбоксильных групп, сначала одной, а затем и второй:



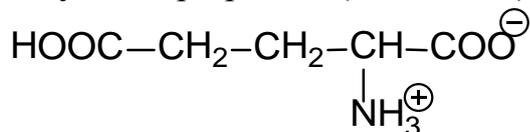
Следовательно, в сильнокислой среде (рН 3,0) глутаминовая кислота проявляет только основной характер (способность присоединять протон по аминогруппе).

При увеличении основности среды подавляется протонирование аминогруппы и в сильнощелочной среде (рН 9) и в ионизированном виде находятся только карбоксильные группы (кислотный характер аминокислоты):

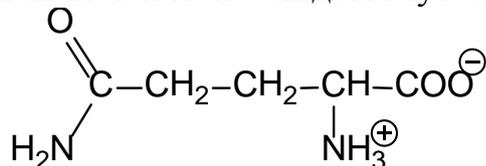


В изоэлектрической точке наблюдается такое состояние аминокислоты в растворе, когда концентрация катионов водорода, образовавшихся в результате диссоциации карбоксильной группы, равна

концентрации катионов аммония, образовавшихся в результате протонирования аминогруппы. Для моноаминодикарбоновой глутаминовой кислоты это соответствует следующему ионизированному состоянию, которое наступает при pH 3,2 (см. табл. 1):

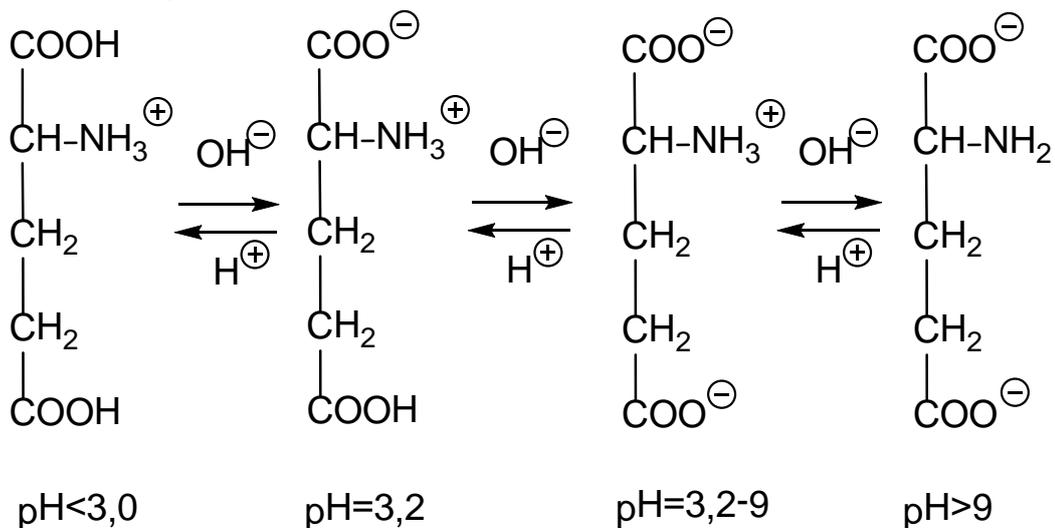


2 этап. Глутамин является моноамидом глутаминовой кислоты



Т.е. соединением, где амидированная карбоксильная группа не обладает практически кислотным характером. Поэтому ионизация глутамина обусловлена, в основном, диссоциацией аминогруппы и одной карбоксильной группы. Следовательно, изоэлектрическая точка глутамина (pI 5,65) лежит в интервале pH, характерном для нейтральных аминокислот (5,5 – 6,3).

Заключение: для глутаминовой кислоты можно записать следующие стадии ионизации:

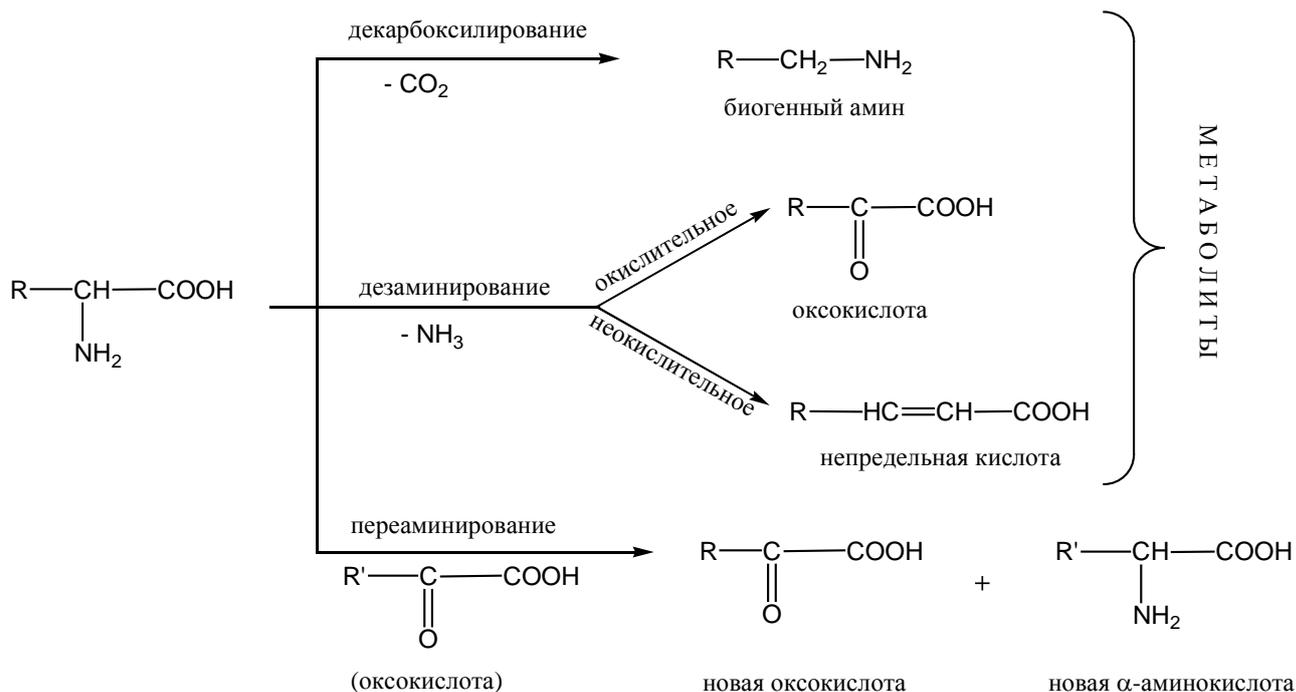


Амид глутаминовой кислоты обладает свойствами нейтральных аминокислот (pI 5,65).

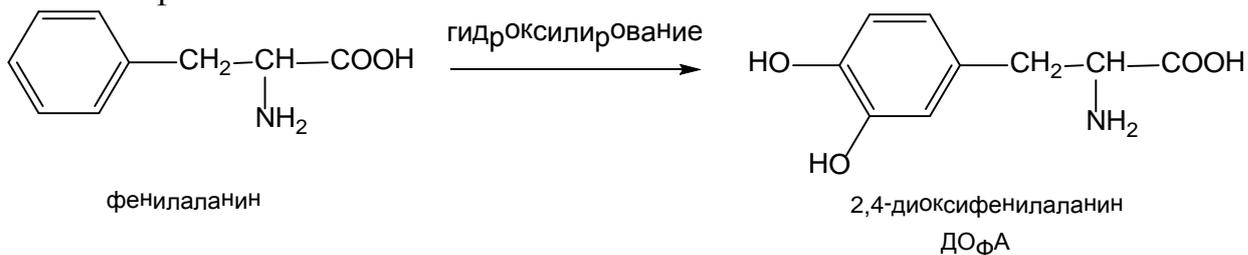
Задача 2 Сравните условия и конечные продукты дезаминирования и декарбоксилирования 3,4 диоксифенилаланина *in vivo* и *in vitro*.

Решение

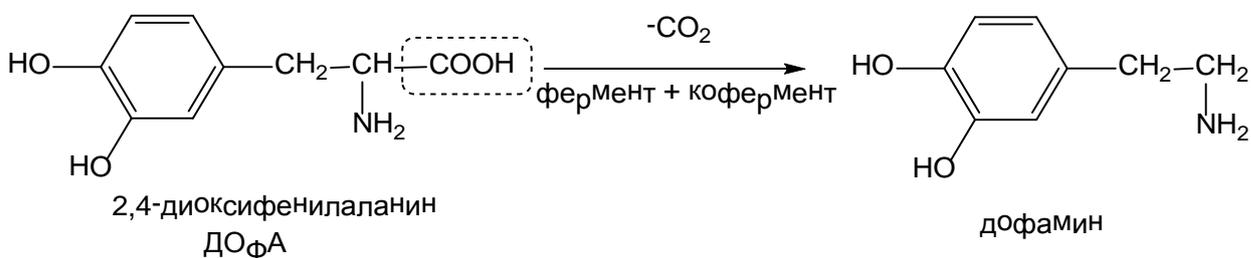
Общий подход. Основным химическим реактором живого организма, осуществляющим наиболее важные превращения аминокислот, является печень. Наиболее важные метаболические превращения аминокислот – это декарбоксилирование, дезаминирование и переаминирование (трансаминирование).



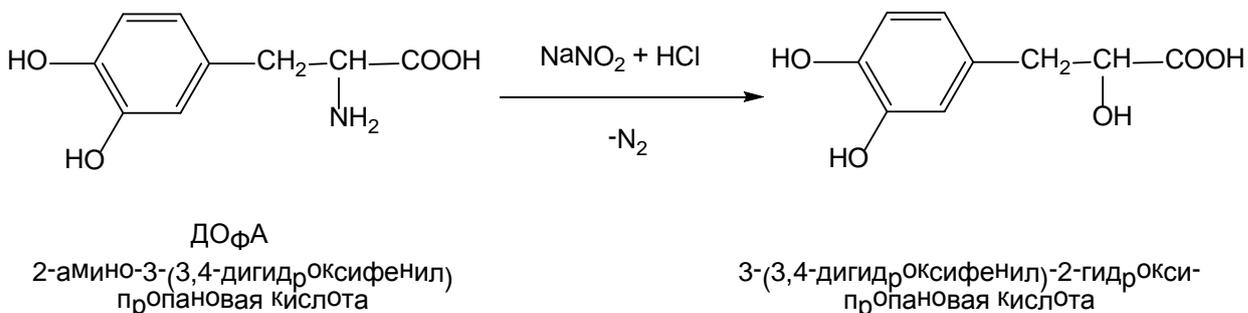
3,4-Диоксифенилаланин является продуктом гидроксирования α-аминокислот – фенилаланина.



1 этап. Аминокислоты *in vivo* **декарбоксилируются** в присутствии ферментов, декарбоксилаз и кофермента – пиридоксальфосфата, образуя биогенные амины. Например, этаноламин (коламин) получается из серина, γ-аминомасляная кислота из глутаминовой кислоты, гистамин из гистидина и т. д.



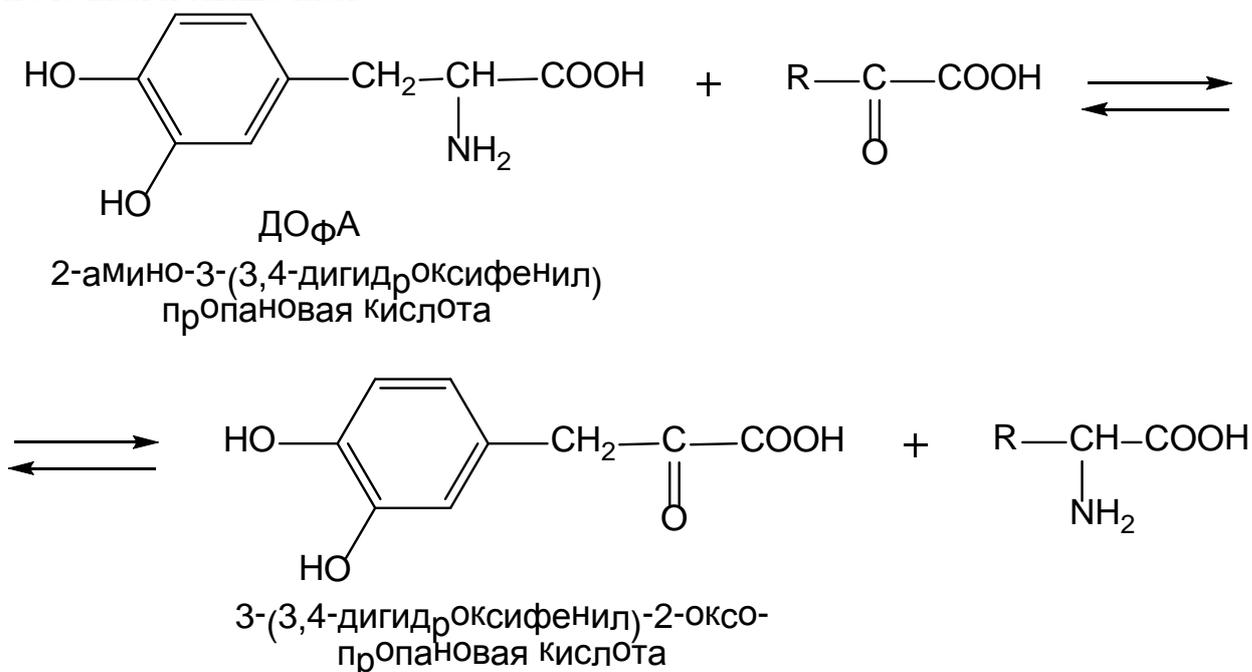
Аналогичного результата можно добиться *in vitro* кипячением аминокислоты с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ или NaOH .



По объему выделившегося азота можно судить о количестве свободных аминогрупп в аминокислотах, белках и продуктах их распада. Реакция используется для объемного анализа азотсодержащих природных соединений (метод Ван-Слайка)

3 этап. Переаминирование (трансаминирование) сводится к взаимобмену аминогруппы аминокислот и карбоксильной группы α -кетокислот под действием ферментов трансаминаз (аминотрансфераз) с участием кофермента пиридоксальфосфата. **Трансаминирование** – это основная биосинтетическая реакция заменимых аминокислот в организме. Как правило, синтез аминокислот протекает с использованием α -кетоглутаровой и щавелевоуксусной кислот. Однако, возможно участие в реакции и других α -кетокислот.

Фактически все аминокислоты, кроме лизина и треонина, подвергаются действию специфических аминотрансфераз. В печени нет аминотрансфераз, которые действуют на аминокислоты с разветвленной цепью – лейцин, изолейцин и валин. Эти аминокислоты вступают в реакции переноса аминогрупп только в таких периферических тканях, как почечная и мышечная.



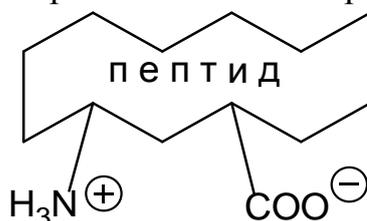
Реакция переаминирования *in vitro* осложнена образованием побочных продуктов и практически не используется.

