

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ И БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*для самостоятельной подготовки
по предмету «Органическая химия»
специальности 7.110201 «Фармация»,
студентов фармацевтического факультета
7.110202 «Технология парфюмерно-косметических средств»*

**Запорожье
2009**

Методические рекомендации для самостоятельной работы по темам «Основные методы выделения и очистки; элементный анализ органических соединений», «ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия в органической химии». Коллоквиум: «Методы выделения, очистки и идентификации органических соединений», «Пятичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами. Синтезы ацетанилида и ацетилсалициновой кислоты. Нетиповые синтезы», «Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза» рассмотрены Центральным методическим советом Запорожского государственного медицинского университета (протокол № ____ от _____ 2008г.) и рекомендованы в качестве официального материала.

Авторы:

Профессор Прийменко Борис Александрович

Доцент Гнатов Николай Иванович

Доцент Кандыбей Константин Иванович

Под редакцией профессора Прийменко Б.А.

ЗАНЯТИЕ № 21

ТЕМА: Введение в органический синтез. Основные методы выделения и очистки, элементный анализ органических соединений.

Мотивация темы: О синтетическом потенциале современной органической химии свидетельствует громадное количество практически ценных соединений, нашедших применение во всех сферах народного хозяйства: фармацевтические препараты, красители, пластические материалы, волокна, пищевые, вкусовые, душистые, моющие, горючие вещества, пестициды и т.д.

Знакомство студентов с техникой органического эксперимента, овладение классическими методами органической химии позволит сформировать навыки проведения ретросинтетического анализа веществ, планирования и осуществления синтезов полупродуктов (продуктов) химико-фармацевтической промышленности, выделения, очистки, идентификации органических соединений. Это обеспечит успешное изучение химических основ фармакологии и фармакокинетики лекарств.

Цель: Закрепить и творчески развить знания техники химического эксперимента, умение практически использовать их в органическом синтезе, выделении, очистке, идентификации соединений; сформировать бережное отношение к государственной социалистической собственности.

Конкретные цели:

1. Использовать правила работы с лабораторным оборудованием при монтаже и демонтаже приборов.
2. Осуществлять экстракцию, перекристаллизацию, различные виды перегонки, хроматографирование органических соединений, определение температуры плавления, кипения, плотности, показателя преломления, элементный анализ органических соединений.

Исходный уровень знаний:

1. Применять правила техники безопасности при выполнении химического эксперимента.
2. Работать с металлическим натрием, кислотами, щелочами, взрывоопасными, легко воспламеняющимися и токсичными веществами.
3. Проводить простейшие стеклорудные операции.

Структура занятия:

1. Организационная часть.
2. Инструктаж по технике безопасности.

3. Коррекция занятия.
4. Лабораторная работа.
 - 4.1. Знакомство с информационным стендом "Органический синтез".
 - 4.2. Выполнение основных технических приемов органического синтеза; монтаж приборов, экстракция, кристаллизация неизвестных органических веществ, определение температуры плавления неизвестных органических веществ, перегонка, хроматографирование.
 - 4.3. Знакомство с установками для микроаналитического определения С, Н, N...
5. Демонтаж приборов и оформление протоколов.
6. Подведение итогов достижения учебных целей.
7. Выдача задания к следующему занятию (рефераты).

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

1. Повторите правила работы в лаборатории органического синтеза(правила работы с кислотами, щелочами, бромом, металлическим натрием, токсическими, огне- и взрывоопасными веществами).
2. Ознакомьтесь со стеклодувными операциями: резание трубок, палочек, их оплавление, сгибание, запаивание трубок.
3. Изучите лабораторное оборудование: стеклянную химическую посуду, типы мешалок, холодильников, делительных воронок, приборы для фильтрования в вакууме, для взгонки, экстракции, перегонки, определения температуры плавления, кипения.
4. Изучите технические приёмы органического синтеза (методы деления и очистки органических соединений):
 - а) кристаллизация, перекристаллизация;
 - б) возгонка;
 - в) экстракция, высушивание органических веществ;
 - г) перегонка (простая при атмосферном давлении, с водяным паром, в вакууме);
 - д) определение температуры плавления, кипения;
 - е) определение показателя преломления;
 - ж) хроматографический метод разделения и очистки органических веществ.
5. Изучите способы очистки органических растворителей.

Литература для самоподготовки:

1. Гинзбург О.Ф. Лабораторные работы по органической химии - М.: Высшая школа, 1974. - С. 8-40, 48-58
2. Общий практикум по органической химии: Учеб. пособ. для студ. вузов III-IV уровней аккредитации / В.П. Черных, И.С. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко; Под общ. ред. В.П. Черных.– Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 592 с.: ил.

Обучающие задачи и эталон их решения

ЗАДАЧА № 1.

Докажите, что кристаллический продукт белого цвета является бензойной кислотой.

РЕШЕНИЕ:

Общий подход

Очень часто вещества, подлежащие определению, не являются новыми неизвестными соединениями, и были получены ранее и описаны в литературе. В этом случае проводят идентификацию соединения, т.е. устанавливают, что исследуемое соединение имеет физические и химические свойства, идентичные свойствам одного из описанных ранее органических веществ.

Большинство схем идентификации основано на определении констант химически чистых образцов, функциональном анализе и, наконец, приготовлении производных. Сделать вывод о том, что вещества А и В идентичны можно после того, как показано, что вещества имеют одинаковые константы (t^0 плавления, t^0 кипения, удельный вес, показатель преломления) и физические свойства, а t^0 плавления их производных совпадают.

Этап I. Определение гомогенности и чистоты наиболее целесообразно:

а) хроматографированием исследуемого образца.

Метод адсорбционной хроматографии основан на том, что различные вещества в различной степени обратимо адсорбируются на твердой поверхности. Вещества распределяются между элюирующим растворителем и адсорбентом с различной скоростью и за счет этого могут быть распределены. Наиболее употребительными адсорбентами являются: окись алюминия (применяется для разделения неполярных соединений), силикагель (применяется для разделения полярных соединений), активированный уголь, гидроксид кальция.

В нашем случае лучше всего воспользоваться тонкослойной хроматографией, предложенной Шталем: используют стеклянные пластинки, покрытые слоем SiO_2 (см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф.Гинзбурга, 1974, с. 46-48). После нанесения на слой адсорбента исследуемого вещества и собственно бензойной кислоты пластину помещают в камеру с элюентом. Положение пятен на тонкослойной хроматограмме характеризуют с помощью R_f (фактора замедления). Одинаковые R_f исследуемого образца и бензойной кислоты необходимое, но недостаточное условие их идентичности.

б) перекристаллизация до достижения постоянной температуры плавления - самая простая методика очистки и характеристики чистоты твердых кристаллических веществ. Технику кристаллизации (перекристаллизации) см.

Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф.Гинзбурга, 1974, с. 22.

Этап 2. При решении вопроса об идентичности должны быть использованы все реально доступные физические критерии. Для твердых веществ такими критериями являются: t^0 плавления, t^0 плавления смешанной пробы, УФ-, ИК-, ПМР-спектры, масс-спектры.

а) Определение температуры плавления в капилляре (см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф.Гинзбурга, 1974, с. 48).

б) Определение t^0 плавления смешанной пробы (исследуемое вещество + бензойная кислота). Наличие депрессии (обычно порядка 10° - 30° C) указывает на различие веществ.

Этап 3. Количественное определение элементов (см. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, - М.: Высшая школа, 1981. с. 23-26). Сожжение испытуемого образца с CuO, расчет процентного содержания C, H, O способствует его идентификации.

Этап 4. Функциональный анализ -COOH- группы предполагает проведение качественных реакций: на лакмус, с бикарбонатом натрия, образование нерастворимых солей.

Этап 5. Получение производных.

Для идентификации кислоты часто превращают в сложные эфиры, амиды по общеизвестным методикам (см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф. Гинзбурга, 1974. с. 240-241).

Закключение:

Анализируемый образец имеет t^0 плавления $122,5^{\circ}$ C, растворим в спирте, эфире, метаноле, ацетоне, не дает депрессии при плавлении смешанной пробы с C_6H_5COOH , одинаковые R_f на хроматограмме с бензойной кислотой, типичные качественные реакции на -COOH- группу, элементный анализ (C-68,8%, H-4,9%). Приведенные физико-химические данные однозначно указывают, что анализируемый образец является бензойной кислотой.

ЗАДАЧА №2

Разработайте и аргументируйте схему идентификации жидкости (анилина).