Закключение. Реакция дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот в живых системах (*in vivo*) протекают при участии биологических катализаторов – ферментов. Однако, данные превращения осуществлены и в искусственных условиях, например, в пробирке (*in vitro*). Реакции *in vivo* отличаются большой избирательностью (для каждого превращения, а иногда и для каждой аминокислоты, имеется свой специфический катализатор), мягкими условиями (реакции протекают без нагревания). Как правило, *in vitro* реакции идут в более жестких условиях, с использованием энергетических реагентов (концентрированные щелочи и др.), что приводит к появлению побочных процессов и в итоге конечный продукт получается с небольшим выходом и загрязнен посторонними примесями.

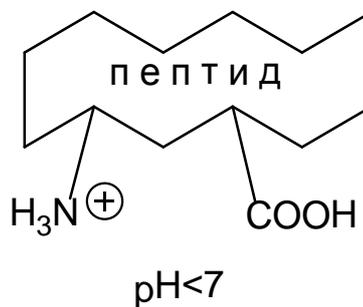
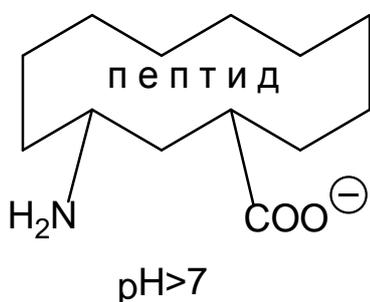
Задача 3. В какой области рН (кислой, щелочной или нейтральной) находится изоэлектрическая точка трипептида с аминокислотой последовательностью Вал-Асп-Ала?

Решение.

Общий поход. Наличие в молекуле пептида разноименно заряженных групп ведет к образованию биполярного иона:



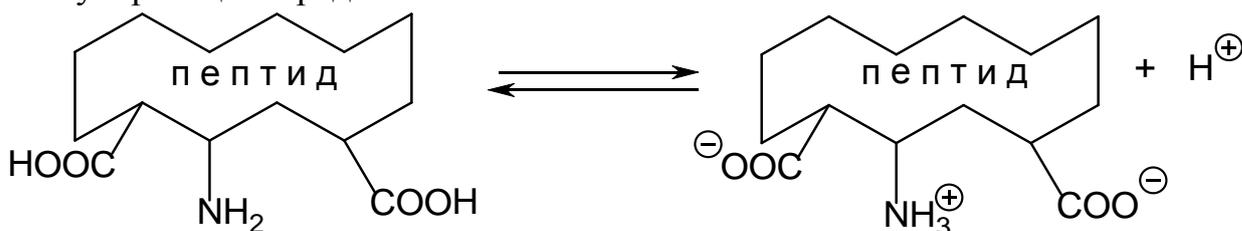
Результирующий знак и величина заряда пептидной молекулы зависят от рН среды. В щелочных растворах образуется анион по карбоксигруппе, а в кислых – катион по аминогруппе.



в результате чего получаются соли. Пептиды в зависимости от аминокислотного состава могут иметь кислый, щелочной или нейтральный характер.

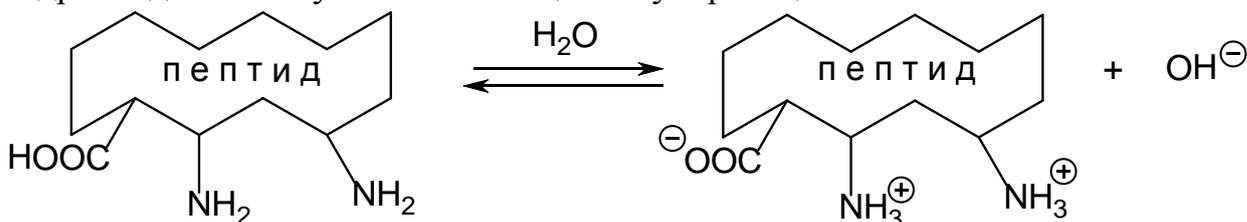
Кислые пептиды. В молекулах таких пептидов преобладают моноаминодикарбоновые кислоты. Поэтому в водном растворе кислые

пептиды заряжены отрицательно, а ионы водорода будут обуславливать, кислую реакцию среды:



Примерами кислых пептидов является альбумин, пепсин, казеин.

Основные пептиды. В их молекулах преобладают диаминомоно-карбоновые кислоты. В водных растворах они заряжены положительно, а гидроксид-ионы обуславливают щелочную реакцию:



К пептидам основного характера относят протеолитический фермент папаин, клупеин (белок, выделенный из молок сельди).

Нейтральные пептиды. В своем составе имеют примерно одинаковое количество групп кислого и основного характера. Реакция среды такого пептидного раствора нейтральная. К нейтральным пептидам относится гемоглобин крови.

Большинство природных белков являются кислыми или слабокислыми.

При определенных значениях рН кислотная диссоциация пептидной молекулы равна диссоциации ее основания. Заряд молекулы в такой момент в целом равняется нулю и в электрическом поле пептидная молекула не будет передвигаться ни к катоду, ни к аноду. Такое значение рН для пептида называется изоэлектрической точкой (ИЭТ, рI). Величина рI зависит от аминокислотного состава пептидной молекулы и для различных пептидов будет различной (табл. 3).

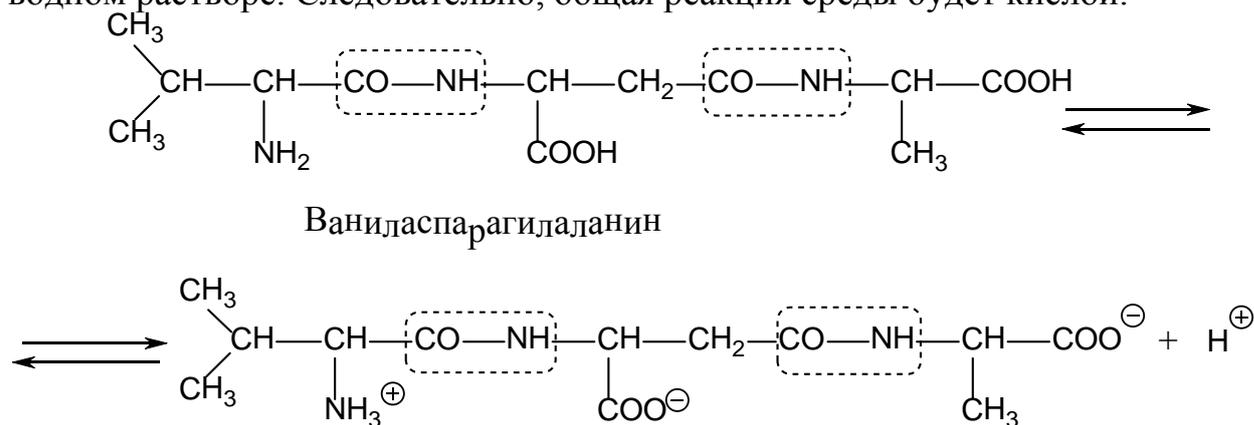
Значение рI некоторых пептидов

Название	рI
Пепсин	2,75 кислые пептиды
Казеин	4,6-4,7
Глобулин сыворотки крови	5,0-5,5
Альбумин яичный	4,7-4,8
Гемоглобин крови	6,7 нейтральный пептид
Папаин	9,0 основные пептиды
Клупеин	12,4

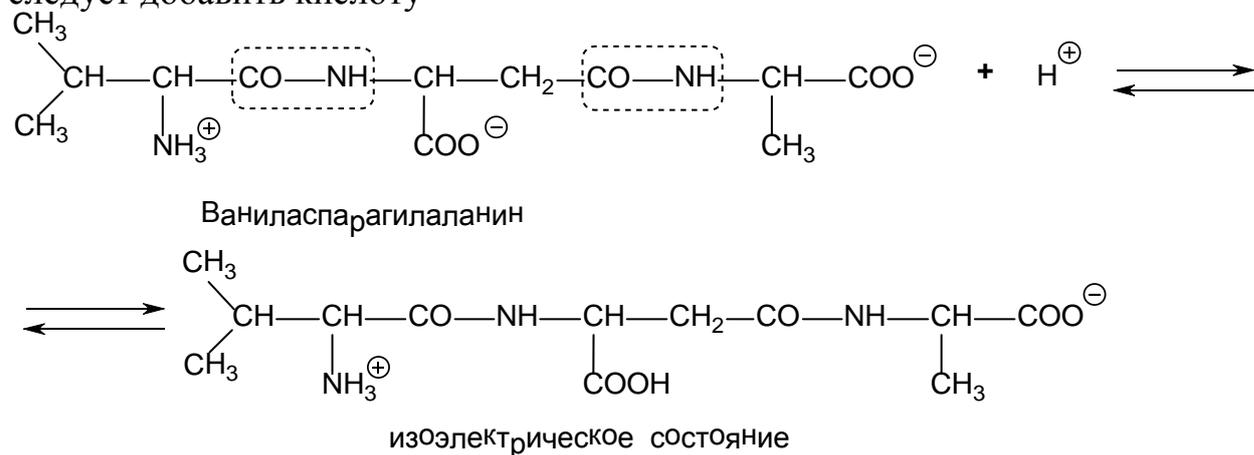
Растворы пептидов и белков в ИЭТ наименее устойчивы. Белок в ИЭТ легко осаждается. Так, например, казеин (белок молока) осаждается, если рН молока изменится до 4,7 т.е. до его рI.

Обычно рН молока равно 6,3 – 6,6. Когда в молоке происходит рост бактерий, они выделяют кислоты, которые снижают рН (подавляют диссоциацию кислотных групп казеина – кислого белка). Молоко «свертывается», казеин отделяется в виде творога.

1 этап. В составе трипептида Вал-Асп-Ала имеется одна аминогруппа и две карбоксильные группы, способные к диссоциации в водном растворе. Следовательно, общая реакция среды будет кислой.



2 этап. Определим область рН, в которой лежит ИЭТ трипептида Вал-Асп-Ала. Для достижения изоионного состояния необходимо подавить диссоциацию одной из двух карбоксильных групп, для чего следует добавить кислоту



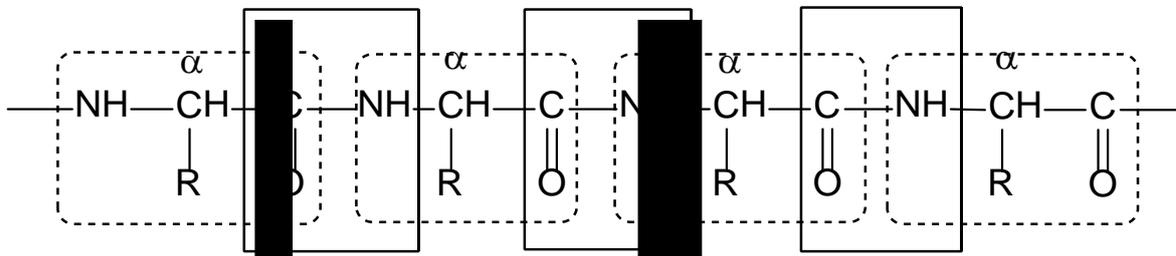
Заключение. ИЭТ трипептида Вал-Асп-Ала будет находиться в кислой области значений рН.

Задача 4. Инсулин является биологически важным пептидом, он снижает содержание сахара в крови, а недостаток его вызывает сахарную болезнь. Среди многочисленных трипептидов, полученных при частичном кислотном гидролизе бычьего инсулина, обнаружен трипептид Сер-Вал-

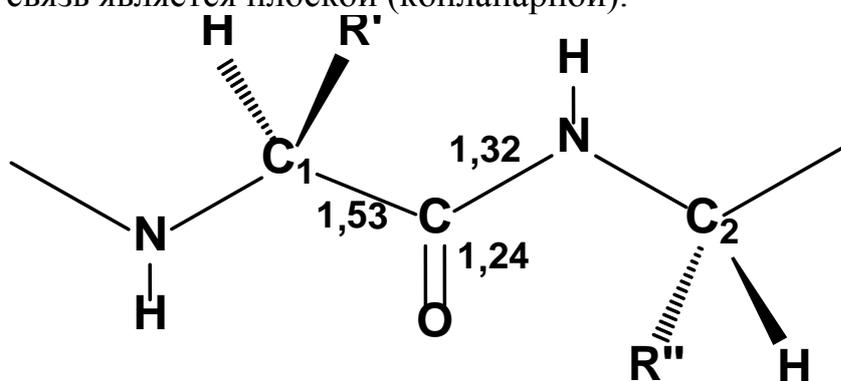
Цис. Определите аминокислотную последовательность данного трипептида и проведите синтез его дипептидной части Вал-Цис.

Решение

Общий подход. Полипептидная цепь состоит из чередующихся фрагментов α -аминокислот, связанных между собой пептидными связями.



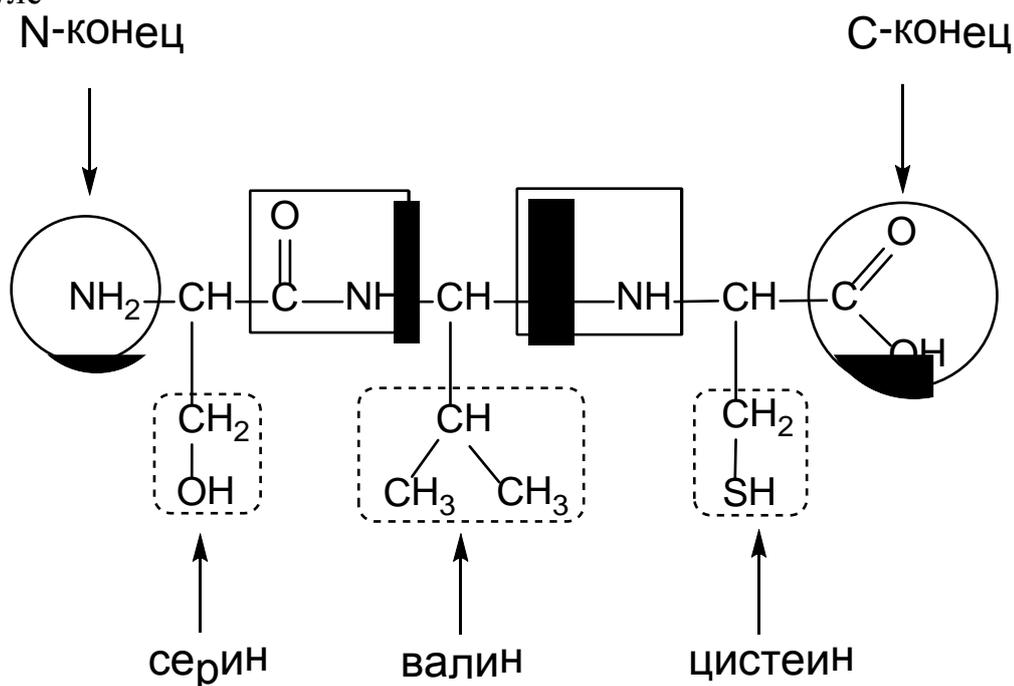
Пептидная связь является плоской (копланарной).



Все атомы внутри пептидной рамки лежат в одной плоскости.

Связь углерод-азот носит в значительной степени характер двойной связи, вследствие сопряжения свободной пары электронов атома азота с π -электронами двойной связи $\text{C}=\text{O}$ (p, π -сопряжение).

Структура трипептида Сер-Вал-Цис отвечает нижеприведенной формуле



Название пептида: серилвалилцистеин (аминокислоты, принимающее участие в образовании пептидной связи за счет карбоксильной группы, получают суффикс – ил).