Зачетные вопросы по теме:

1. Какие меры предосторожности нужно соблюдать при работе с эфиром?
2. Как помочь пострадавшему, если щелочь или кислота попали в глаза?
3. Каковы приемы работы с бромом?
4. Почему эфир следует хранить в склянках, снабженных капилляром?
5. Какие меры следует предпринимать для тушения загоревшегося органического вещества, нерастворимого в воде?
6. Вдыхание паров брома очень опасно! Но если это произошло, как помочь пострадавшему?

7. Какие меры предосторожности следует предпринять при работе с легковоспламеняющимися жидкостями?
8. Как снять боль и ускорить заживление раны при получении термических ожогов?
9. Каковы правила работы с бромом в лабораториях?
10. Какие меры предосторожности следует соблюдать при приготовлении растворов из сухой щелочи и воды?
11. Каковы правила хранения и работы с металлическим натрием?
12. Как нужно поступать, если на ком-то в лаборатории загорелась одежда?
13. Какие средства для тушения пожара должны быть в лаборатории?
14. Как нужно мыть посуду, в которой проводилась реакция с металлическим натрием?
15. Что следует предпринять, если произошел ожег концентрированной кислотой?
16. Что следует предпринять, если на кожу попала концентрированная щелочь?
17. Нарисуйте схему прибора для фракционной перегонки.
18. Объясните, для чего используется воронка горячего фильтрования? Какие вы знаете все типы воронок?
19. Как определить температуру кипения? Нарисуйте схему прибора.
20. Как можно разделить смешивающиеся и несмешивающиеся жидкие органические вещества?
21. Как проводится перекристаллизация? Объясните, как выбирать растворитель для перекристаллизации ацетанилида?
22. В каких случаях при работе используется водяные и воздушные холодильники (прямые и обратные)?
23. Нарисуйте схему прибора для перегонки в вакууме и опишите порядок работы.
24. Нарисуйте схему прибора для перегонки с паром и объясните назначение его составных частей.
25. Как идентифицируют жидкости и твердые вещества?
26. Как проводится очистка вещества возгонкой (сублимацией) опишите технику работы.
27. Как определить температуру плавления? Изобразите схему прибора и опишите порядок работы.
28. В каких случаях используется перегонка с паром?
29. Пользуясь справочником химика, выберите растворитель для перекристаллизации антрахинона и объясните порядок проведения его очистки. Приборы зарисуйте.
30. В каких случаях используется фракционная кристаллизация?
31. Из каких частей состоят приборы для отсасывания макро- и микроколичеств вещества? Изобразите схемы приборов.

32. Какие вещества используются при осушке жидких и твердых органических веществ и какие методы высушивания существуют?
33. Как зависит температура кипения от давления?
34. Что такое азеотропная смесь?
35. Почему крупные кристаллы необходимо растирать перед определением температуры плавления?
36. Что считается началом и концом плавления?
37. Какие существуют способы отделения твердых осадков от жидкости?
38. Почему примеси повышают температуру кипения вещества?
39. Какой должна быть растворимость вещества в выбранном растворителе для перекристаллизации?
40. Почему нельзя разделить две близки кипящие жидкости с помощью простой перегонки?
41. Какова роль кипятильников в процессе перегонки?
42. Почему «проба смешанного плавления» считается более надежной константой, чем величина, полученная при определении температуры плавления?
43. Объясните, почему нельзя использовать перегонку с водяным паром для очистки вещества, хорошо растворимого в воде?
44. Какие сорбенты обычно используются в колоночной и тонкослойной хроматографии?
45. Что представляет собой сульфольная пластинка?
46. С какой целью проводят детектирование хроматограммы? Какие детектирующие агенты вам известны?
47. Что является подвижной и неподвижной фазами в колоночной и тонкослойной хроматографии?
48. С какой целью используют R_f в тонкослойной хроматографии? Как её вычислить?
49. Какова классификация хроматографических методов по форме осуществления?
50. Что называется стартовой линией и линией фронта?
51. Каким образом осуществляется контроль за ходом элюирования в колонке при хроматографировании бесцветных веществ?
52. Какие задачи можно решить с помощью хроматографических методов в органической химии?
53. Каким образом с помощью хроматографии в тонком слое можно осуществить контроль за ходом реакции?
54. Каким образом с помощью ТСХ можно определить идентичность двух соединений?
55. Что такое метод «свидетелей», с какой целью он используется?

ЗАНЯТИЕ №22

ТЕМА: ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия в органической химии.

Мотивация темы: ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия позволяет в короткий срок провести структурно-групповой анализ, идентификацию и количественное определение большинства органических соединений. В последнее время эти методы находят все более широкое применение в фармацевтическом анализе для решения структурных проблем.

Цель: Обобщить теоретические представления о методах ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии. Закрепить и творчески развить умение осуществлять технические приемы по синтезу, выделению, очистке и идентификации органических соединений.

Конкретные цели:

1. Объяснить принципиальную схему ИК-, УФ-, ПМР-спектрометра.
2. Интерпретировать несложные ИК-спектры с помощью таблиц характеристических частот поглощения.
3. Творчески применять знания ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии при установлении структуры органических соединений (решение спектральных задач).

Исходный уровень знаний:

1. Использовать правила работы с лабораторным оборудованием при монтаже и демонтаже приборов.
2. Осуществлять основные технические приемы синтеза, выделения, очистки органических соединений.
3. Применять правила техники безопасности при постановке органического синтеза.

Структура занятия:

1. Организационная часть.
2. Обсуждение рефератов.
3. Идентификация органических соединений по спектральным данным (решение задач).
4. Оформление протоколов.
5. Коррекция знаний студентов по интерпретации ИК-, УФ-, ПМР-спектров органических соединений.
6. Выдача задания для самостоятельной подготовки.

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

П/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Физико-химические методы идентификации органических соединений	Объясните применение ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии в органической химии
2	Устройство аппаратуры	Изучите принципиальную схему аппаратуры, используемой в спектральных методах анализа
3	Растворители, применяемые для спектроскопии	Перечислите требования к растворителям, используемым при исследованиях спектров поглощения в ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии
4	Расшифровка спектров	Объясните технику интерпретации спектральных данных
5	Применение спектроскопии в фармацевтическом анализе	Объясните значения ИК,УФ, ПМР-спектроскопии для фармацевтического анализа.
6	Качественные реакции на функциональные группы	Напишите функциональные группы, объясните их электронное строение, приведите их качественные реакции
7	Задачи химической и фармацевтической промышленности по улучшению лекарственного обслуживания населения	Объясните перспективы и задачи химической и фармацевтической промышленности
8	Экспериментальная работа (окончание, см. занятие № 1)	

Зачетные вопросы по теме:

1. Химическая посуда в химическом органическом синтезе.
2. Техника органического эксперимента.
 - 2.1. Измельчение и перемешивание.
 - 2.2. Нагревание и охлаждение.
 - 2.3. Кристаллизация и перекристаллизация.
 - 2.4. Упаривание и высушивание.
 - 2.5. Фильтрация (при атмосферном давлении в вакууме).
 - 2.6. Экстрагирование (извлечение).

- 2.7. Определение температуры плавления.
- 2.8. Перегонка (перегонка при атмосферном давлении как метод очистки и как метод определения температуры кипения).
- 2.9. Фракционная перегонка.
- 2.10. Перегонка с водяным паром.
- 2.11. Перегонка в вакууме.
- 2.12. Возгонка.
3. Хроматография и её применение в органической химии.
4. Инфракрасная спектроскопия.
5. Применение электронной спектроскопии и спектроскопии ЯМР в органической химии.
6. Значение методов и приемов органического синтеза, выделения, очистки, идентификации для изучения фармацевтической и токсикологической химии, технологии лекарств и галеновых препаратов в практической деятельности провизора.

Рефераты:

1. ИК- спектроскопия как инструмент установления структуры органических соединений.
2. Принципиальная схема приборов для ИК-, УФ-спектроскопии.
3. Спектроскопия протонно-магнитного резонанса.

Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Ц. Курс органической химии. - К.: Высшая школа, 1981. -Ч.1.
2. Казинина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии в органической химии, - М.: Высшая школа, 1971.
3. Вайсбергер А. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами - Н.: Химия, 1967. Книга 1.
4. Гинзбург О.Ф., Петров А.А. Лабораторные работы по органической химии-М.: Высшая школа, 1982.
5. Рево А.Я., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии-М.: Высшая школа, 1980.

Обучающие задачи и эталоны их решения

В настоящее время ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия стала одним из основных методов исследования органических соединений; с помощью указанных методов можно решать задачи качественного и количественного анализа и судить о строении молекул.

При совместном рассмотрении инфракрасных спектров с ультрафиолетовыми спектрами, спектрами ядерно-магнитного резонанса и

масс-спектрами можно определить строение и состав большинства органических соединений.

Для структурно-группового анализа и идентификации самых различных органических соединений чаще используется ИК-спектроскопия.

Все молекулы органических соединений состоят из атомов, соединенных между собой химическими связями. Движение химически связанных атомов можно рассматривать как результат наложения двух типов колебаний - растягивающего и изгибающего. Частоты колебаний зависят не только от природы связей, таких как С-Н или С-О, но и от всей молекулы и её окружения.

При облучении образца органических соединений инфракрасным светом с неопределенно меняющейся частотой, определенные участки спектра излучения поглощаются молекулой, вызывая растяжение или изгиб соответствующих связей. Регистрируя интенсивность прошедшего излучения в зависимости от волновых чисел или длин волн, получаем кривую, на которой видны полосы поглощения. Это и есть инфракрасный спектр (см. рисунок).

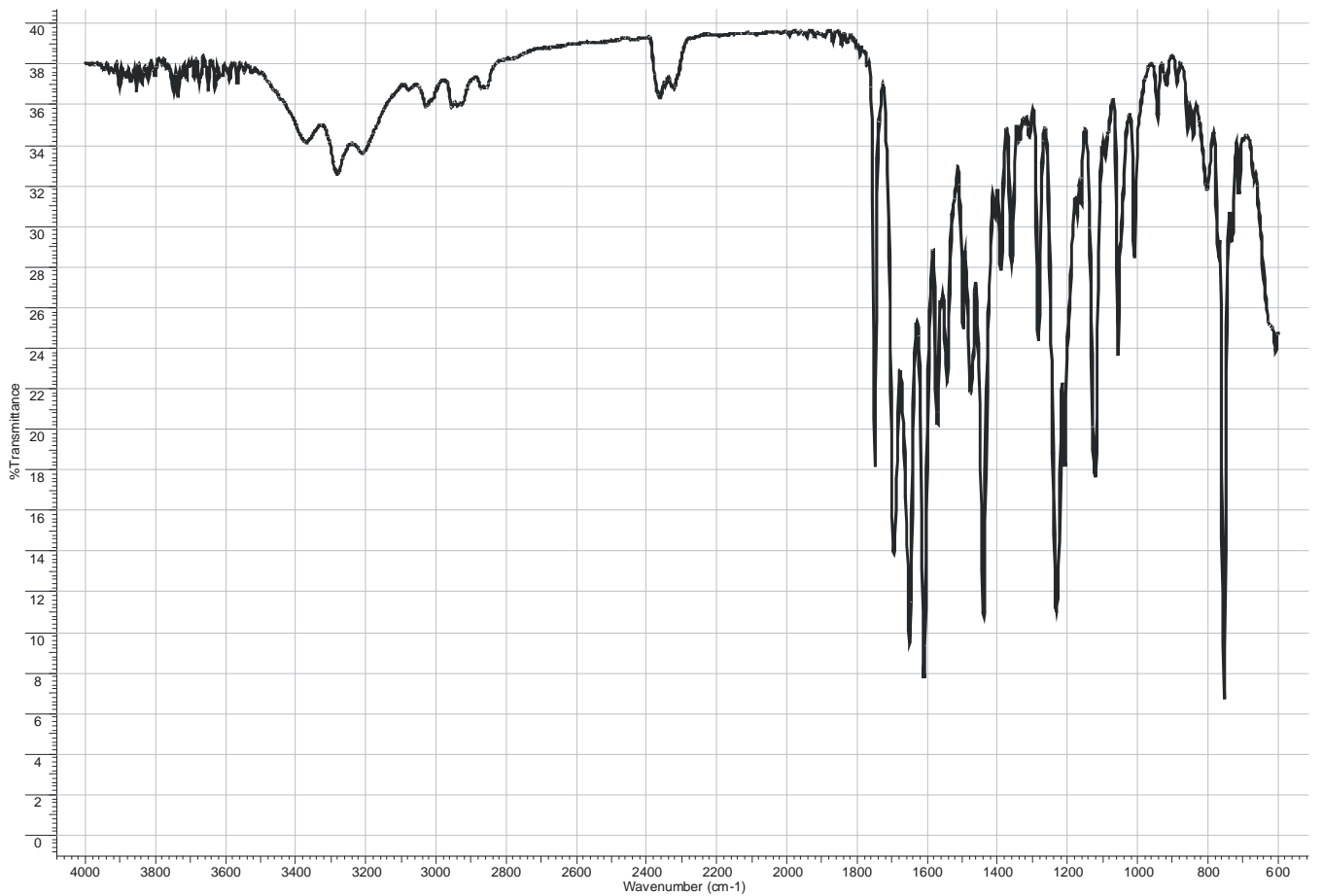
Положение полос определяется силой связи и массой связываемых атомов. Чем сильнее связь и чем меньше масса атомов, тем выше частота поглощения данной связи, т.е. тем больше энергии нужно затратить на колебание связи. Так, например, сила связи возрастает при переходе от одинарной к двойной и тройной связям, и, соответственно, возрастают частоты валентных колебаний.

Достаточно интенсивные полосы поглощения, проявляющиеся в области, характерной для определенной группы и пригодные для идентификации этой группы, называются характеристическими полосами поглощения или характеристическими частотами.

Путь сравнения полос поглощения исследуемого органического соединения с полосами подобных и уже известных соединений дает возможность определить функциональные группы и состояние, в которых они находятся. Это может быть ещё более убедительно доказано, если изменения условий спектральных измерений или химической структуры сопровождаются изменениями полос поглощения.

К настоящему времени удалось установить характеристические частоты большинства химических групп. Эти данные содержатся в таблице и используются при идентификации различных групп.

Кроме того, полосы поглощения непосредственно отражают состояние связей в молекуле и позволяют получать информацию, представляющую теоретический интерес. Интенсивность полосы поглощения пропорциональна количеству исследуемого вещества, и это обстоятельство лежит в основе одного важного направления применения инфракрасной спектроскопии - количественного анализа.



ЗАДАЧА № 1.

Из смеси органических соединений, полученных при щелочном гидролизе спермацета, было выделено вещество состава $C_{16}H_{34}O$. Выскажите предположение о структуре этого соединения по его ИК-спектру, снятому в тонкой пленке (рис. 1).

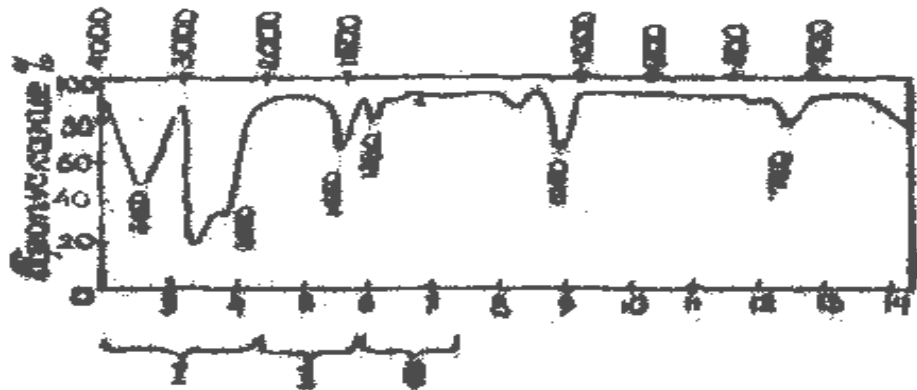


Рис. 1. Область поглощения ИК-спектра.

Решение:

Общий подход. Рассматриваемый ИК-спектр условно разбиваем на 4 области: I-3700-2500 cm^{-1} ; II-2500-1900 cm^{-1} ; III- 1900-1300 cm^{-1} ; IV- ниже 1300 cm^{-1} . Далее каждую область сравниваем с аналогичными областями поглощения структурных элементов, приведенных на рис. 2.

Анализ полос спектра всегда начинается с высокочастотной области I, в которой проявляются колебания связей водорода с кислородом, азотом, серой и углеродом. Частоты полос этих колебаний (табл.1) довольно значительно отличаются друг о друга, и поэтому в области I легче всего провести отнесение к определенному структурному фрагменту.