Для выяснения аминокислотной последовательности, т. е. первичной или ковалентной структуры, используют комбинацию двух методов:

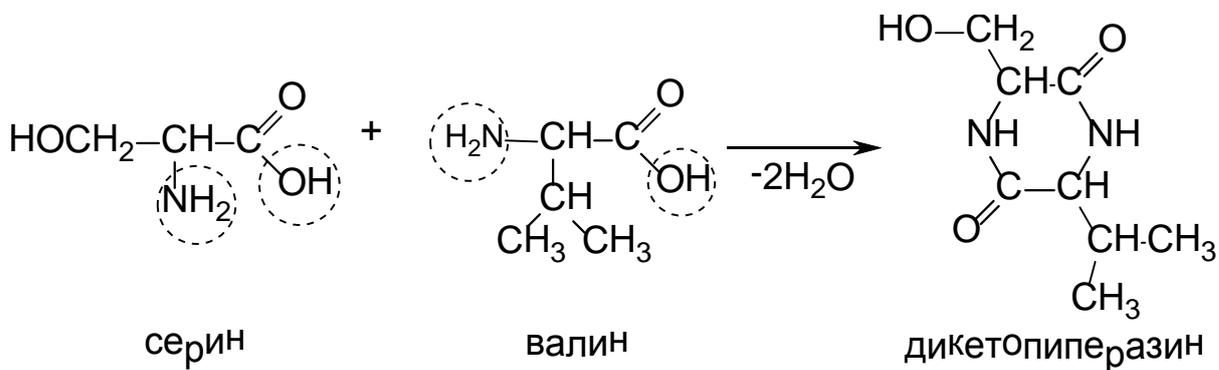
1. Частичный гидролиз,
2. Определение концевых аминокислот.

Частичный гидролиз (кислотный или ферментативный) приводит к образованию фрагментов – дипептидов, трипептидов и т. д., которые идентифицируют методом определения концевых аминокислот.

Определение концевых аминокислот проводят различными химическими методами.

1 этап. Определение аминокислотной последовательности проведем с использованием деградации по Эдману. Метод основан на отщеплении "меченой" аминокислоты, прореагировавшей с фенилизотиоцианатом, и ее идентификации. В результате полипептидная цепь становится на одно звено короче, освобождается NH_2 группа следующей аминокислоты, которую также можно отщепить вместе с "меткой" и идентифицировать хроматографическими методами.

Реакция пептида с фенилизотиоцианатом протекает как нуклеофильное присоединение (A_N) по связи $\text{N}=\text{C}$ и приводит к образованию замещенной фенилтиомочевины. образующийся продукт претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего γ -лактама (фенилтиогидантиона) с дальнейшим отщеплением его в результате гидролиза пептидной связи между первым и вторым мономерными звеньями.



"Защиту" аминогруппы проводят путем ацилирования. в качестве защитной группы необходимо выбрать такую, отщепление которой в последующем можно провести действием реагентов, не затрагивающих пептидной связи.

Карбоксильную группу "защищают" путем превращения ее в сложноэфирную с использованием реакции этерификации.

"Активация" карбоксильной группы заключается в превращении ее в хлорангидридную с использованием хлористого тионила SOCl_2 либо пятихлористого фосфора PCl_5 .

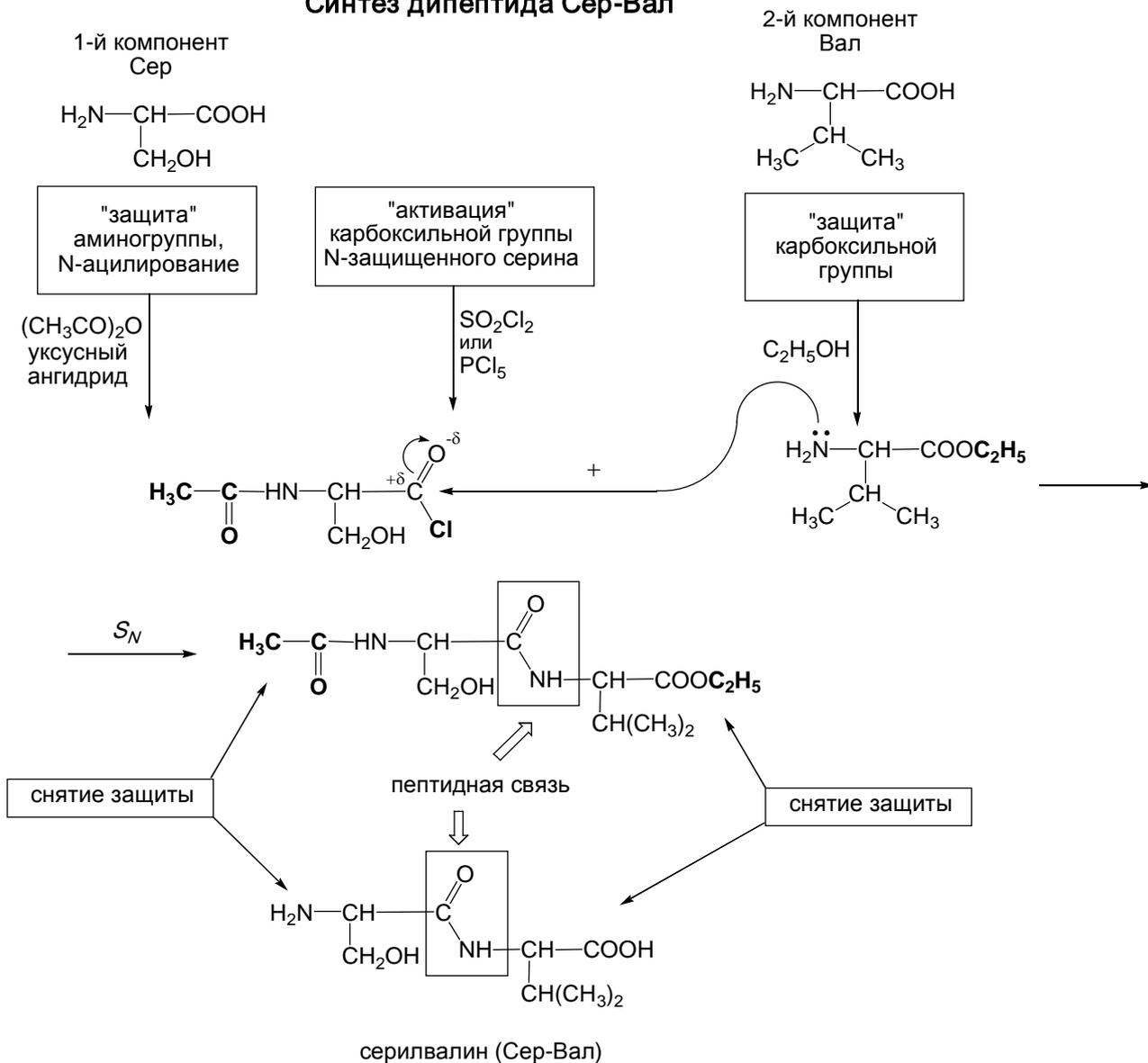
Снятие "защиты" приводят действием реагентов, не затрагивающих пептидной связи.

Эти операции должны снова повторяться при присоединении следующей молекулы аминокислоты. такой путь воссоздания требует больших затрат труда и очень длителен.

Метод "активации" и "защиты" используется и в синтезе пептидов твердофазным методом, осуществленным на ионообменной смоле. Этот современный метод позволяет сократить время. Все реакции в запрограммированной последовательности проводятся в одной реакционной камере, куда дозирующими насосами подаются соответствующие реактивы.

Метод позволил осуществить синтез *рибонуклеазы*, состоящей из 124 аминокислотных остатков. Этот синтез включал 369 химических реакций и 11931 автоматическую стадию. Все они были проведены без выделения промежуточных продуктов.

Синтез дипептида Сер-Вал

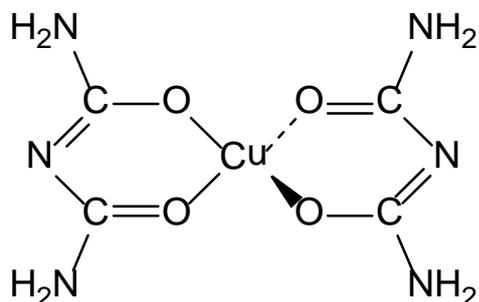


Задачи для самоконтроля.

1. Какие продукты образуются при декарбоксилировании и дезаминировании *in vivo* и *in vitro* аминокислоты лейцин?
2. Приведите схему синтеза дипептида Гли-Ала с использованием операции "активации" и "защиты".
3. Определите N-концевую аминокислоту в дипептиде Иле-Вал тиогидантоионовым методом.
4. Определите характер среды в водном растворе дипептида Лиз-Мет.

Задания для самостоятельного решения

1. При биуретовой реакции образуется окрашенное комплексное соединение

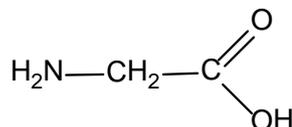


Объясните химическую сущность данной реакции на пептидную связь.

2. Напишите синтез дипептида аланин-валин (Ала-Вал) с использованием операций «активации» и «защиты». Укажите N- и C-концевые АК.
3. Какие продукты образуются при окислительном и неокислительном дезаминировании триптофана, изолейцина?
4. Какое соединение получится при действии азотистой кислоты на аланин, фенилаланин?

Тесты для самоподготовки

1. Укажите вещества с которые будут выделять азот при реакции с глицином:



- A. $\text{NaNO}_3 + \text{HCl}$
 - B. $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$
 - C. $\text{Cu}(\text{OH})_2 + \text{глицерин}$
 - D. $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$
 - E. $\text{KMnO}_4 + \text{KOH}$
2. Выберите вещество, с помощью которого проводят ксантопротеиновую реакцию:

- A. HCl
- B. HNO_2
- C. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
- D. HNO_3
- E. KOH

3. Выберите вещество, с помощью которого проводят биуретовую реакцию:

- A. $\text{KMnO}_4 + \text{KOH}$
- B. H_2SO_4
- C. $\text{CuSO}_4 + \text{KOH}$
- D. HNO_3
- E. KOH

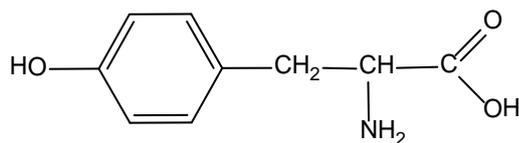
4. Выберите аминокислоту, которая образует черное окрашивание с ацетатом свинца:

- A. глицин
- B. валин
- C. пролин
- D. фенилаланин
- E. метионин

5. С каким соединением аланин образует комплексное соединение синего цвета:

- A. KMnO_4
- B. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
- C. CuSO_4
- D. HNO_3
- E. FeCl_3

6. С каким из перечисленных веществ тирозин образует фиолетовое окрашивание:



- A. Br_2
- B. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
- C. $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$
- D. HNO_3
- E. FeCl_3

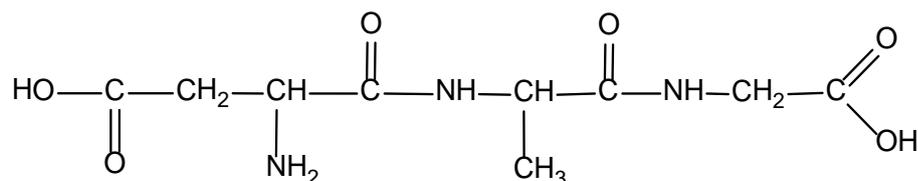
7. Выберите реагент, используемый для защиты карбоксигруппы в синтезе пептидов:

- A. $\text{CH}_3\text{OH} + \text{HCl}$
- B. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
- C. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCS}$
- D. CH_3COOCl
- E. $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$

8. Выберите реагент, используемый для защиты аминогруппы в синтезе пептидов:

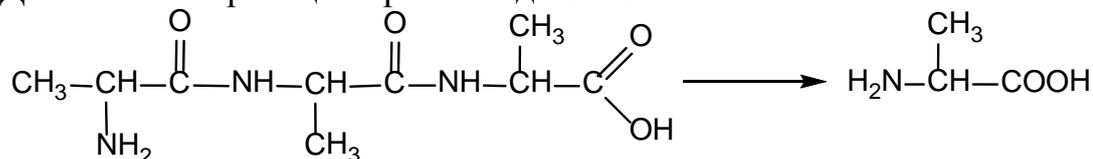
- A. $\text{CH}_3\text{OH} + \text{HCl}$
- B. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
- C. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCS}$
- D. CH_3COOCl
- E. $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$

9. Укажите рН водного раствора данного трипептида Асп-Ала-Гли:



- A. кислая
- B. нейтральная
- C. щелочная
- D. слабокислая
- E. слабощелочная

10. Данная схема реакции трипептида относится к :



- A. радикальному присоединению
- B. электрофильному присоединению
- C. электрофильному замещению
- D. кислотнo-основному взаимодействию
- E. реакции гидролиза

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С.236-281
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С.312-361

Занятие 18

Тема: "Нуклеотиды, нуклеозиды. Первичная и вторичная структура нуклеиновых кислот"

Мотивация темы: Знание структурных и стереохимических особенностей строения нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот способствует пониманию механизма биосинтеза белков, передачи наследственной информации, выполнения ими коферментных функций, а также роли АТФ как энергетического "поставщика" в различных биохимических процессах.

Цель: Закрепить знания о принципах строения нуклеиновых кислот – клеточных компонентов на стадии их первичной и вторичной структуры, являющихся необходимой предпосылкой к пониманию их биосинтеза и биологической роли.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить структурный и функциональный анализ рибонуклеозидов (нуклеотидов) и их 2-дезоксиналогов.	1. Объяснять кислотность и основность органических соединений.
2. Характеризовать первичную, вторичную третичную структуру РНК и ДНК.	2. Изображать строение ДНК и проводить их гидролитическое расщепление.
3. Использовать знание химии нуклеиновых кислот для объяснения их биохимических функций.	3. Объяснять природу водородной, гликозидной и сложноэфирной связи.
4. Характеризовать нуклеиновые кислоты как основу для передачи генетической информации.	

Структура занятия:

- | | |
|---|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Контроль исходного уровня знаний | 10 мин. |
| 3. Практическая часть: "Первичная и вторичная структура нуклеиновых кислот " | 25 мин. |
| 3.1 Комплементарность пуриновых и пиримидиновых оснований | 12 мин. |
| 3.2. Структура нуклеозидов, нуклеотидов как мономерных единиц нуклеиновых кислот. | 12 мин. |
| 3.3 Вторичные и третичные структуры нуклеиновых | 12 мин. |

- кислот
- | | | |
|------|---|---------|
| 3.4. | Решение ситуационных и проблемных задач | 20мин. |
| 4. | Контроль усвоения темы | 20мин. |
| 5. | Коррекция типичных ошибок | 10 мин. |
| 6. | Подведение итогов достижения учебных целей и выдача заданий для самоподготовки. | 3 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Классификация и номенклатура нуклеиновых оснований. Лактим-лактазная таутомерия. Комплементарность оснований.	Дайте химические название следующим основаниям: урацил, тимин, цитозин, аденин, гуанин: напишите их таутомерные пары оснований А-Т, Г-Ц.
2.	Строение нуклеозидов	Напишите схемы реакций гидролиза аденозина и дезоксиаденозина, гуанозина и дезоксигуанозина, цитидина и дезоксицитидина, уридина и тимина.
3.	Строение нуклеотидов	Напишите структурные формулы и осуществите гидролиз следующих нуклеотидов: адениловой, гуаниловой, цитидиловой, тимидиловой, дезокси-цитидиловой, уридиловой кислот. Строение и свойства АТФ её биологическое значение
4.	Первичная и вторичная структура РНК и ДНК	Напишите строение участка ДНК со следующей последовательностью оснований: АТ, ГТ, АЦ; РНК- ГУ, УГ. Напишите схему взаимодействия АТФ с Гли, Ала, Вал, Лей.
5.	Значение нуклеиновых кислот в жизнедеятельности растительных и животных организмов.	Укажите на роль нуклеиновых кислот в биосинтезе белков и в передаче наследственной информации.

Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача 1. Определите в состав рибонуклеиновой (РНК) или дезоксирибонуклеиновой (ДНК) кислот могут входить следующие мононуклеотиды: 5'-адениловая, 5'-уридиловая, тимидиловая,

дезоксигуаниловая кислоты? Напишите их структурные формулы и приведите второе название для каждого мононуклеотида.

Общий подход. Макромолекулы нуклеиновых кислот состоят из мононуклеотидов. Мононуклеотиды включают в себя *углеводные* (пентозы: D-рибоза или 2-дезоксид-рибоза) и *фосфатные* остатки, а также *гетероциклические основания* пиримидинового (урацил, тимин, цитозин) и пуринового (аденин, гуанин) ряда. РНК и ДНК различаются как по составу гетероциклических оснований, так и входящими в них углеводами.

Состав НК:

РНК		ДНК	
Урацил	У	Тимин	Т
Цитозин	Ц	Цитозин	Ц
Аденин	А	Аденин	А
Гуанин	Г	Гуанин	Г

Общая формула мононуклеотида:



1 этап. Нуклеотиды - это фосфорилированные нуклеозиды.

Поскольку группы $-OPO_3H_2$ обладают кислотными свойствами, нуклеотиды можно рассматривать и называть либо как кислоты (см. условие задачи), либо как фосфаты нуклеозидов.

Основание	Нуклеозид	
	Рибозид	Дезоксирибозид
Аденин А	Аденозин	Дезоксиаденозин
Гуанин Г	Гуанозин	Дезоксигуанозин
Цитозин Ц	Цитидин	Дезоксицитидин
Урацил У	Уридин	-
Тимин Т	-	Тимидин

Нуклеозид - это N-гликозид, сахарным компонентом которого является рибоза или дезоксирибоза, а агликоном служит пиримидиновое или пуриновое основание.

Разделим приведенные в условии задачи мононуклеотиды на две группы в зависимости от природы углеводного остатка. Нуклеотиды, являющиеся производными рибонуклеозидов - называют

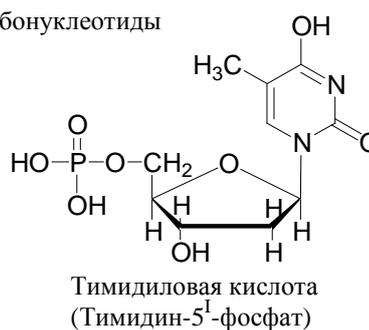
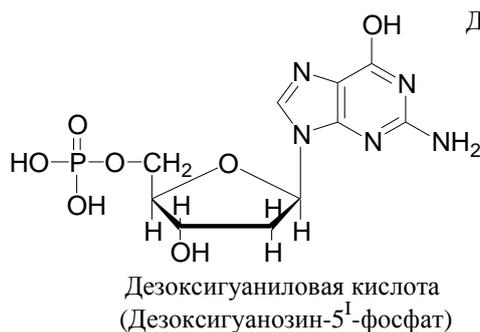
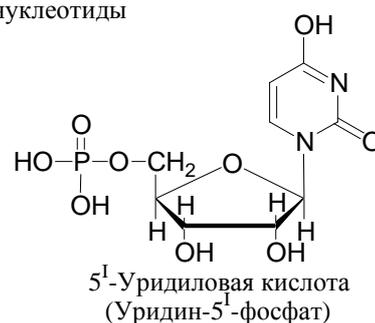
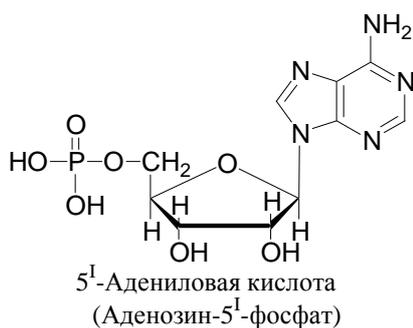
рибонуклеотидами, а производные дезоксирибонуклеозидов – дезоксирибонуклеотидами.

Названия мононуклеотидов

как кислоты	как монофосфаты	сокращенные названия
5'-Адениловая	Аденозин-5'-монофосфат	АМФ
5'-Гуаниловая	Гуанозин-5'-монофосфат	ГМФ
5'-Уридиловая	Уридин-5'-монофосфат	УМФ
5'-Цитидиловая	Цитидин-5'-монофосфат	ЦМФ
Дезоксиадениловая	Дезоксиаденозин-5'-	дАМФ
Дезоксигуаниловая	монофосфат	дГМФ
Тимидиловая	Дезоксигуанозин-5'-	ТМФ
Дезоксицитидиловая	монофосфат	дЦМФ
	Тимидин-5'-монофосфат	
	Дезоксицитидин-5'-	
	монофосфат	

Часто вместо слова "монофосфат" пишут "фосфат".

2 этап. Напишем структурные формулы нуклеотидов, перечисленных в условии задачи, и используя таблицу назовем их как монофосфаты.



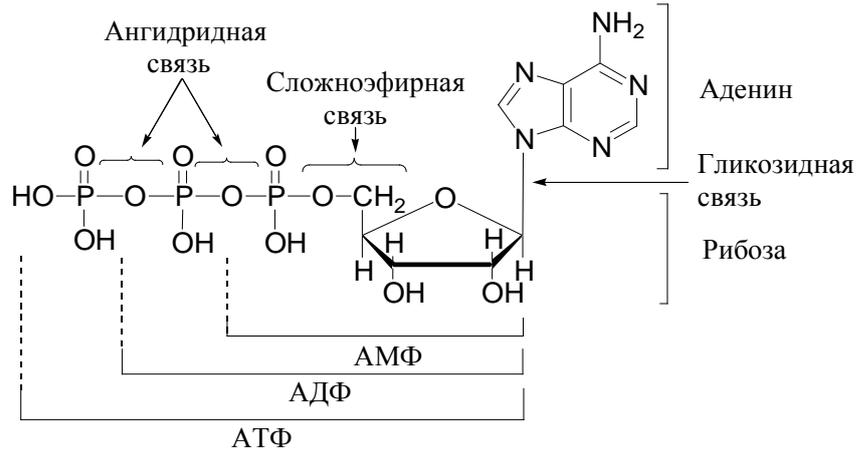
Заключение. Таким образом, 5'-адениловая и 5'-уридиловая кислоты могут входить в состав РНК, а дезоксигуаниловая и тимидиловая кислоты – в состав ДНК.

Задача 2 Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), являясь движущей силой биохимических процессов, в организме (*in vivo*) может претерпевать следующие изменения: АТФ → АМФ + ПФК (пирофосфорная кислота). Приведите химическую схему данного превращения. Напишите схему

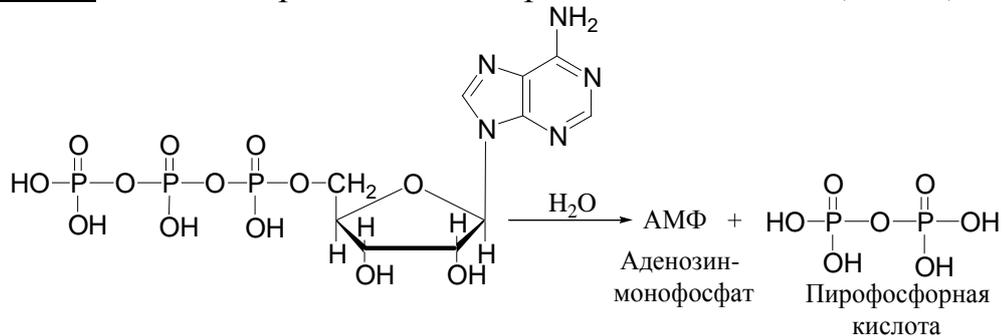
гидролитического расщепления АМФ, которое может происходить вне организма (*in vitro*) в кислой среде (рН=1) при нагревании.

Общий подход. АТФ в организме является коферментом и относится к макроэргическим соединениям, при гидролитическом расщеплении которых высвобождается энергия. Эта энергия используется при мышечных сокращениях, биосинтезе белков, нуклеиновых кислот, липидов.

По строению АТФ - это нуклеотид, в котором можно выделить три вида функциональных связей: N-гликозидную (C₁-N₉), сложноэфирную (P-O-C) и ангидридную (P-O-P).

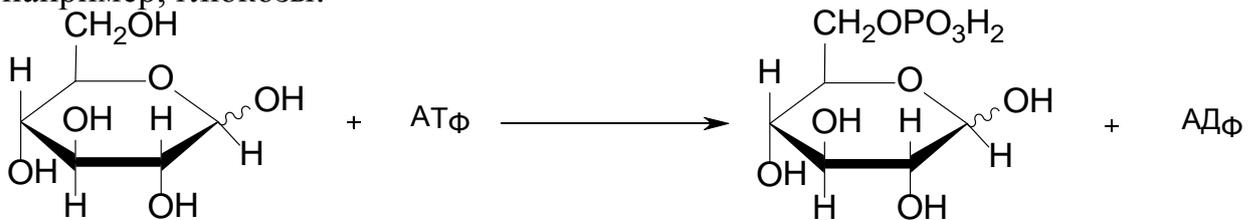


1 этап. Схема гидролитического расщепления АТФ (*in vivo*).



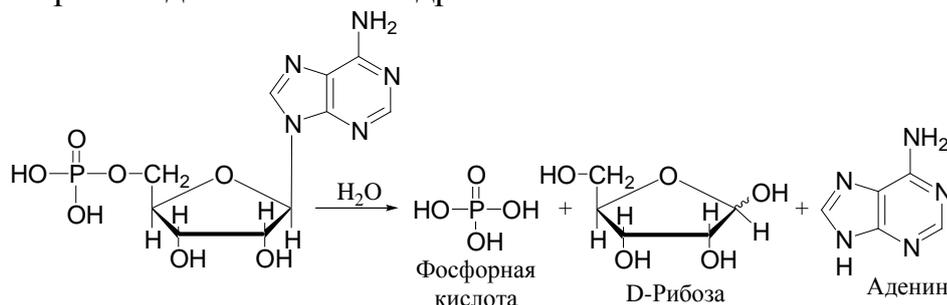
Вода легко взаимодействует с пирофосфатной структурой, поскольку электростатическое взаимное отталкивание фосфатных групп создает тенденцию к их разобщению.

В результате отщепления фосфатных групп в организме с участием АТФ происходят реакции фосфорилирования других соединений, например, глюкозы:



2 этап. При нагревании АМФ в водных растворах *in vitro* при низких значениях рН I происходит не только разрыв сложноэфирной связи,

которая способна гидролизываться как в кислой, так и щелочной средах, но и N-гликозидной, гидролизывющейся только в кислой среде. Следовательно, в данных условиях будут гидролизываться оба вида связей, т.е. будет происходить полный гидролиз:

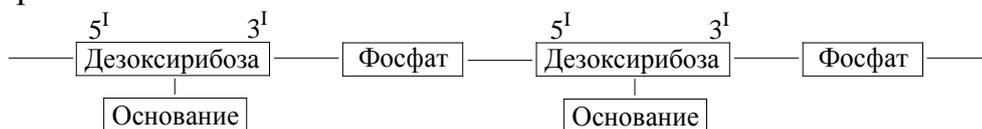


Заклучение. Молекула АМФ при нагревании в кислой водной среде (рН 1), подвергается гидролитическому расщеплению по сложноэфирной и гликозидной связям с получением D-рибозы, аденина и фосфорной кислоты.

Задача 3 Напишите строение фрагмента новой цепи ДНК, полученного репликацией с цепи ДНК со следующей нуклеотидной последовательностью: АЦТГ. Какой вид взаимодействия определяет вторичную структуру?

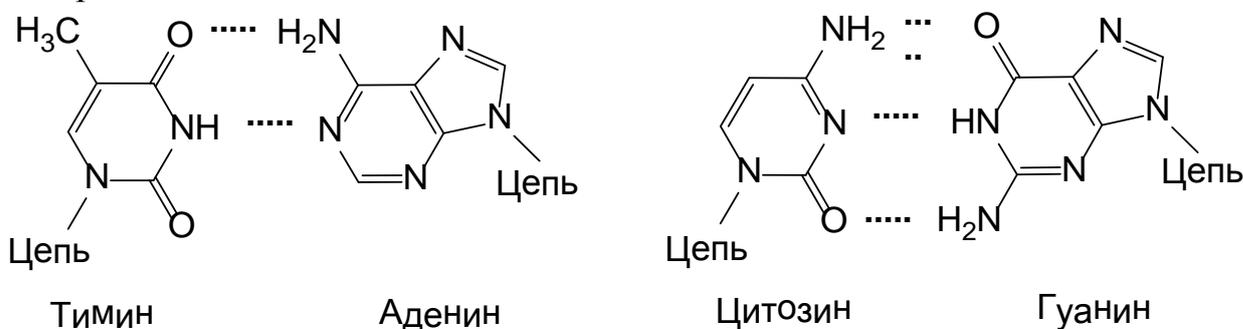
Решение:

Макромолекула ДНК представляет собой двойную спираль. Скелетом каждой спирали служит цепь из чередующихся углеводно-дезоксирибозных остатков:



В образовании сложноэфирной связи между дезоксирибозой и фосфорной кислотой принимают участие 5' и 3' атомы углерода дезоксирибозы.

Комплементарные (взаимодополняющие) основания - это спаренные основания (одно пуриновое, другое пиримидиновое) за счет водородных связей.

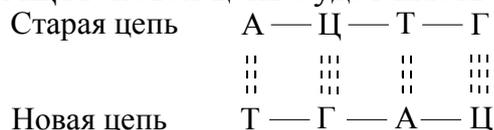


Если двигаться вдоль обеих спиралей в одном и том же направлении, то в одной из них связь между углеводными и фосфатными остатками

будет 3' - 5', а в другой 5' - 3', т.е. они антипараллельны. Основания лежат в плоскостях, перпендикулярных общей оси спирали.