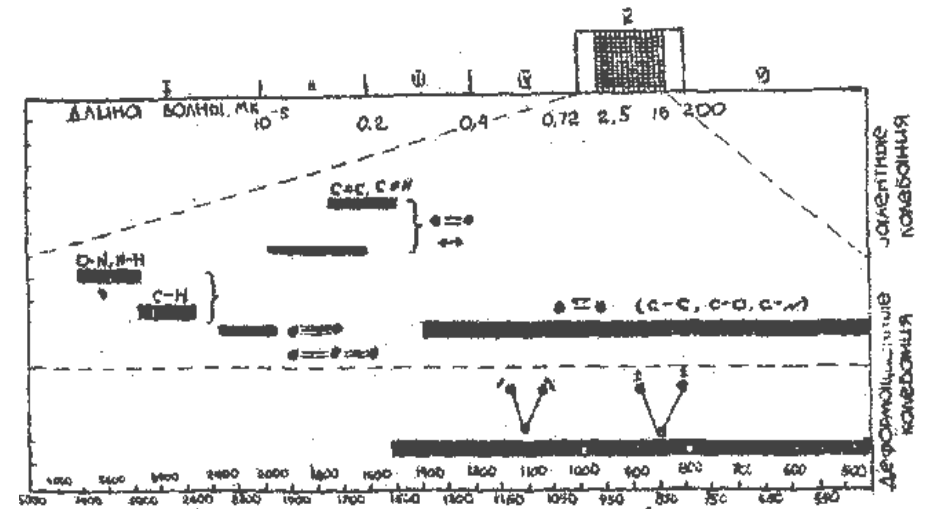


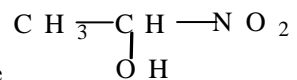
Рис.2. Области поглощения некоторых структурных элементов.

Этап 1. Самой высокочастотной полосой в анализируемом спектре (рис. 1) является полоса при 3450 см^{-1} . Согласно рис. 2, такая полоса может быть вызвана колебаниями N-H- или O-H-связей. По условию задачи в брутто-формуле искомого соединения ($\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$) нет азота. Значит, появление этой полосы обусловлено валентными колебаниями O-H-связи. Частота этой полосы (3450 см^{-1}) свидетельствует о том, что OH-группа связана водородной связью (табл.1). Для принятия окончательного решения и подтверждения правильности сделанного вывода о происхождении полосы 3450 см^{-1} , необходимо найти в ИК-спектре (рис. 1) наряду с полосой валентных колебаний OH-связи полосу валентного колебания C-O-связи в области $1200\text{-}1000 \text{ см}^{-1}$. В нашем ИК-спектре в указанной области действительно есть полоса при 1050 см^{-1} . Согласно табл. 1, она свидетельствует о наличии в молекуле фрагмента – $\text{CH}_2\text{-OH}$ (первичный спирт).

Этап 2. Следующая полоса в области 1 – при 2960 см^{-1} (с изгибом). С помощью рис. 2 она может быть связана с валентными колебаниями C-H-связей в метильных и метиленовых группах (табл. 1). Если это действительно так, то в спектре должны проявляться и полосы деформационных колебаний этих групп. Наблюдаемые полосы при $1460, 1360$ и 730 см^{-1} типичны для ИК- спектров алканов. Они являются комплексными и обусловлены асимметричными и симметричными колебаниями CH_3 -группы (1460 и 1380 см^{-1}), ножничными и маятниковыми колебаниями CH_2 -группы (1460 и 720 см^{-1} соответственно) (табл.1)

Заключение. На рис. 2 приведен ИК-спектр первичного алифатического спирта.

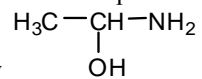
Задача № 2.



Какую структуру имеет соединение (А) или $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C-NO}_2$ (Б), если в ИК-спектре найдены частоты 3600, 1550 и 1370см^{-1} ?

Решение.

Сначала, исходя из структурной формулы, установим, чем должны отличаться ИК-спектры этих соединений. Основное отличие: в спектре соединения А должна наблюдаться полоса валентных колебаний О-Н- связи. Валентные колебания свободных ОН-групп в спиртах находятся в области $3650\text{-}3590\text{см}^{-1}$ (табл. 1). В исследуемом спектре имеется полоса при 3600 см^{-1} .



Следовательно, соединение имеет структуру (А)

Полосы с частотами 1550 и 1370 см^{-1} подтверждают сделанный выбор. Они характерны для асимметрических колебаний в нитрогруппе алифатических соединений (табл.1).

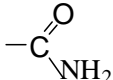
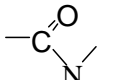
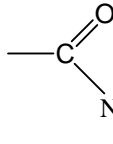
Таблица 1.

Характеристические частоты ИК-спектров основных функциональных групп органических соединений

Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
-CH ₃ (-R)	2960,2870,1460,1380.	в -OC ₂ H ₅ и -N-C ₂ H ₅ отсутствует
-CH ₂ -	2850,1925,1470,725-720	CH ₂ 1445-в циклопентанах 1450- в циклогексанах, соединения
Изопропил Гем-диметил Трет-бутил	1170,1145 1255,1210,930-925	С полярными группами имеют серию полос 1350-1180 Полоса 1145 является плечом на полосе 1170 Положение 1225 более постоянное, чем для полосы 1210
=CH ₂ ,=CH R-CH=CH ₂ R-CH=CH-R-цис R-CH=CH-R-транс -CH ₂ -C=C,-CH ₂ -C=C	3080,2975 1860-1800 1660 1675,990-970 1445-1430	CH ₂ , в т.ч. ароматические Концевая винильная группа в т.ч. диены, триены, пилиены двойная связь может быть ароматической
-C=C- -C=C- -C=N -N=N	2140-2100 2260-2190 2260-2210 2260 ± 20	ν =CH концевое положение Центральное положение
C=C=C(аллен)	1950	
-N=C=O(изоцианат)	2275-2250,1350	
C=C=O(кетен)	2150,1120	
Арены	3030	ν СН и составные, несколько полос δСН и
Арены	2000-1160	составные, несколько полос

бензольное кольцо	1500	Пиридин подобен бензольному кольцу
Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
Фураны Фураны Фураны	3165-3125 1565 и 1500 1030-1015 885-870,800-740	Аналогично бензфураны ν C=C ядра, переменная интенсивность
Пирролы	3490,3125-3100, 1600-1500 (две)	Аналогично индолы 3490- ν NH,1600-1500- ν C=C
тиофены	3125-3050,1520 1040,750-690	и 3125-М C-H,1520- C=C
R-NH ₂ ,Ar-NH ₂ R-NH-R Ar-NH-R Саром. -N(вал) Салиф. - N(вал) R ₃ N -NH ₃ -NH ₃ R-NH-CH ₃ R-N(CH ₃) ₂	3500,3400,1640-1560 3350-3310 3450,1580-1490 1360-1250 1280-1180 1230-1030 300,2500,2000 1600-1575,1500 2805-2780 2825-2810,2775- 2765,2730	Две полосы 3500 соответствуют ν_{as} и ν_s Вторая полоса трудно определяется, особенно в Ar-NH-, где она маскируется ароматической полосой 1580 ν_{as} NH ₃ ν_{as} NH ₃ и δ_s NH ₃ Отсутствует в N-CH ₂ -CH ₃
Перв,втор,трет,- фенольный -OH -OH -OH -OH	3640-3610 3600-3200 1033-1030 1038-1035	Межмолекулярная водородная связь 3 в-OH- стероид 3-альфа- стероид
-C-O-C =C-O-C R-O-CH ₃ Ar-O-CH ₃ -C-O-O-C -C-O-O-C	1150-1170 1275-1200,1075-1020 2830-2815 2850 890-820 1000	Подобно всем другим C-O Асимметричные валентные колебания.Ароматическая и винильная. Алиф. Симм. Валентные колебания Аром. Симм. Валентные колебания Алифатические Ароматические

Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
-C=O	1715	Иногда появляется полоса при 3400
-C=O(алиф)	1695,1100	Вызв. деф. колеб. С-С-С
-C=O(аром)	1690,1300	Вал. Колеб. С-С в С-С-С
-C=O(альфа, бета-ненас. и хионы)	1675	ν С=C
X-C-C=O(X-гал)	1780	Вызваны асимм. Вал.
$\begin{array}{c} \text{—C—C—} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	1720	Колеб. Двух С=О
-CHO	2820,2720	ν С-Н- группы в альдегидах
-C=H	1725	
-CHO(ненас)	1685	
Ag-CHO	1700	
-COOH	3000-2500	ν С-Н карбокс., оч. характ. для диаметров. Для моном. 3550
-COOH	1760	ν С=О мономер
-COOH	1710	ν С=О-димер.
---	1420,1300-1200	
---	1720	ν С-О
-C=C-COOH	1690	Неплоск. деф. кол. О-Н димера.
Ag-COOH	920	При нейтр. к-ты и обр. боли, вместо двух, появл. пять характ. частот
-COO	1610-1550 и 1440	
-COOR	1735	Средн. интенс., м-ду COOH и С=О
---	1300-1050	Две полосы. вал. колеб. эф. С-О-С
Ag-COOR	1720	
Ag-COOAg	1735	
-CO-O-CO-	1820-1760,1300-1050	м С-О Ангидриды. 1300-1050 сил. пол. вызыв. гр. С-О-С.
---	1785 и 1725	Акриловый и бензойный
-O-CO-CH ₃	1380-1365	Деформ. Колебания
-CO-CH ₃	1360-1355	Деформ. Колебания
-COOCH ₃	1440-1435,1365-1356	А также пол. 1135, 1155,790-760
-CH ₂ CO, -CH ₂ , -SO ₂ -	1440-1400	