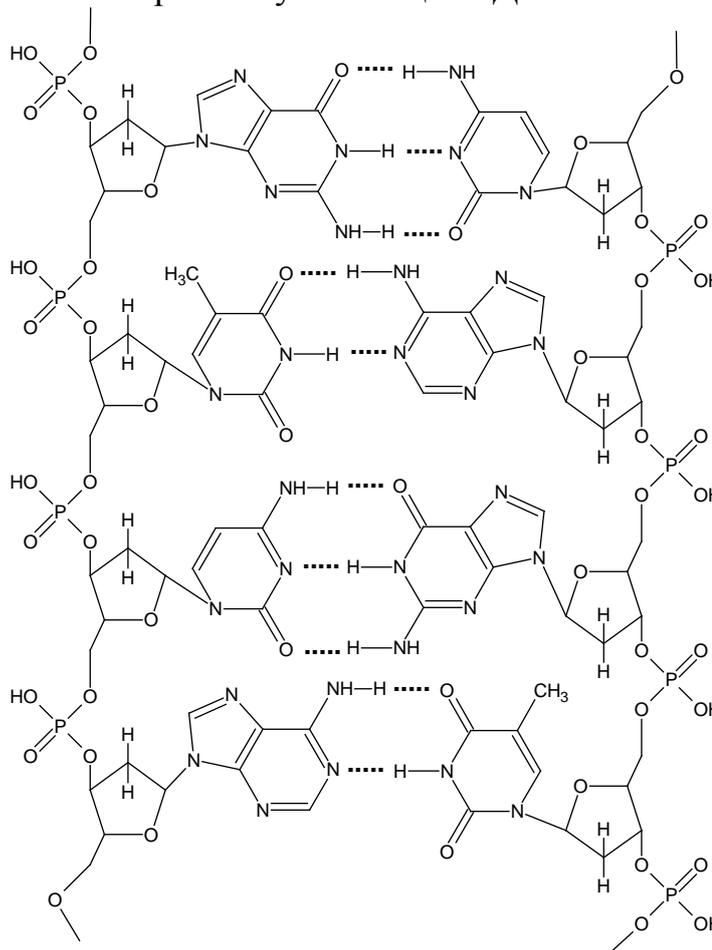
1 этап. Репликация ДНК - это точное копирование самой себя, по окончании которого образуются два совершенно одинаковых двуспиральных участка, каждый из которых включает одну старую и одну новую нить.

Возникающая в результате репликации цепи ДНК с нуклеотидной последовательностью АЦТГ новая цепь будет иметь следующее строение:



2 этап. Основываясь на том, что каждая цепь ДНК состоит из чередующихся остатков дезоксирибозы и фосфорной кислоты, можно написать фрагмент полученной полинуклеотидной цепи:

Строение участка цепи ДНК:



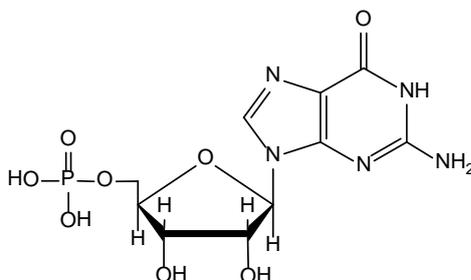
Задачи для самоконтроля.

1. Напишите схему гидролитического расщепления в кислой среде дезоксицитидиловой кислоты.
2. Напишите таутомерные превращения тимина. Какой из таутомеров преобладает в равновесной смеси?

3. Какая из двух комплементарных пар УА или ТА входит в состав ДНК?
Напишите строение этой пары.
4. Напишите строение участка цепи РНК с последовательностью оснований: ГУА и выделите сложноэфирные связи.

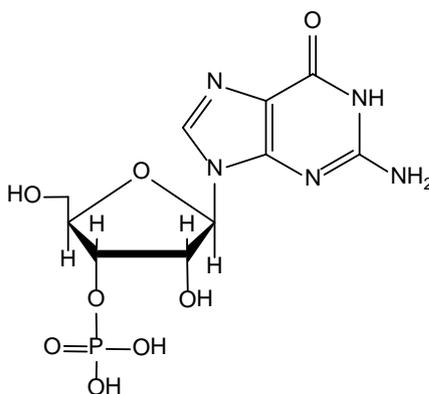
Тесты для самоконтроля:

1. Назовите продукты полного гидролиза гуанозин-5"-фосфата:



- A. гуанин+фосфорная кислота+дезоксирибоза
 B. гуанин+фосфорная кислота+β-рибоза
 C. гуанин+фосфорная кислота+α-рибоза
 D. гуанин+фосфорная кислота+CO₂
 E. гуанин+фосфорная кислота+смесь аномеров рибозы

2. Укажите правильное название данного нуклеотида:



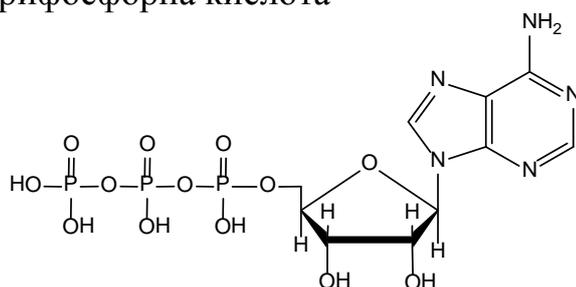
- A. Гуанозин фосфат
 B. Гуанозин-3"-фосфат
 C. Аденозин-2"-фосфат
 D. Цитидин-3"-фосфат
 E. Гуанозин-5"-фосфат

3. Укажите тип связи, связывающий нуклеотиды в длинные цепи в ДНК:

- A. Водородная связь
 B. Простая эфирная связь
 C. Сложноэфирная связь
 D. N-гликозидная связь

Е. Амидная связь

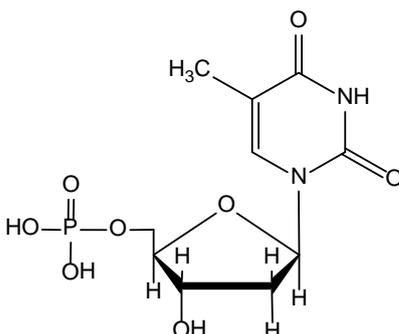
4. АТФ - аденозинтрифосфорна кислота



Вкажіть тип звязку між залишками фосфорної кислоти в молекулі АТФ

- А. Ангидридная
- В. Сложноэфирная
- С. Простая эфирная
- Д. О-гликозидная
- Е. Амидная

5. Скаким из реагентов будет реагировать дезокситимидиловая кислота при 20°C:



- А. HCl
- В. NaNO₃
- С. CH₃COOCH₃
- Д. CH₃COOH
- Е. NaHCO₃

6. Укажите реакцию для качественного определения гуанозина:

- А. Йодоформная реакция
- В. Мурексидная проба
- С. Реакция с Cu(OH)₂
- Д. Реакция с Ag(NH₃)₂OH
- Е. Ксантопротеиновая реакция

7. Укажите реакцию, позволяющую определить наличие пуринового ядра в АТФ:

- A. Йодоформная реакция
 - B. Мурексидная проба
 - C. Проба с реактивом Фелинга
 - D. Проба с реактивом Толленса
 - E. Реакция Вагнера
8. Укажите реакцию, позволяющую определить наличие углеводного остатка в АТФ:

- A. Йодоформная реакция
- B. Мурексидная проба
- C. Проба с реактивом Селиванова
- D. Проба с реактивом Толленса
- E. Реакция с бромной водой

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С. 320-343
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. “Кварт”, 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С. 400-412

Занятие 19

Тема: Практические навыки и решение ситуационных задач по теме: «Биополимеры и их структурные компоненты».

Мотивация темы: С биологической точки зрения большое значение имеют аминокислоты, которые являются простейшими компонентами белков – важнейших соединений служащих для построения тканей человеческого и животного организма. Некоторые пептиды представляют самостоятельный интерес (гормоны окситоцин, вазопрессин, инсулин). Познание основ строения и свойств нуклеиновых кислот, позволяет понимать сущность нормальных и патологических процессов в организме, подойти к перспективным проблемам управления некоторыми процессами жизнедеятельности.

Цель: Объяснять электронное и пространственное строение пептидной связи и первичной структуры белковых молекул. Закрепить знания о принципах строения биополимеров - клеточных компонентов на стадии их первичной и вторичной структуры.

Конкретные цели:	Исходный уровень знаний:
Уметь:	
1. Проводить классификацию аминокислот. Объяснить строение аминокислот и пептидов.	1. Классификация аминокислот. 2. Сравнивать кислотность и основность аминокислот и прогнозировать их силу в зависимости от структурных и пространственных факторов.
2. Характеризовать первичную и вторичную структуру пептидов.	1. Давать характеристику внутри- и межмолекулярным водородным связям на примерах карбоновых кислот, спиртов, гетероциклических систем. 2. Объяснить оптическую активность асимметрических соединений в ряду аминокислот.
3. Проводить структурный и функциональный анализ аминокислот, пептидов, рибонуклеозидов, рибонуклеотидов и их 2-дезоксипроаналогов.	1. Проводить качественные реакции на амино-, карбоксигруппу, образование комплексных солей с тяжелыми металлами, ксантопротеиновую, биуретовую и реакцию с нингидрином.

4. Характеризовать первичную, вторичную третичную структуру РНК и ДНК.	1. Изображать строение ДНК, РНК и проводить их гидролитическое расщепление.
5. Использовать знание химии нуклеиновых кислот для объяснения их биохимических функций.	2. Объяснять природу водородной, гликозидной, сложноэфирной и ангидридной связи в молекулах нуклеиновых кислот
6. Характеризовать нуклеиновые кислоты как основу для передачи генетической информации.	

Структура занятия

1. Организационная часть	5 мин.
2. Контрольная работа	40 мин.
3. Собеседование и индивидуальная коррекция знаний	30 мин.
4. Анализ типичных ошибок студентов	10 мин.
5. Подведение итогов достижения учебных целей	5 мин.

Тесты для подготовки к итоговому занятию

1. СИНОНИМ ТЕРМИНА «БЕЛОК»

- | | |
|------------|----------------|
| 1) пептиды | 3) протеины |
| 2) пептаны | 4) полипептиды |

2. НАИБОЛЕЕ ПОЛНАЯ И ТОЧНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ. БЕЛКИ – ЭТО

- 1) вещества, содержащие в своем составе С, Н, О, N, а также S и P
- 2) высокомолекулярные соединения, в молекулах которых повторяющиеся группы связаны пептидной связью
- 3) высокомолекулярные соединения, построенные из остатков α -аминокислот L-ряда
- 4) высокомолекулярные соединения, построенные из остатков α -аминокислот D-ряда

3. УТВЕРЖДЕНИЕ, В МЕНЬШЕЙ СТЕПЕНИ ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕ БЕЛКИ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ УНИКАЛЬНЫМ СУБСТРАТОМ ВСЕХ ФОРМ ЖИЗНИ НА ЗЕМЛЕ. БЕЛКИ – ЭТО СОЕДИНЕНИЯ

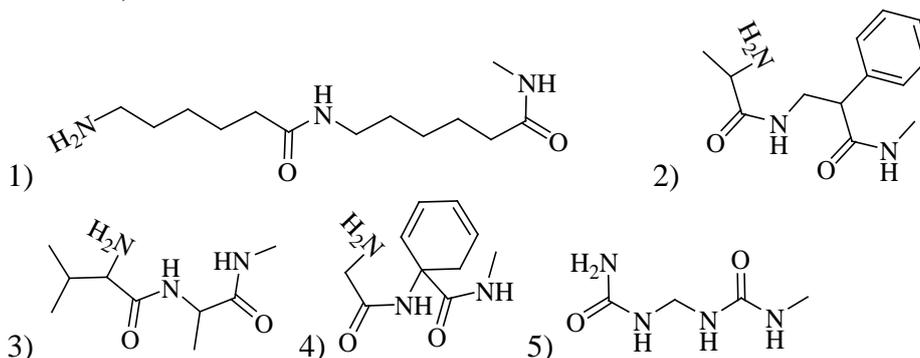
- 1) с бесконечным многообразием структуры и высокой видовой специфичностью
- 2) часто с биокаталитическими свойствами
- 3) способные отвечать на внешние воздействия изменением конфигурации молекулы и восстанавливать исходное состояние после прекращения воздействия

- 4) способные образовывать надмолекулярные структуры в результате реакции с другими веществами
- 5) образованные элементами С, Н, N, О

4. ТРИПЕПТИД ОБРАЗОВАН ОСТАТКАМИ ТРЕХ АМИНОКИСЛОТ – ГЛИЦИНА, СЕРИНА, ГИСТИДИНА. КОЛИЧЕСТВО ТРИПЕПТИДОВ, МОГУЩИХ ИМЕТЬ ТАКОЙ СОСТАВ РАВНО

- 1) трём
- 2) четырём
- 3) пяти
- 4) шести
- 5) девяти

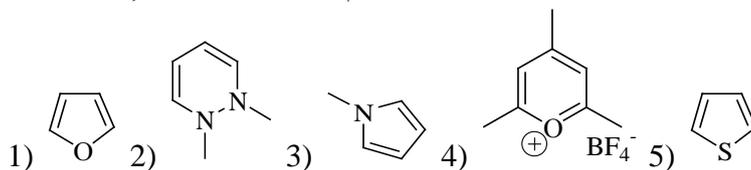
5. ФРАГМЕНТ, КОТОРЫЙ МОЖЕТ БЫТЬ ОТНЕСЕН К БЕЛКОВОЙ МОЛЕКУЛЕ



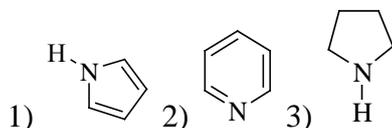
6. НЕВЕРНОЕ ОПИСАНИЕ СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА БЕЛКА

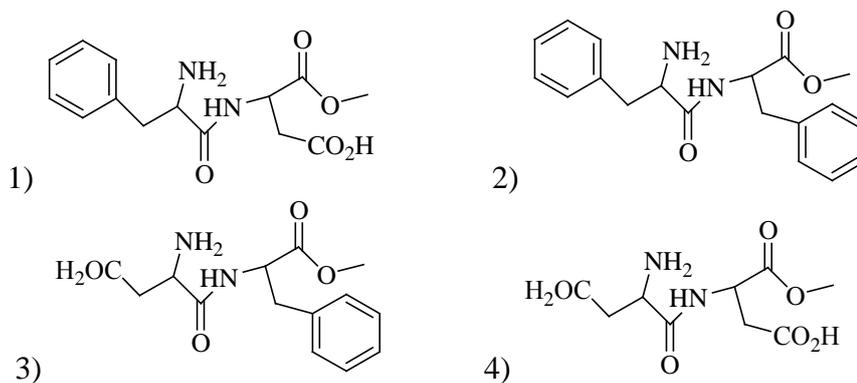
- 1) Белки высокомолекулярные соединения. Реакции образования белковых молекул относятся к реакциям поликонденсации
- 2) Как и для многих высокомолекулярных соединений для белков могут быть заданы только средние молекулярные массы, т. е. любой белок может быть представлен смесью фракций с разной молекулярной массой как полиэтилен, полипропилен и др. синтетические полимеры
- 3) Изоэлектрическая точка белка – это рН среды, при котором молекулы белка в электрическом поле неподвижны
- 4) В белке сальмина из молок семги массовая доля аргинина составляет 85,2%, серина 9,1%. При электрофорезе в слабокислой среде молекулы сальмина перемещаются к катоду
- 5) Фермент желудочного сока пепсин содержит 11,34% глутаминовой и 16,63% аспарагиновой кислот (по массе). Аргинин, лизин, гистидин в сумме составляют не более 2%. В электрическом поле при электрофорезе молекулы пепсина перемещаются к аноду

7. СТРУКТУРА, НЕ ЯВЛЯЮЩАЯСЯ АРОМАТИЧЕСКОЙ



8. ОПРЕДЕЛИТЕ ПРАВИЛЬНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВОЗРАСТАНИЯ ОСНОВНОСТИ





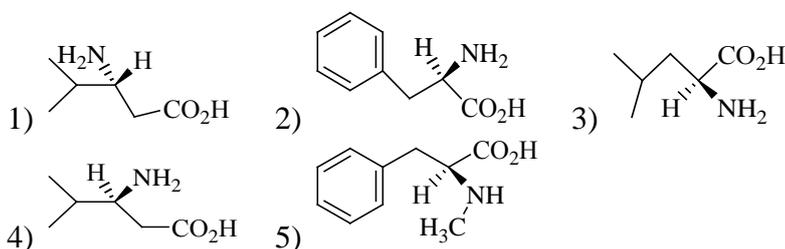
17. УКАЖИТЕ КАКАЯ ОКРАСКА ОБРАЗУЕТСЯ ПРИ БИУРЕТОВОЙ РЕАКЦИИ

- 1) сине-зеленая 3) синяя
2) желтая 4) фиолетовая

18. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТ ОТ РЕАКЦИИ АМИНОКИСЛОТЫ С АЗОТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

- 1) выделение газа 3) образование желтого осадка
2) образование белого осадка 4) образование красного окрашивания

19. ФОРМУЛУ АМИНОКИСЛОТЫ, КОТОРУЮ МОЖНО НАЙТИ В СОСТАВЕ БЕЛКА



20. ЦИСТЕИН ОБРАЗУЕТ С АЦЕТАТОМ СВИНЦА

- 1) желтый осадок 3) зелёное окрашивание
2) черный осадок 4) белый осадок

Литература для самоподготовки:

- 1 Губський Ю.І., - Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2005. С.236-281
- 2 Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія.- К.: Вид. "Кварт", 2009.
- 3 Артемьева Н.Н., Белобородов В.Л. и др. - Руководство к лабораторным занятиям по биорганической химии.- М.: Медицина, 1985.
- 4 Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. - Биорганическая химия .- М.: Медицина, 1991. С.312-361

Занятие 20

Итоговый модульный контроль: «Биологически важные классы биоорганических соединений. Биополимеры и их структурные компоненты».

Перечень контрольных вопросов к сдаче итогового модуля по курсу биоорганической химии.

1. Биоорганическая химия как наука: определение, предмет и задачи, разделы, методы исследования. Значение в системе высшего медицинского образования.
2. Классификация органических соединений по строению углеродного радикала и природой функциональных групп.
3. Строение важнейших классов биоорганических соединений по природе функциональных групп: спиртов, фенолов, тиолов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот, сложных эфиров, амидов, нитросоединений, аминов.
4. Номенклатура органических соединений: тривиальная, рациональная, международная. Принципы образования названий органических соединений по номенклатуре ИЮПАК: заместительной, радикало-функциональной.
5. Теория строения органических соединений. Химическое строение молекул; понятие про структурные изомеры.
6. Природа химической связи в органических соединениях: гибридизация орбитале, электронное строение соединений углерода.
7. Делокализация электронов и сопряженные системы в органических соединениях. Сопряжённые системы с открытой цепью: электронное строение и химические свойства 1,3-диенов.
8. Сопряженные системы с замкнутой цепью: электронное строение бензола; ароматичность у ряда одно- и многоядерных аренов, гетероциклических соединений.
9. Взаимное влияние атомов в органических молекулах: поляризация связей; индуктивный (I_{\pm}) и мезомерный (M_{\pm}) эффекты. Влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на реакционную способность молекул.
10. Пространственное строение биоорганических соединений: формулы стереохимий; конфигурация и конформация. Стереоиизомеры: геометрические, оптические, поворотные (конформеры).
11. Геометрическая изомерия в замещенных алкенах, циклоалканах, ненасыщенных высших жирных кислотах, дикарбоновых кислотах. *Цис*-, *транс*- и *E/Z*-номенклатурные системы.
12. Оптическая изомерия; хиральность молекул органических

- соединений. D/L- и R/S- стереохимические номенклатуры. Энантиомеры и диастереомеры биоорганических соединений. Связь пространственного строения с физиологической активностью.
13. Поворотные (конформационные) изомеры; проекционные формулы Ньюмена. Энергетические характеристики конформационных изомеров углеводов в *син*-, *анти*- и *гош*-конформации.
 14. Конформационные изомеры циклических углеводов; аксиальные и экваториальные связи в молекуле циклогексана. Значения конформационной изомерии для образования пространственной структуры биомолекул.
 15. Типы реакций в биоорганической химии: классификация по результатам (направленностью) и механизмом реакции.
 16. Характеристика и примеры отдельных типов реакций в биоорганической химии: присоединение, замещение, отщепление (элиминирование), перегруппировка, окисление и .
 17. Характеристика и примеры гомолитических (радикальных) и гетеролитических (ионных) реакций в биоорганической химии. Электрофильные и нуклеофильные реагенты.
 18. Окислительно-восстановительные реакции в биоорганической химии. Свободнорадикальные реакции образования пероксидных соединений, их биомедицинское значение в норме и при условиях патологии клетки.
 19. Кислотные и основные свойства биоорганических соединений: протонная теория Бренстеда; теория кислот и аний Льюиса.
 20. Гидроксилсодержащие соединения - спирты и тиолы в биоорганической химии: строение, свойства, биомедицинское значение отдельных представителей.
 21. Фенолы: строение, свойства, биомедицинское значение. Характеристика представителей одноатомных (фенол, крезол) и двухатомных (пирокатехин, резорцин, гидрохинон) фенолов.
 22. Тиолы (меркаптаны), сульфиды и дисульфиды в биоорганической химии: строение, свойства.
 23. Карбонильные соединения в биоорганической химии. Химические свойства и биомедицинское значение альдегидов и кетонов.
 24. Карбоновые кислоты в биоорганической химии: строение и химические свойства; функциональные производные карбоновых кислот (ангидрид, амиды, сложные эфиры). Реакции декарбоксилирования.
 25. Строение и свойства дикарбоновых кислот: щавелевой, малоновой, янтарной, глутаровой, фумаровой.
 26. Строение и свойства угольной кислоты и ее производных. Уретаны, уреиды кислот, мочевины.
 27. Сложные эфиры карбоновых кислот: номенклатура, образование,

- свойства.
28. Амины: номенклатура, свойства. Биомедицинское значение биогенных аминов (адреналина, норадреналина, дофамин, триптамин, серотонина, гистамина) и полиаминов (спермидина, спермина, путресцина, кадаверина).
 29. Ароматические амины: строение, свойства. Анилин как предшественник в синтезе лекарственных средств - сульфаниламида, фенацетина, анестезина, новокаина.
 30. Аминоспирты: строение, свойства. Биомедицинское значение этаноламина (коламина), холина, ацетилхолина.
 31. Гидроксикислоты в биоорганической химии: строение и свойства монокарбоновых (молочной, гидроксимасляной) дикарбоновых (яблочной, винной) и трикарбоновых (лимонной, цис-аконитовой) гидроксикислот.
 32. Аминокислоты: строение, стереоизомерия, химические свойства. Биомедицинское значение L-аминокислот. Реакции биохимических превращений аминокислот: дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование.
 33. Строение и свойства наиболее распространенных в биообъектах оксокислот: пировиноградной, ацетоуксусной, щавелевоуксусной, кетоглутаровой. Понятие о кетоновых телах.
 34. Фенолокислоты. Салициловая кислота и ее производные как противовоспалительные (ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, салицилат натрия) и противомикробные(фенилсалицилат) средства.
 35. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом (, фуран, тиофен). Биомедицинское значение тетрапиррольных соединений; порфина, порфиринов, гема.
 36. Индол и его производные: триптофан и реакции образования триптамина и серотонина; индоксил, скатол - значение в процессах гниения белков в кишечнике.
 37. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами азота. Пиразол, пиразолон; производные пиразолона-5 как лекарственные средства (антипирин, амидопирин, анальгин). Имидазол и его производные: гистидин, гистамин.
 38. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами: тиазол, оксазол. Тиазол как структурный компонент молекулы тиамина (витамина В).
 39. Шестичленные гетероциклы с атомом азота: пиридин. Никотинамид (витамин РР) как составная часть окислительно восстановительных пиридиновых коферментов. Пиридоксин и молекулярные формы витамина В₆
 40. Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота. Диазины: пиримидин, пиразин, пиридазин. Азотистые основания — производные пиримидина (урацил, цитозин, тимин)

41. Производные пиримидина как лекарственные средства: 5-фторурацил, оротат калия. Барбитуровая кислота: барбитураты как снотворные и противосудорожные средства (фенобарбитал, веронал).
42. Шестичленные гетероциклы с гетероатомами. Фенотиазины аминазины др. как психотропные (нейролептические) средства.
43. Семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами. Диазепины: бензо-1,4-дiazепины как наиболее распространенные транквилизаторы и анксиолитики.
44. Пурин и его производные. Аминопроизводные пурина (аденин, гуанин), их таутомерные формы; биохимическое значение в образовании нуклеотидов и коферментов.
45. Гидроксипроизводные пурина: гипоксантин, ксантин, мочевая кислота. Метилированные производные ксантина (кофеин, теofilлин, теобромин) как физиологически активные соединения с действием на центральную нервную и сердечнососудистую системы.
46. Углеводы: определение, классификация. Моносахариды (альдозы и кетозы; триозы, тетразы, пентозы, гексозы, гептозы), биомедицинское значение отдельных представителей.
47. Моносахариды: пентозы (рибоза, 2-дезоксирибоза, ксилоза), гексозы (глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза) - строение, свойства. Качественные реакции на глюкозу.
48. Строение и свойства производных моносахаридов. Аминопроизводные: глюкозамин, галактозамин. Уроновые кислоты. L-аскорбиновая кислота (витамин С). Продукты моносахаридов: сорбит, маннит.
49. Олигосахариды: строение, свойства. Дисахариды (сахароза, лактоза, мальтоза), их биомедицинское значение.
50. Полисахариды. Гомополисахариды: крахмал, гликоген, целлюлоза, декстраны - строение, гидролиз, биомедицинское значение. Качественная реакция на крахмал.
51. Гетерополисахариды: определение, структура. Строение и биомедицинское значение глюкозаминогликанов (мукополисахарида) — гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов, гепарина.
52. Липиды: определение, классификация. Высшие жирные кислоты: пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая. Простые липиды. Триацилглицеролы (нейтральные жиры): строение, физиологическое значение, гидролиз.
53. Сложные липиды. Фосфолипиды, фосфорная кислота, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин. Сфинголипиды. Гликолипиды. Роль сложных липидов в строении биомембран.
54. Стероиды как производные циклопентанпергидрофенантрена (стерана). Строение биологически важных представителей стероидов:

холестерина, витамина D, желчных кислот, кортикостероидов, половых гормонов.

55. Аминокислотный состав белков и пептидов; классификация L-аминокислот. Химические и физико-химические свойства протеиногенных аминокислот. Нингидриновая реакция, ее значение, в анализе аминокислот.
56. Белки и пептиды: определение, классификация, биологические функции. Типы связи между аминокислотными остатками в белковых молекулах. Пептидная связь: образование и структура. Биуретовая реакция.
57. Уровни структурной организации белков: первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры. Олигомерные белки.
58. Физико-химические свойства белков; их молекулярная масса. Методы осаждения. Денатурация белков.
59. Методы фракционирования и анализа белков и пептидов (седиментация, хроматография, электрофорез). Анализ первичной структуры белков и пептидов: методы Сенгера и Эдмана.
60. Ферменты как биологические катализаторы белковой природы. Принципы номенклатуры и классификации ферментов.
61. Нуклеозиды, нуклеотиды. Азотистые основания пуринового и пиримидинового ряда, которые входят в состав нуклеотидов.
62. Нуклеозиды. Нуклеотиды как фосфорилированные производные нуклеозидов (нуклеозидмоно-, ди- и трифосфаты). Номенклатура нуклеозидов и нуклеотидов как компонентов РНК и ДНК.
63. Строение и биохимические функции свободных нуклеотидов: нуклеотидкоферменты; циклические нуклеотиды 3',5'-АМФ, 3',5'-ГМФ.
64. Нуклеиновые кислоты (дезоксирибонуклеиновые, рибонуклеиновые) как полинуклеотиды. Полярность полинуклеотидных цепей ДНК и РНК.
65. Строение и свойства ДНК; нуклеотидный состав, комплиментарность азотистых . Первичная, вторичная и третичная структура ДНК.
66. РНК: строение, типы РНК и их роль в биосинтезе белков.
67. Биоорганические соединения физиологически активным действием: определение, классификация, рецепторные и метаболические эффекты.
68. Витамины: общая характеристика: понятие коферментного действия витаминов. Строение и свойства витаминов В₁, В₂, В₆, РР.
69. Гормоны: понятие о гормонах как биорегуляторах. Общая характеристика гормонов белково-пептидной группы, производных аминокислот, стероидов.
70. Алкалоиды: определение: значение алкалоидов как действующих веществ лекарственных средств (классов пиридина и пиперидина,

хинолина и изохинолина, индола).

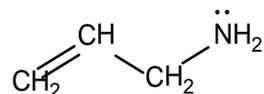
71. Антибиотики: общее понятие; характеристика антибиотиков классов антибиотиков: пенициллинов, цефалоспоринов, стрептомицинов.

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ, КОТОРЫМИ ДОЛЖНЫ
ОВЛАДЕТЬ СТУДЕНТЫ ПОСЛЕ ИЗУЧЕНИЯ КУРСА
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

1. Проведение реакции Вагнера с олеиновой кислотой.
2. Образование этилата натрия и его гидролиз.
3. Проведение реакции $\text{Cu}(\text{OH})_2$ с формальдегидом.
4. Доказательство ненасыщенности жира реакцией с бромной водой.
5. Доказательство наличия свободного фенольного гидроксила в салициловой кислоте.
6. Образование триброманилина.
7. Окисление боковых цепей гомологов бензола.
8. Сульфирование ароматических соединений.
9. Проведение йодоформной реакции на ацетон.
10. Окисление первичных спиртов до альдегидов хромовой смесью.
11. Реакция этерификации этанола уксусной кислотой
12. Декарбоксилирование лимонной кислоты и ацетоуксусного эфира.
13. Цветные реакции антипирина и амидопирина с раствором хлорида железа
14. Образование солей мочевой кислоты
15. Мурексидная проба.
16. Получение динитрофенилгидразона ацетона.
17. Окисление глюкозы и лактозы реактивом Фелинга
18. Проведение реакции реактивом Толленса с глюкозой, лактозой.
19. Проведенной качественной реакции на крахмал с раствором йода.
20. Получение этиленгликолята меди.
21. Проведение нингидриновой реакции с белками.
22. Проведение ксантопротеиновой реакции с раствором белка.
23. Проведение реакции с серусодержащими аминокислотами, пептидами, белками.
24. Проведение биуретовой реакции с пептидами и белками.
25. Осаждение белков неорганическими кислотами и солями тяжелых металлов.
26. Кислотный гидролиз крахмала.
27. Реакция Селиванова на фруктозу.