R-CO-O-O-CO-R	1815-1790	Перекиси
Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
Ar-CO-O-O-CO-Ar -COX (X-галог-) ν_{NH} - первичные -COX (X-галог-) ν_{NH} . Полосы 1530, 1260 $\nu_{\text{C-H}}$  -CONHR	1790 и 1770 1800, 1750-1700 1780-1750 3500 и 3400 3440, 1680, 1530, 1260	Перекиси Насыщ. Значение для $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{Cl}$ Ненасыщенный ν_{NH} - первичные ν_{NH} . Полосы 1530, 1260 $\nu_{\text{C-H}}$
 	1650 1705	ν C=O, 1-я амидная пол. Третичн. амида. +5- + 50 см ⁻¹ , завис от эл-отр. галогена
-C-NO ₂ -C-NO ₂ -C-NO ₂ -C-N=O -N-N=O -C=N-OH -C=N-OH -C=N-OH -CH ₂ -N ⁺	1550 и 1350 870 610 1600-1500 1500-1430 3650-3500 1685-1650 960-930 1440-1400	Валент колебания C-N Деформ колеб C-N-O Трет- Алиф нитрогруппа около 1550 Нитрозамины Оксим, ν CH, занчен. для св OH ν C=N ν N-J Соединению электроакцептр.

Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии М.: Высшая школа, 1981.- Ч. 2, С. 208-229.
2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Основание начала органической химии.- М.: Химия, 1974.- т. 2.
3. Конспекты лекций.
4. Методические разработки для самоподготовки студентов по теме: «Пятичленные гетероциклические соединения с одним, двумя гетероатомами».

ЗАНЯТИЕ № 3

ТЕМА: *Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом. Синтезы ацетанилида.*

Мотивация темы: Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом широко распространены в природе. Они входят в состав биологически активных соединений, некоторых аминокислот, участвующих в построении белков. В основе молекул хлорофилла и гемаглобина лежит система азотосодержащих пятичленных гетероциклов. Системные знания химии гетероциклических соединений являются основой фармацевтического анализа и информационной деятельности провизора.

Цель: Закрепить знание закономерностей химического поведения ароматических пятичленных гетероциклических соединений и их производных в диалектико-материалистической связи с электронным строением. Выработать умение и навыки работы с периодической литературой, проведения органических синтезов и идентификации полученных соединений.

Конкретные цели:	Исходный уровень
Уметь:	
1. Написать формулы и объяснить электронное строение пятичленных ароматических гетероциклов.	1. Формулировать понятие отрицательности по Полингу.
2. Объяснять особенности протекания реакции электрофильного замещения (Se).	2. Определять тип гибридизации электронных орбиталей C-атома.
3. Описывать механизм реакции (Se).	3. Давать определение ароматичности.
4. Объяснить амфотерность органических соединений.	4. Определять электронные эффекты заместителей.
5. Монтировать приборы и проводить органический синтез.	5. Определять кислотность и основность по Бренстеду-Лоури.
	6. Использовать технические приемы органического синтеза.

Структура занятия.

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний студентов – 15 мин.
3. Практическая часть: "Строение и химические свойства пятичленных гетероциклических соединения".

- 3.1. Обучение алгоритмам – 20 мин.
 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач – 20 мин.
 4. Контроль усвоения темы – 20 мин.
 5. Коррекция занятия – 2 мин.
 6. Лабораторная работа - 85 мин.
 7. Контроль выполнения эксперимента, анализ типичных ошибок студентов – 10 мин.
 7. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию – 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

	Учебное задание	Конкретизация задания
	Уметь	
1.	Пятичленные ароматические гетероциклические соединения с одним гетероатом	Напишите структурные формулы гетероциклов и дайте им эмпирические названия и заместительные названия по системе IUPAC
2.	Ароматичность фурана, пиррола, тиофена	Охарактеризуйте особенности ароматических свойств гетероциклов, связанные с природой гетероатомов.
3.	Реакции электрофильного замещения	Укажите ориентирующее действие гетероатома и напишите уравнения реакции сульфирования, нитрования, галогенирования фурана, тиофена, пиррола.
4.	Кислотно-основные свойства	Объясните неустойчивость фурана и пиррола в кислой среде (ацидофобность). Напишите уравнения реакции, характеризующие кислотность пиррола, бензпиррола.
5.	Ацидофобность фурана, пиррола.	Объясните поведение фурана, пиррола в кислой среде. Напишите схему протонирования фурана, пиррола.
6.	Лабораторная работа	
6.1	Синтез ацетамида	
6.2	Реакции Кармина (оп. 124)	

Дополнительная литература:

1. Робертс Дж., Кассерио Р. Основы органической химии – М.:Мир, 1977.- С. 531-574.
2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии- М.: Химия, 1974.-Ч. 2, с. 255-298.

3. Терней А. Современная органическая химия - М.: Мир,1981- С. 579-582, 633-634.

Обучающие задачи и эталон их решения

Задача №1.

Пятичленные гетероциклы с одним гетероциклом являются ароматическими системами. Сравните ароматичность фурана, тиофена, пиррола с бензолом. Укажите придаточные положение электрофильной атаки в пятичленных гетероциклах.

Общий подход:

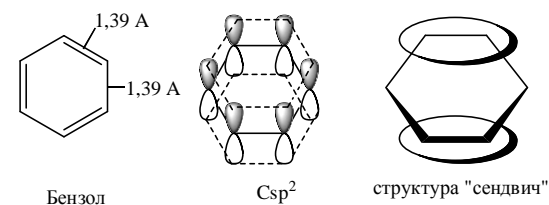
В ряду пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом наиболее изучены фуран, тиофен, пиррол.

Изучение фурана, тиофена, пиррола необходимо начать со сравнения с бензолом – модель ароматической молекулы.

Понятие ароматичности бензола подразумевает отличие бензола от олефинов, выражающееся в инертности бензола по отношению к окислителям, галогенам, галогеноводородам. Для бензола наиболее типичны реакции электрофильного замещения, приводящие к сохранению циклической π -сопряженной системы (SE).

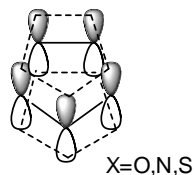
Объяснение этому факту мы находим в правиле Хюккеля, согласно которому молекулы, содержащие 6, 10, 14 ... т.е. + 2 р-электронов, вовлеченные в замкнутую цепь сопряжения, будут обладать повышенной термодинамической устойчивостью за счет делокализации π – электронов. Геометрия молекулы бензола особая и способствует её «ароматизации».

Копланарность цикла обеспечивает нужную ориентацию р-электронов (они перпендикулярны кольцу и параллельны друг другу). Это приводит к максимальному латеральному перекрыванию по всему циклу и образованию ароматического секстета – делокализованной π -системы, охватывающей всю молекулу. В результате образуется структура типа «сэндвич» с осью симметрии δ -порядка.



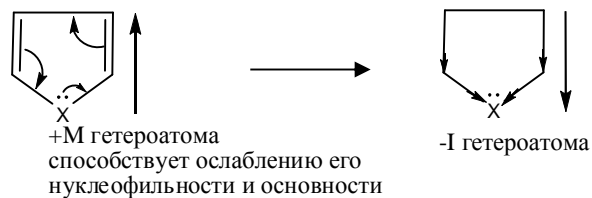
π -плотность экранирует С-атомы и доступна для атак электрофилов (бензола – π – донор в реакциях SE).

Фуран, тиофен, пиррол, содержащие цис-диеновый фрагмент, в общем не проявляют реакционной способности диенов (циклопентадиена – 1,3). Как и бензол, они ароматичны, что свидетельствует о наличии делокализованного Аг – секстета, как результат комбинации четырех р – электронов С – атомов и двух неподеленных р – электронов гетероатома.



Кольцо плоское: элементы находятся в состоянии sp^2 -гибридизации; π – МО заполнена $4n+2$ р – электронами; структура типа «сэндвич».

Распределение электронов в фуране, тиофене, пирроле обусловлено действием противоположно направленных эффектов:



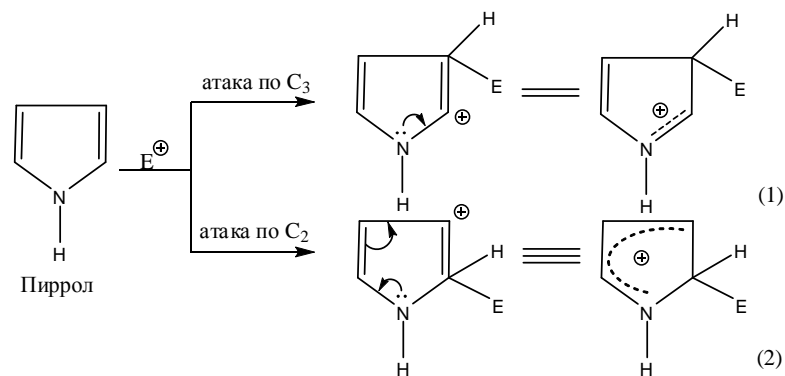
Это приводит к поляризации молекул и повышению реакционной способности, но в различной степени в зависимости от электронной структуры гетероатома, определяемой его положением в периодической системе.

$O > N > S$ – изменение электроотрицательности гетероатомов, увеличение ароматичности гетероциклов.

Наибольшая электроотрицательность кислорода выражается в высокой индуктивной поляризации молекулы и уменьшении мезомерии. По этой причине фуран наименее ароматичен.

К тому же, пятичленные гетероциклы считаются π – избыточными, т.к. ароматичный секстет ($\delta p\bar{e}$) принадлежит пяти элементам. Это вторая причина, по которой фуран, пиррол, тиофен проявляют большую реакционную способность, чем бензол, и сравнимы по активности с фенолом и анилином. Тиофен менее реакционно способен, чем пиррол и фуран, но более активен, чем бензол.

Электрофильное замещение в пирроле и тиофене происходит преимущественно при C_2 из-за большей стабильности катиона и сопутствующей стабилизации переходного состояния, ведущего к этому катиону.



Структуры (1) и (2) отличаются по степени делокализации заряда. Здесь уместно качественное применение формулы $E = \frac{hc}{\lambda}$, подразумевая под λ степень делокализации (знаменатель дроби), чем меньше энергия, тем стабильнее катион, тем предпочтительнее его образование.

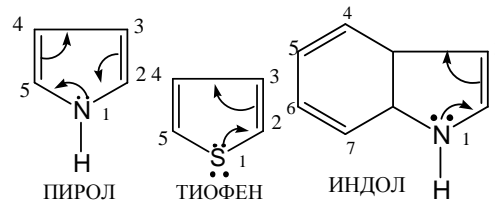
Вывод: Ароматичность в ряду пятичленных гетероциклов увеличивается от фурана до тиофена. Электронное замещение происходит преимущественно по второму положению пятичленного гетероцикла.

Задача №2.

При сульфировании пятичленных гетероциклических соединений используют олеум, серную кислоту, пиридинсульфотриоксид. Напишите уравнение реакции сульфирования пиррола, тиофена, индола, имидазола и обоснуйте выбор сульфорирующего агента.

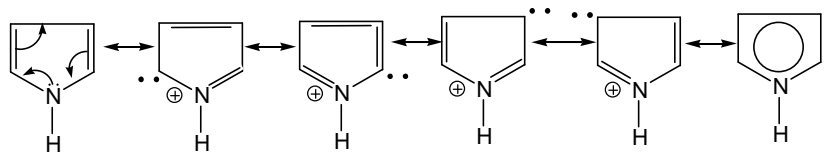
Общий подход:

Молекулы гетероциклических соединений пиррола, тиофена, индола, имидазола имеют плоское строение и содержат в замкнутой системе сопряжение $(4\pi+2)$ делокализованных p-электронов, что отвечает условиям ароматичности:



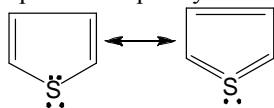
Все атомы, образующие ароматические гетероциклы, находятся в sp^2 -гибридизации. Ароматический π -секстет (в индоле 10π -электронов) образован за счет 4π -электронов углеродных атомов и неподеленной пары электронов серы или азота иминогруппы NH, что объясняет понижение нуклеофильности

этих гетероатомов. На пяти p-орбиталях пиррольного и тиофенового циклов делокализовано 6 π -электронов. Системы электроноизбыточны. Молекулы являются диполями, где электронодефицитным центром является гетероатом, а электроноизбыточными центрами – атомы углерода.

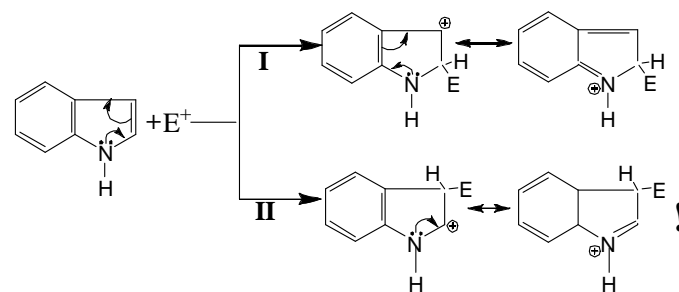


Приведенный способ изображения делокализации π -электронов углеродных атомов и пары p-электронов гетероатома хорошо объясняет повышенную активность к электрофильному замещению у атома углерода, ослабленную нуклеофильность гетероатома, усиленную кислотность водорода при гетероатоме. Азот иминогруппы в пирроле, индоле, имидазоле и сера в тиофене лишены основных свойств. Ароматический характер пиррольного цикла менее выражен, чем у тиофена.

Термодинамическая устойчивость тиофена может быть объяснена более высокой делокализацией электронов π -секстета вследствие участия d-орбиталей атома серы, способной расширять электронную оболочку до 10-ти электронов:



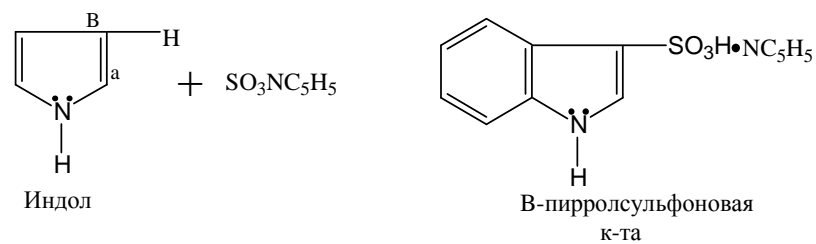
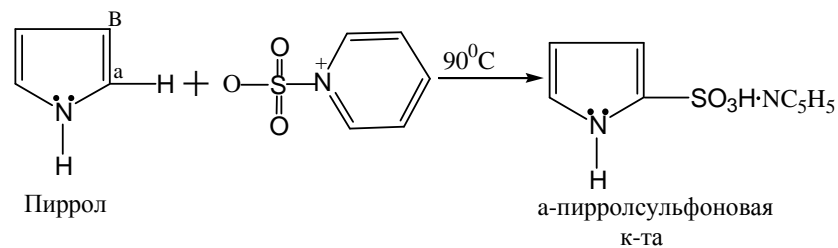
В отличие от тиофена, пиррол и индол под действием сильных кислот теряют ароматичность и полимеризуются. Более высокая электроотрицательность гетероатома обуславливает преимущественную атаку электрофила α -углеродных атомов в пятичленных гетероциклах одним гетероатомом. Индол является бициклической системой, в которой одна из электронных пар пиррольного цикла принадлежит одновременно и бензольному кольцу. При электрофильной атаке индола вероятность замещения у α - или β -углеродов определяется стабилизацией образующегося катиона:



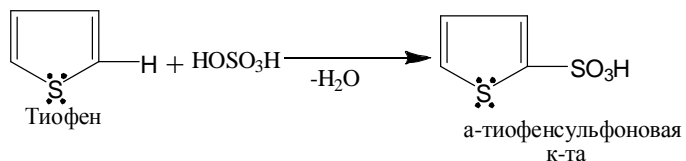
Из схемы видно, что стабилизация катиона не разрушает ароматический π -секстет бензольного кольца и является энергетически более выгодной. Поэтому реакция S_E в индоле проходит предпочтительно у C_β .

Решение:

Пиррол и индол являются ацидофобными. Реакция сульфирования проводится мягким электрофилом – пиридинсульфотриоксидом:



Тиофен более ароматичен, чем пиррол, и способен сульфироваться концентрированной серной кислотой на холоду по α -углероду.