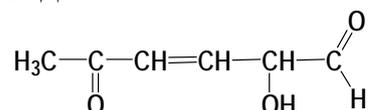
ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ТЕСТОВ К СДАЧЕ ИТОГОВОГО МОДУЛЯ

1. Укажите вид и знак электронных эффектов атома азота в молекуле аллиламина:



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

2. Выберите наиболее правильное название (согласно номенклатуре IUPAC) для следующего соединения:



- A. 2-гидрокси-5-оксогексен-3-аль
- B. 2,6-диоксо-5-гидроксигексен-3
- C. 1,5-диоксогексен-3-ол-2
- D. 1-оксо-2-гидроксигексен-3-он-4
- E. 2-оксо-5-гидроксигексеналь

3. Выберите соединение, которое можно использовать для получения 2-хлорпропана в одну стадию

- A. $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$
- B. $\text{CH}_3\text{-CH=CH}_2$
- C. $\text{CH}\equiv\text{C-COOH}$
- D. $\text{CH}_3\text{-COOH}$
- E. $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$

4. Укажите, какой из приведенных ниже заместителей в ароматическом ядре является дезактивирующим о-, п-ориентантом в реакциях S_E

- A. NH_2
- B. CH_3
- C. COOH
- D. Cl
- E. NO_2

5. Укажите, какой из приведенных ниже заместителей в ароматическом ядре является активирующим о-, п-ориентантом в реакциях S_E

- A. $-NH_2$
- B. $-CN$
- C. $-COOH$
- D. $-SO_3H$
- E. $-NO_2$

6. Укажите кислоту, проявляющую наиболее слабые кислотные свойства:

- A. уксусная
- B. пропановая
- C. муравьиная
- D. 2-метилпропановая
- E. щавелевая

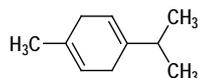
7. Укажите соединение, обладающее наиболее выраженными основными свойствами:

- A. этанол
- B. этилмеркаптан
- C. этиламин
- D. 2-аминоэтанол
- E. 3-нитропропан

8. Укажите наиболее сильное основание в приведенном ряду:

- A. метиламин
- B. триметиламин
- C. бутиламин
- D. фениламин
- E. диметиламин

9. γ -Терпинен – содержится в масле укропа, кориандра и хвои.

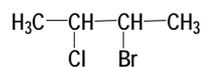


Какое максимальное количество молекул брома может присоединиться к молекуле γ -терпинена.

- A. 2
- B. 0

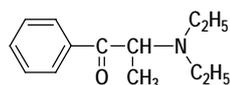
- C. 4
- D. 1
- E. 3

10. Укажите количество центров хиральности для молекулы следующего соединения:



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

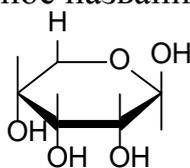
11. Фепранон – препарат, применяемый для подавления аппетита, имеет следующее строение:



Выберите реагент, с которым ацетон будет образовывать оксим:

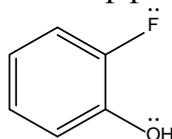
- A. $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$
- B. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- C. NH_4OH
- D. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$
- E. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$

12. Выберите наиболее правильное название следующего моносахарида:



- A. β -D-Рибопираноза
- B. β -D-Дезоксирибопираноза
- C. α -D-Рибопираноза
- D. β -D-Рибофураноза
- E. α -D-Глюкопираноза

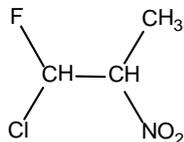
13. Укажите вид и знак электронных эффектов атома галогена в молекуле:



- A. -I
- B. -I, -M

- C. -I, +M
- D. -M
- E. +I, -M

14. Укажите количество стереоизомеров в молекуле, содержащей 2 ассиметрических атома углерода:



- A. 2
- B. 3
- C. 4
- D. 8
- E. 10

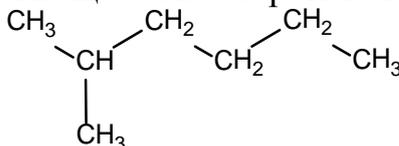
15. Укажите количество возможных изомеров для молекулы дибромбензола:

- A. 1
- B. 3
- C. 4
- D. 6
- E. 10

16. Реакция Вагнера используется для качественной характеристики:

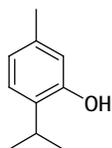
- A. Алканов
- B. Карбоновых кислот
- C. Непредельных соединений
- D. Галогенопроизводных
- E. Ароматических углеводородов

17. Укажите вещество, являющееся изомером 2-метилгексана:



- A. н-гептан
- B. 2,3-диметилбутан
- C. 2,2,3-триметилпентан
- D. 3-этилгексан
- E. 3-метилгексен-1

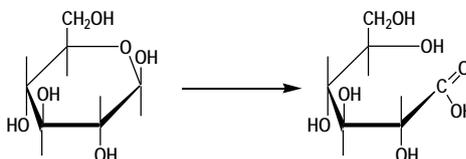
18. Тимол – антисептик, применяется при желудочно-кишечных заболеваниях.



Укажите реагенты для качественного обнаружения тимола.

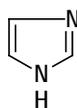
- A. FeCl_3 ; Br_2
- B. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
- C. HCl ; Br_2
- D. NaOH ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- E. ZnCl_2 ; Cl_2

19. Укажите, какая реакция лежит в основе данного превращения:



- A. Восстановление
- B. Рециклизация
- C. Переэтерификация
- D. Окисление
- E. Гидролиз

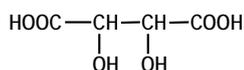
20. Имидазол – гетероцикл, лежащий в основе таких лекарственных препаратов как нафтизин, метронидазол, этимизол и др.



Укажите электронные эффекты пиррольного атома азота.

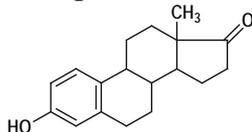
- A. -M
- B. -I; +M
- C. +M
- D. +I; +M
- E. -I; -M

21. Укажите количество асимметрических атомов углерода в молекуле винной кислоты



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

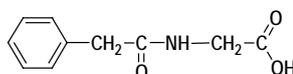
22. Эстрон — женский половой гормон.



Укажите реагент для качественного обнаружения фенольного гидроксила эстрона.

- A. NaHCO_3
- B. ZnCl_2
- C. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
- D. AgNO_3
- E. FeCl_3

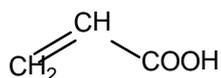
23. Фенацетуровая кислота – вещество, выделенное из мочи животных:



Укажите реагент, взаимодействующий с фенацетуровой кислотой по COOH -группе:

- A. Br_2
- B. $\text{CH}_3\text{—O—CH}_3$
- C. HCl
- D. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH (H}^+)$
- E. $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl (AlCl}_3)$

24. Укажите продукт реакции пропеновой кислоты с хлороводородом:

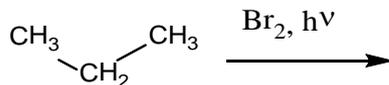


- A. 2-хлорпропановая кислота
- B. 3-хлорпропановая кислота
- C. 1-хлорпропановая кислота
- D. 2,2-дихлорпропановая кислота
- E. 2-хлорпропеновая кислота

25. Назовите продукт реакции окисления п-хлортолуола раствором KMnO_4 :

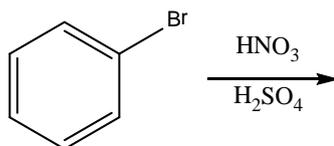
- A. хлорбензол
- B. 4-хлорбензойная кислота
- C. 2,4-дихлорбензойная кислота
- D. хлоруксусная кислота
- E. метиловый эфир п-хлорбензойной кислоты

26. Назовите основной продукт реакции бромирования пропана:



- A. 2-бромпропан
- B. 1-бромпропан
- C. 1,3-дибромпропан
- D. 1-бромпропен
- E. 1,1-дибромпропан

27. Назовите продукт реакции мононитрования бромбензола:

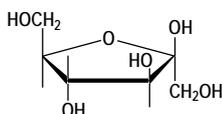


- A. 4-нитробромбензол
- B. 3-нитробромбензол
- C. 5-нитробромбензол
- D. 2-бром-4-нитробензойная кислота
- E. 2,4,6-тринитробромбензол

28. Выберите соединения, образующиеся в процессе «прогоркания» жиров.

- A. Глицерин + высшие жирные кислоты.
- B. Смесь кислот.
- C. Смесь спиртов.
- D. Смесь альдегидов.
- E. Акролеин + высшие жирные кислоты.

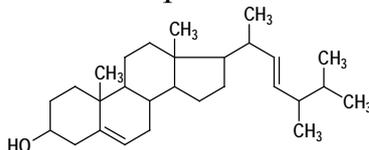
29. Фруктоза – кетогексоза, содержится в фруктах, меде.



Укажите явление, являющееся причиной положительной реакции "серебряного зеркала".

- A. Эпимеризация
- B. Таутомерия
- C. Мутаротация
- D. Структурная изомерия
- E. Энантиомерия

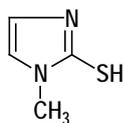
30. Эргостерин — растительный стерин.



Укажите реагент, который можно использовать для доказательства наличия спиртового гидроксила.

- 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)

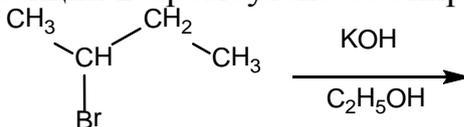
31. Мерказолил – анти tireоидный препарат следующего строения:



Выберите наиболее правильное систематическое название мерказолила.

- A. 2-Меркапто-3-метилимидазол.
- B. 1-Метил-2-меркаптоимидазол.
- C. 1-Метил-2-тиопиррол.
- D. 1-Метил-2-тиопиразол.
- E. 1-Метил-2-меркаптопиразол.

32. Укажите продукт реакции 2-бромбутана со спиртовой щелочью:



- A. бутен-1
- B. бутен-2
- C. бутадиен-1,3
- D. бутанол-2
- E. бутан

33. Укажите наиболее реакционноспособное карбонильное соединение в реакциях A_N :

- A. бензальдегид
- B. пропеналь
- C. октаналь
- D. ацетон
- E. ацетофенон

34. Укажите альдегид, проявляющий наименьшую реакционную способность:

- A. бензальдегид
- B. 2-нитро-4-цианобензальдегид
- C. 4-нитробензальдегид
- D. 4-хлорбензальдегид
- E. 2-метилбензальдегид

35. Назовите продукт окисления этанала реактивом Толленса:

- A. этандиол
- B. этановая кислота
- C. аммония ацетат
- D. этанол
- E. углекислый газ

36. Укажите альдегид, который не вступает в реакцию диспропорционирования:

- A. бензальдегид
- B. этаналь
- C. метаналь
- D. 2,2-диметилпропаналь
- E. этандиаль

37. Продукт реакции альдегида со спиртом называется:

- A. сложный эфир
- B. основание Шиффа
- C. оксим
- D. гидразон
- E. полуацеталь

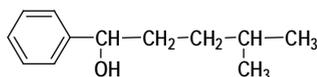
38. Укажите соединение, являющееся мономером клетчатки.

- A. Фруктоза
- B. Арабиноза
- C. Рибоза
- D. Галактоза
- E. Глюкоза

39. Выберите наиболее сильную кислоту в следующем 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. $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

40.4-Метил-1-фенилпентанол-2 – один из 300 компонентов, создающих запах какао.



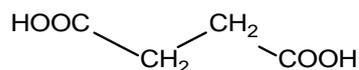
К какому классу органических соединений он относится?

- A. Кетон
- B. Спирт третичный
- C. Фенол
- D. Спирт вторичный
- E. Спирт первичный

41. Укажите реагент, с помощью которого можно различить глюкозу, глицерин и уксусный альдегид.

- A. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
- B. Ag_2O
- C. KMnO_4
- D. FeCl_3
- E. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$

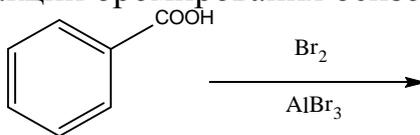
42. Выберите правильное название для вещества следующего строения:



- A. бутановая кислота
- B. бутандиовая кислота
- C. 1,4-дикарбоксибутан

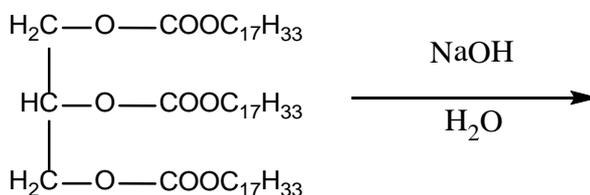
- D. ацетоуксусная кислота
E. щавелевоуксусная кислота

43. Укажите продукт реакции бромирования бензойной кислоты:



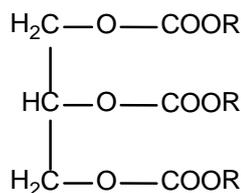
- A. 2-бромбензойная кислота
B. 3-бромбензойная кислота
C. 2,4-дибромбензойная кислота
D. 2,4,6-трибромбензойная кислота
E. 2,6-дибромбензойная кислота

44. Укажите продукты, образующиеся при гидролизе липида избытком раствора NaOH:



- A. Глицерин и олеат натрия
B. Глицерин и пальмитат натрия
C. Глицерин и олеиновая кислота
D. Глицерин и пальмитиновая кислота
E. Глицерин, мыло и олеиновая кислота

45. Продуктом полного или частичного гидрирования жидкого липида называется:



- A. кефалин
B. лецитин
C. маргарин
D. глицерин и высшие жирные кислоты
E. олеиновая кислота

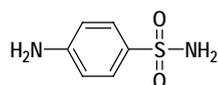
46. Природные жиры имеют жидкую или твердую консистенцию. Укажите главную причину существования жиров в том или ином агрегатном состоянии.

- A. Соотношение насыщенных и ненасыщенных кислот.
- B. Размеры молекул.
- C. Наличие водородных связей.
- D. Способ получения.
- E. Сольватация молекул.