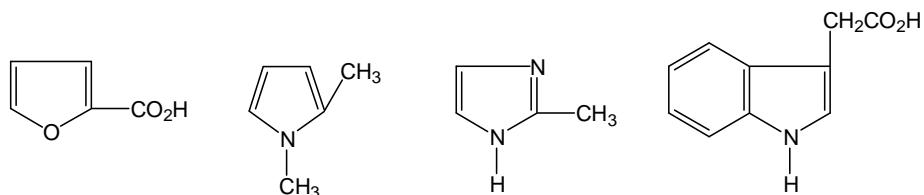


Вывод:

Выбор сульфировющего реагента обусловлен степенью делокализации электронной плотности в ароматическом гетероцикле (его термодинамической устойчивостью).

Задания для самостоятельного решения:

1. Назовите следующие гетероароматические соединения:



- Сравните основность пиррола и пирролидина. Дайте объяснение различию свойств.
- Укажите, в каком положении электрофильное замещение для следующих гетероциклов: фурфурол, индол, тиофен, объясните.

Литература для самоподготовки:

- Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1996г., с - 125 – 164.
- Общий практикум по органической химии: Учебное пособие для студентов вузов 3 – 4 уровней аккредитации В.П. Черных, С.И. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко. Под общей редакцией В.П. Черных. – Х.: Издательство НФаУ; Золотые страницы, 2002 г.С. 337 - 338.
- Степаненко Б.Н. Курс органической химии - М.: Высшая школа, 1981. Ч. 2, С. 205-229.
- Конспект лекций.
- Гинзбург О.Ф. Лабораторные работы по органической химии - М.: Высшая школа, 1974. - С. 131-132.

6. Рево А.Н., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии - М.: Высшая школа, 1980.

ЗАНЯТИЕ № 4

ТЕМА: *Гетероциклические пятичленные соединения с двумя гетероатомами. Синтез ацетилсалициловой кислоты.*

Мотивация темы: Функционально замещенные пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами, их гидрированные аналоги: незаменимые аминокислоты, биогенные амины, алкалоиды, чрезвычайно широко распространены в природе и играют важную роль в метаболизме животных и растительных организмов.

Глубокие знания в области структуры и химического потенциала пятичленных гетероциклов необходимы для формирования профессиональных навыков провизора, развития студенческого научного творчества.

Цель: Обобщить и закрепить знания основных принципов электронного строения и химии пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами и развить студенческое научное творчество при выполнении нетиповых заданий по синтезу функционально замещенных гетероциклов.

Конкретные цели:

Исходный уровень

Уметь:

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Интерпретировать сравнительную структурную и химическую характеристику модельного бензола и пятичленных гетероциклических соединений с двумя гетероциклами.2. Проводить анализ особенностей электронного строения гетероциклов при объяснении их химических свойств и ароматичности.3. Творчески применять знания структуры и химии гетероциклических соединений при решении нетиповых экспериментальных задач. | <ol style="list-style-type: none">1. Объяснять ароматичность бензола, его линейных и конденсированных гомологов, небензольных систем.2. Определять О-Н-, N-Н-, С-Н-кислотность как функцию структуры3. Объяснить изменение рКв оснований в зависимости от электронных и структурных факторов. |
|--|---|

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний студентов – 15 мин.
3. Практическая часть: "Строение и химические свойства пятичленных гетероциклических соединений":
 - 3.1. Обучение алгоритмам – 20 мин.
 - 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач – 20 мин.
4. Контроль усвоения темы – 20 мин.
5. Коррекция занятия – 3 мин.
6. Лабораторная работа - 85 мин.
7. Контроль выполнения эксперимента, анализ типичных ошибок студентов- 10 мин.

8. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию – 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами: пиразол, имидазол, оксазол, тиазол, бензимидазол. Номенклатура.	Напишите серию производных пиразола, имидазола, оксазола, тиазола, назовите их по системе IUPAC.
2.	Методы синтеза.	Напишите схемы синтезов указанных гетероциклов.
3.	Ароматичность гетероциклов.	Объясните и проиллюстрируйте примерами ароматичность гетероциклов. Определите ориентацию E ⁺ в реакциях S _e .
4.	Таутомерия пиразола, 3(5)-оксипиразола, имидазола.	Объясните таутомерные превращения (химическую неотличимость N-атомов) в ряду пиразол-имидазол. Напишите структурные формулы всех таутомерных форм.
5.	Кислотность пиразола, имидазола.	Сравните кислотность в ряду пиррол-пиразол-имидазол. Объясните изменение pK _a .
6.	Основность пиразола, имидазола, тиазола, оксазола.	Объясните устойчивость гетероциклов в кислых средах. Напишите формулы пиразолий хлорида, имидазолий хлорида.
7.	Синтез фармпрепаратов.	Напишите схему синтеза антипирина, амидопирина, норсульфазола. Проведите их функциональный анализ.
8.	Гидрирование гетероциклов.	Напишите схемы полугидрирования, исчерпывающего гидрирования. Назовите продукты гидрирования пиразола.
9.	Лабораторная работа.	Продолжение синтеза ацетилсалициловой кислоты, выделение, очистка и идентификация продуктов. Оформление протоколов. Продолжение нетиповых синтезов.

Вывод: В имидозоле атомы азота находятся в позиции, определяющей совпадающую ориентацию E+ в реакциях SE. Поскольку существуют две таутомерные формы для имидазола, то C λ может иметь два локанта 4 и 5. В пиразоле реакции SE протекают по 4 положению гетероцикла.

Задания для самостоятельного решения:

1. Напишите структурные формулы следующих соединений: а) 1,2-диазол; б) 1,3-тиазол; в) 1,2-оксазол; г) 2-амино-4-метилтиазол; д) 2,5-диэтилоксазол.
2. Укажите, какие из ниже перечисленных гетероциклических соединений обладают ароматичностью: а) пиразол; б) тиазол; в) пиразолидин; г) тиазолин; д) изооксазол. Определите тип гибридизации гетероатомов в молекулах.
3. Напишите схемы реакций, подтверждающие амфотерный характер пиразола и имидазола.
4. Напишите уравнения возможных реакций пиразола и имидазола со следующими реагентами: 1) HCl; 2) KOH; 3) CH₃I; 4) CH₃COCl; 5) конц. HNO₃, t°; 6) Br₂(H₂O); 7) H₂O₂. Назовите продукты.
5. Сравните кислотные и основные свойства имидазола и бензимидазола. Ответ поясните. Проведите схему таутомерных превращений имидазола.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1996г., с - 125 – 164.
2. Степаненко Б.Н. Курс неорганической химии - М.: Высшая школа, 1981. Ч. 2, С. 205 - 229
3. Общий практикум по органической химии: Учебное пособие для студентов вузов 3 – 4 уровней аккредитации В.П. Черных, С.И. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко Под общей редакцией В.П. Черных. - Х.: Издательство НФаУ; Золотые страницы, 2002 г. С. 339 - 344.
4. Гинзбург О.Ф. Лабораторный работы по органической химии - М.: Высшая школа, 1974. - С. 131 – 132.
5. Рево А.Н., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии, М.: Высшая школа, 1980.
6. Робертс Дж. , Кассерио Р. Основы органической химии – М.; Мир, 1977. - С. 531 – 574.
7. Несмеянова А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии – М.: Химия, 1974. Ч. 2. с. 255 – 298.
8. Терней А. Современная органическая химия - М.: Мир, 1981. - С. 576 – 582, 633

ЗАНЯТИЕ № 5

ТЕМА: Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза.

Мотивация темы: Функционально замещенные пятичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами, их гидрированные аналоги (хлорофилл, гемоглобин, незаменимые аминокислоты, биогенные амины, алкалоиды) чрезвычайно широко распространены в природе и играют важную роль в метаболизме животных и растительных организмов.

Глубокие знания в области структуры и химического потенциала пятичленных гетероциклов, тонкого органического синтеза на их основе необходимы для формирования профессиональных навыков провизора, развития студенческого научного творчества.

Цель: Обобщить и закрепить знания основных принципов электронного строения и химии пятичленных гетероциклов с одним и двумя гетероатомами и развить студенческое научное творчество при выполнении нетиповых заданий по синтезу функционально замещенных гетероциклов.

Конкретные цели:

1. Интерпретировать сравнительную структурную и химическую характеристику модельного бензола и пятичленных гетероциклических соединений.
2. Проводить анализ особенностей электронного строения гетероциклов при объяснении их диеноподобия, ацидофобности, кислотности, основности, ароматичности.
3. Творчески применять знания структуры и химии гетероциклических соединений при решении нетиповых экспериментальных задач.