47. Укажите, к какому классу органических соединений относится мочевины:

- A. Альдегид
- B. Кетон
- C. Аминокислота
- D. Диаминокислота
- E. Диамид кислоты

48. Определите, к какому классу органических соединений относится стрептоцид:

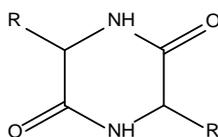


- A. Ароматическая кислота
- B. Ароматическая сульфокислота
- C. Карбоциклический амин
- D. Ароматический амин
- E. Амид ароматической сульфокислоты

49. Выберите кислоту, при нагревании которой образуется непредельное соединение:

- A. α-аминопропановая кислота
- B. молочная кислота
- C. β-аминомасляная кислота
- D. γ-гидроксипентановая кислота
- E. γ-аминопентановая кислота

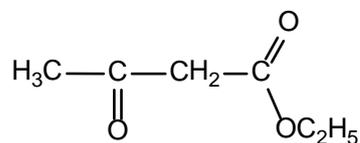
50. При нагревании каких гетерофункциональных соединений образуются дикетопиперазины?:



- A. α-аминокислоты

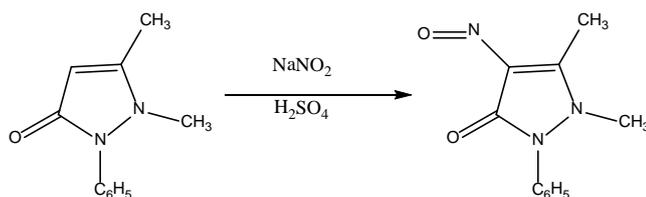
- В. α-гидроксикислоты
- С. β-аминокислоты
- Д. γ-гидроксикислоты
- Е. γ-аминокислоты

51. Укажите таутомерию, характерную для ацетоуксусного эфира:



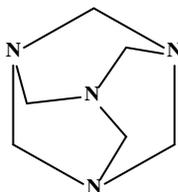
- А. Лактим-лактаманная
- В. Кето-енольная
- С. Кетимин-енаминная
- Д. Азольная
- Е. Нитрозо-изонитрозо

52. Укажите соединение образующееся при взаимодействии антипирина с NaNO_2 в кислой среде:



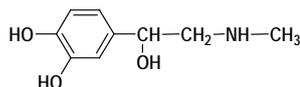
- А. 4-нитрозоантипирин
- В. 4-диметиламиноантипирин
- С. диоксоамидопирин
- Д. ферропирин
- Е. аллоксан

53. Уротропин это продукт реакции:



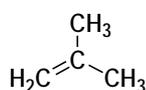
- А. метаналя и аммиака
- В. пропаналя и метиламина
- С. ацетона и триметиламина
- Д. уксусного альдегида и аммиака
- Е. бензальдегида и метиламина

54. Укажите функциональную группу, которая отсутствует в молекуле адреналина:



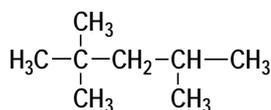
- A. Фенольный гидроксил
- B. Вторичная аминогруппа
- C. Первичный спиртовый гидроксил
- D. Ароматическое ядро
- E. Вторичный спиртовый гидроксил

55. Укажите соединение, которое образуется при гидратации следующего алкена:



- A. Изобутанол
- B. 2-метилпропанол-1
- C. Пропанол-2
- D. 2-Метилпропандиол-1,2
- E. 2-Метилпропанол-2

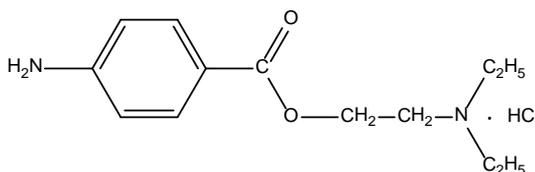
56. Изооктан – стандарт моторного топлива с октановым числом 100, имеющий следующее строение:



Выберите название алкана по номенклатуре IUPAC.

- A. Изопропилнеопентан
- B. 2,2,4-Триметилпептан
- C. Триметилизобутилметан
- D. Изооктан
- E. 2,4,4-Триметилпентан

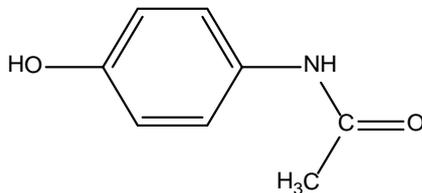
57. Укажите функциональную группу, которая отсутствует в молекуле анестезина:



- A. алифатическая аминогруппа
- B. альдегидная группа

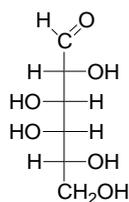
- С. первичная аминогруппа
- Д. сложноэфирная группа
- Е. карбонильная группа

58. К какой группе веществ относится парацетамол?:



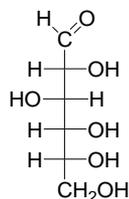
- А. амид ароматической кислоты
- В. ароматический кетон
- С. гетероциклический амин
- Д. фенол
- Е. эфир карбоновой кислоты

59. Какое из названий отвечает энантиомеру D-галактозы?



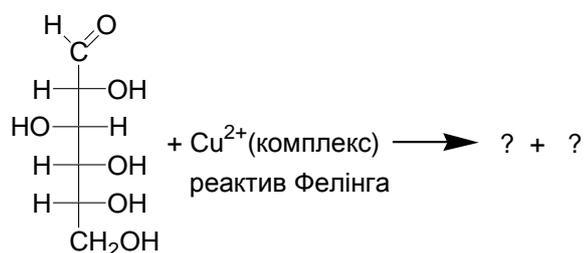
- А. L-галактоза
- В. D-маноза
- С. D-глюкоза
- Д. D-ксилоза
- Е. L-маноза

60. На что указывает буква "D" в молекуле D-(+)-глюкозы:



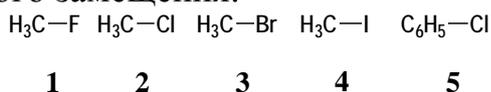
- А. относительную конфигурацию при C₅
- В. относительную конфигурацию при C₄
- С. относительную конфигурацию при C₂
- Д. правовращающий изомер
- Е. левовращающий изомер

61. Укажите продукт, образующийся при окислении глюкозы реактивом Фелинга:



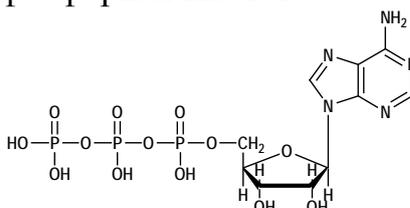
- A. смесь продуктов окисления + Cu_2O
- B. сорбит + CO_2
- C. глюкуроновая кислота + Cu_2O
- D. глюконовая кислота + Cu
- E. глюкаровая кислота + Cu_2O

62. Какое из приведенных ниже соединений будет легче вступать в реакции нуклеофильного замещения:



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

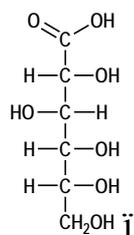
63. АТФ — аденозинтрифосфорная кислота:



Укажите тип связи между остатками фосфорной кислоты в молекуле АТФ.

- A. Амидная.
- B. O-Гликозидная.
- C. Сложноэфирная.
- D. Простая эфирная.
- E. Ангидридная.

64. Укажите наиболее приемлемый реагент, с помощью которого можно из глюкозы получить глюконовую кислоту:

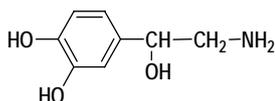


- A. KMnO_4
- B. H_2SO_4
- C. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
- D. HNO_3
- E. Бромная вода

65. Выберите оптимальные условия получения этилацетата.

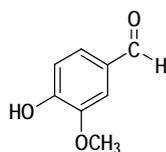
- A. Нагревание уксусной кислоты с избытком этилового спирта в присутствии конц. H_2SO_4
- B. Нагревание уксусной кислоты с эквимольным количеством этилового спирта без катализатора
- C. Взаимодействие кислоты и спирта при комнатной температуре
- D. Нагревание уксусной кислоты с избытком этилового спирта в присутствии KOH
- E. Взаимодействие кислоты и спирта при комнатной температуре в воде

66. Укажите количество асимметрических атомов углерода в молекуле норадреналина:



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

67. Ванилин – вещество с сильным запахом ванили, содержится в ванильных стручках, имеет строение:

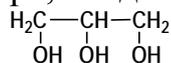


Укажите продукт взаимодействия ванилина с $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$:

- A. Гидразид ванилина
- B. Гидразинованилин

- C. Гидразон ванилина
- D. Реакция не идет
- E. Оксим ванилина

68. Глицерин – трехатомный спирт, входящий в состав жиров:



Укажите количество асимметрических атомов углерода (центров хиральности) в его молекуле.

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

69. С помощью какого реагента можно качественно отличить пропин от пропена?

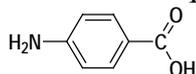


- A. Cl_2
- B. $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$
- C. O_3
- D. Br_2
- E. KMnO_4

70. Укажите реагент, с помощью которого можно отличить пропаналь и пропанон-2:

- A. KOH
- B. CuSO_4
- C. $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$
- D. $\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})$
- E. HBr

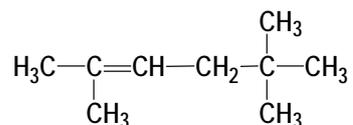
71. ПАБК – п-аминобензойная кислота, входит в состав фолиевой кислоты, производные ПАБК используются как лекарственные препараты:



Укажите реагент, с помощью которого можно получить ее гидразид:

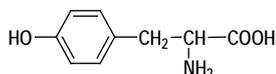
- A. $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$
- B. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$
- C. $\text{NH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$
- D. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
- E. $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$

73. Укажите наиболее правильное название (согласно IUPAC) следующего соединения:



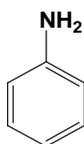
- A. 2,5,5-триметилгексен-2
- B. 2,2,5-триметилгексен-4
- C. 2,5,5-триметилгексен-3
- D. 2,2,5-триметилгексан
- E. 2,5,5-триметилгексин-2

74. Выберите наиболее правильное систематическое название для тирозина:



- A. α-Амино-п-гидроксифенилпропановая кислота.
- B. α-Амино-2-гидроксифенилпропановая кислота.
- C. 2-Амино-3-(п-гидроксифенил)пропановая кислота.
- D. 2-Амино-3-гидроксифенилпропановая кислота.
- E. 2-Амино-3-м-гидроксифенилпропановая кислота.

75. Укажите вид и знак электронных эффектов атома азота в молекуле анилина:

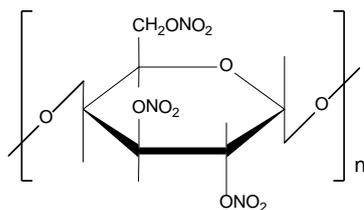


- A. -I
- B. +I; +M
- C. -I; -M
- D. +I
- E. -I; +M

76. Среди перечисленных моносахаридов укажите не восстанавливающий дисахарид:

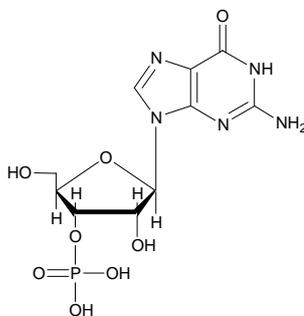
- A. Сахароза
- B. α-Мальтоза
- C. Целлобиоза
- D. β-Мальтоза
- E. Лактоза

77. Укажите реагент, с помощью которого можно получить нитрат целлюлозы:



- A. HNO₂
- B. HNO₃ (H₂SO₄)
- C. NaNO₂(HCl)
- D. NaNO₃
- E. Ag(NH₃)₂OH

78. Укажите правильное название данного нуклеотида:

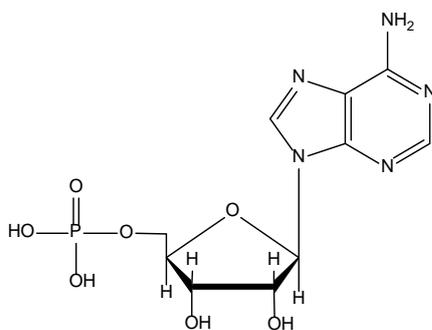


- A. Гуанозин-2"-фосфат
- B. Гуанозин-3"-фосфат
- C. Аденозин-2"-фосфат
- D. Цитидин-3"-фосфат
- E. Гуанозин-5"-фосфат

79. Ксантопротеиновая реакция позволяет определить наличие в белке:

- A. Пептидной связи
- B. Меркаптогруппы
- C. Алифатической аминогруппы
- D. Ароматического кольца
- E. Карбоксигруппы

80. Укажите продукты, которые образуются при гидролизе нуклеотида:



- A. Тимин, фосфорная кислота, рибоза
- B. Гуанин, фосфорная кислота, дезоксирибоза
- C. Аденин, фосфорная кислота, рибоза
- D. Цитозин, фосфорная кислота, рибоза
- E. Тимин, фосфорная кислота, дезоксирибоза

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губский Ю.И., Хмелевский Ю.В., Сударикова Л.Г., Усатенко О.К. Биоорганическая химия. К.: Высшая школа, 1997. с. 285.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. “Дрофа”, Москва, 2005.
3. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. 815с.
4. Ластухин Ю.О., Воронов С.А. Органическая химия, Львов: Центр Европы, 2001 г., с. 863.
5. Яковишин Л.А. Избранные главы биоорганической химии. – Севастополь: Стрижак-пресс, 2006. – 196 с.
6. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для фарм. вузов и факультетов: В 3 кн. / Под редакцией В.П. Черных. - Харьков.: Основа, - 1996. - Кн. 1 - 145 с; кн. 2 - 1996. - 479 с; кн. 3 - 1997.-256 с.
7. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии — М.: Мир, 1977.-226 с.
8. Дрюк В.Г., Малиновский М.С. Курс органической химии. К.: Высшая школа, 1987.-400 с.
9. Практикум по биоорганической химии. Часть 1 / Сост. Л.А. Яковишин.– Севастополь: Изд-во СевНТУ, 2007. – 76 с.
10. Практикум по биоорганической химии. Часть 2 / Сост. Л.А. Яковишин. – Севастополь: Изд-во СевНТУ, 2007. – 88 с.
11. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 119 с.
12. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия: Учеб. для хим., биол., и мед. спец. вузов. – М.: Высш. шк., 2000. – 479 с.
13. Белобородов В.Л., Зурабян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия. “Дрофа”, Москва, 2002.
14. Грандберг И.И, Органическая химия. “Дрофа”, Москва, 2002.
15. Простаков Н.С. Начала биоорганической химии. Изд. РУДН, Москва, 1988.
16. Борисова Т.Н., Солдатова С.А., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И. Методические указания к выполнению лабораторных работ по биоорганической химии, Москва, РУДН, 2003.
17. Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Біоорганічна хімія. К.: Вид. “Кварт”, 2009.

Содержание

Вступление	стр 2
Тема № 1. Пространственное и строение органических молекул. Принципы номенклатуры	стр 4
Тема № 2. Электронное строение химических связей и взаимное влияние атомов в органических молекулах.	стр 18
Тема № 3. Исследование реакционной способности углеводов.	стр 35
Тема № 4. Исследование ароматических свойств аренов. Реакции S_E	стр 44
Тема №5. Практические навыки и решение ситуационных задач: «Реакционная способность углеводов».	стр 53
Тема № 6. Реакционная способность спиртов, фенолов, эфиров и их тиоаналогов.	стр 59
Тема № 7. Исследование кислотных и основных свойств органических соединений..	стр 71
Тема № 8. Практические навыки и решение ситуационных задач: «Спирты, фенолы и кислотно-основные свойства органических соединений».	стр 83
Тема № 9. Исследование химических свойств альдегидов и кетонов. Реакции A_N .	стр 89
Тема № 10. Практические навыки и решение задач по теме: «Биологически важные реакции оксосоединений».	стр 101
Тема№ 11. Исследование химических свойств карбоновых кислот и их функциональных производных.	стр 107
Тема № 12. Свойства гетерофункциональных карбоновых кислот. α -, β -, γ -гидрокси-, amino-и оксикислоты.	стр 120
Тема № 13. Практические навыки и решение задач по теме:	

«Карбоновые и гетерофункциональные карбоновые кислоты».	стр 135
Тема № 14. Исследование химических свойств моносахаридов.	стр 147
Тема № 15. Исследование структуры и химических свойств дисахаридов и полисахаридов.	стр 164
Тема № 16. Практические навыки и решение ситуационных задач по теме: «Углеводы».	стр 176
Тема № 17. α -Аминокислоты, пептиды, белки.	стр 182
Тема № 18. Нуклеозиды, нуклеотиды. Первичная и вторичная структура нуклеиновых кислот.	стр 204
Тема № 19. Практические навыки и решение ситуационных задач по теме: «Биополимеры и их структурные компоненты».	стр 214
Тема № 20. Итоговый модульный контроль.	стр 219