Исходный уровень

4. Объяснять ароматичность бензола, его линейных и конденсированных гомологов, небензоидных систем.
5. Определять О-Н-, Н-Н-, С-Н-кислотность как функцию структуры.
6. Объяснить изменение $pK_{\text{в}}$ оснований в зависимости от электронных и структурных факторов.

Структура занятия:

1. Организационная часть.
2. Коллоквиум.
7. Коррекция занятия.
3. Лабораторная работа (выполнение синтезов, оформление протоколов).
4. Собеседование по материалу коллоквиума, решение ситуационных, проблемных задач, функциональный анализ фармпрепаратов, индивидуальная коррекция недостатков усвоения темы, анализ типичных ошибок студентов.
5. Подведение итогов учебно-целевых задач и выдача задания для самоподготовки (рефераты, нетиповые синтезы).

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

ЦП	Учебное задание	Конкретизация задания
1.1	Гетероциклические соединения с одним гетероатомом: пиррол, тиофен, фуран. Номенклатура.	Напишите пиррол, тиофен, фуран, их функционально замещенные производные. Назовите их по тривиальной номенклатуре и системе IUPAC.
1.2	Общие и специальные методы синтеза.	Дайте характеристику способам получения, напишите их схемы химических уравнений.
1.3	Ароматичность. Установление причинно-следственных отношений как метод диалектико-материалистического толкования явлений.	Объясните ароматичность фурана, тиофена, пиррола. Приведите примеры реакций S_e . Укажите на особенности реакции электрофильного замещения (эффект гетероатома, эффект заместителей). Назовите бронирующие, нитрирующие, сульфирующие агенты, используемые в реакциях S_e . Дайте иллюстрацию примерами.
1.4	Ацидофобность фурана, пиррола.	Объясните поведение фурана, пиррола в кислой среде. Напишите схему протонирования фурана, пиррола.
1.5	Кислотные свойства пиррола.	Объясните кислотность пиррола. Напишите схему получения его соли.
1.6	Диеноподобие.	Проведите структурное сравнение 1,3-бутадиена с фураном, тиофеном, пирролом. Объясните реакцию их гидрирования.
1.7	Функционально замещенные фуран, тиофен, их применение в медицине.	Проведите функциональный анализ фармпрепаратов ряда фуран-тиофен, дайте их фармакологическую характеристику (см. предыдущие методические указания).
1.8	Индол: а) структурный анализ; б) способы получения; в) химия индола; г) индольные алкалоиды (триптамин, серотонин), их физиологическая активность.	Перечислите способы получения, свойства индола, функционально замещенных индола. Напишите схемы их химических превращений.
1.9	Понятие о кубовом крашении.	Напишите схему получения белого, синего индиго.

ЦП	Учебное задание	Конкретизация задания
2.1	Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами: пиразол, имидазол, оксазол, тиазол, бензимидазол. Номенклатура.	Напишите серию производных пиразола, имидазола, оксазола, тиазола, назовите их по системе ИУРАС.
2.2	Методы синтеза.	Напишите схемы синтезов указанных гетероциклов.
2.3	Ароматичность гетероциклов.	Объясните и проиллюстрируйте примерами ароматичность гетероциклов. Определите ориентацию E ⁺ в реакциях S _e .
2.4	Таутомерия пиразола, 3(5) – оксипиразола, имидазола.	Объясните таутомерные превращения (химическую неотличимость N-атомов) в ряду пиразол-имидазол. Напишите структурные формулы всех таутомерных форм.
2.5	Кислотность пиразола, имидазола.	Сравните кислотность в ряду пиррол-пиразол-имидазол. Объясните изменение pK _a .
2.6	Основность пиразола, имидазола, тиазола, оксазола.	Объясните устойчивость гетероциклов в кислых средах. Напишите формулы пиразолий хлорида, имидазолий хлорида.
2.7	Синтез фармпрепаратов.	Напишите схему синтеза антипирина, амидопирина, норсульфазола. Проведите их функциональный анализ.
2.8	Гидрирование гетероциклов.	Напишите схемы полугидрирования, исчерпывающего гидрирования. Назовите продукты гидрирования пиразола.
2.9	Заслуги советских ученых в развитии гетероциклических соединений, направленном синтезе биоактивных веществ в гетероароматическом ряду.	
3.	Лабораторная работа.	Продолжение синтеза ацетанилида и ацетилсалициловой кислоты, выделение, очистка и идентификация продуктов. Оформление протоколов. Продолжение нетиповых синтезов.

ЗАНЯТИЕ № 6

Тема: Шестичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами. Нетиповые синтезы.

Мотивация темы: Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами входят в состав биологически важных природных и синтетических соединений, оказывающих выраженное влияние на живой организм и участвующих в метаболических процессах. Основное количество органических лекарственных препаратов относится к производным гетероциклов.

Цель: Сформировать знания студентов о структуре и химических свойствах шестичленных гетероциклических соединений с одним и двумя гетероатомами, расширить исследовательские навыки студентов обучением диалектической форме мышления при решении нетиповых задач функционального анализа фармпрепаратов.

Конкретные цели.	Исходный уровень знаний.
Уметь :	
1. Объяснять взаимосвязь особенностей электронного строения и химии шестичленных гетероциклов.	Объяснять понятие ароматичности бензоидных, небензоидных систем и пятичленных Гетероциклов.
2. Объяснять изменение ароматичности в ряду бензол-пиридин-пиримидин.	Давать классификацию механизмов реакций по типу реагентов.
3. Объяснить основность пиридина, диазинов, γ -пирона.	Определять ориентирующее влияние заместителей в реакциях электрофильного замещения функциональных производных бензола и пятичленных гетероциклов.
4. Проводить функциональный анализ биологически и фармакологически важных производных шестичленных гетероциклов.	
5. Применять полученные знания в решении задач.	

Структура занятия:

1.	Организационная часть	3
2.	Практическая часть: "Шестичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами": а) обучение алгоритмам "Особенности электронного строения и реакционной способности пиридина" б) обсуждение рефератов в) решение нетиповых задач	10 30 10
3.	Контроль усвоения темы	15
4.	Лабораторная работа	75
5.	Функциональный анализ фармпрепаратов	15
6.	Оформление протоколов и защита экспериментальных результатов	20
7.	Подведение итогов достижения учебно-целевых задач, выдача заданий для самоподготовки.	2

Вопросы для самостоятельной подготовки

Учебное задание	Конкретизация задания
1. Номенклатура шестичленных гетероциклов	Напишите и назовите по номенклатуре ЮПАК шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами: пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, оксазин, тиазин, пироны (α , γ).
2. Ароматичность азинов	Приведите электронное строение пиридина и сравните его с бензолом и пиримидином. Объясните ароматичность пиримидина и пиридина, сравните с бензолом.
3. Химические свойства пиридина и его производных	Покажите склонность пиридина к реакциям нуклеофильного замещения на примере его аминирования и гидроксирования пиридина и его производных. Укажите дезактивирующее влияние пиридинового атома азота в реакциях электрофильного замещения. Приведите примеры реакций S_E , напишите их схемы.
4. Способы получения шестичленных гетероциклов	Приведите известные вам способы получения пиридина и его производных.

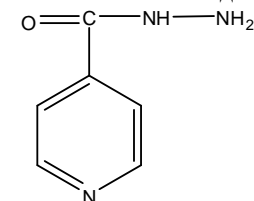
5. Основность азинов, диазинов, γ - пирона	Объясните склонность пиранов, пиридина и диазинов к образованию катионов. Напишите схемы реакций пиридина с HCl, SO ₃ , CH ₃ Cl. Изобразите строение пиридиниевых солей (пиримидиниевых, пироксониевых).
6. Участие пиридина и его производных в окислительно-восстановительных процессах	Приведите схемы реакций окисления пиридина и пиколинов, обоснуйте условия их проведения, назовите образующиеся продукты. Покажите взаимодействие алкилпиридиниевого катиона с гидрид-ионом как химическую основу восстановительного действия кофермента НАД.
7. Лактам-лактимная таутомерия	Объясните таутомерные переходы оксо- и гидроксиформ пиридонов. Напишите таутомерные формы барбитуровой кислоты и ее производных.
8. Функциональный анализ фармпрепаратов	Напишите схемы реакций получения барбитуровой кислоты, ее производных, витамина PP, фтивазида, тубазида и проведите их анализ по функциональным группам.

Темы рефератов к занятию :

1. Основность и реакционная способность шестичленных азотистых гетероциклов с двумя гетероатомами.
2. Лекарственные препараты производные пиридина.
3. Лекарственные препараты производные пиримидина.

Пример для функционального анализа

Приведите функциональный анализ изониазида:

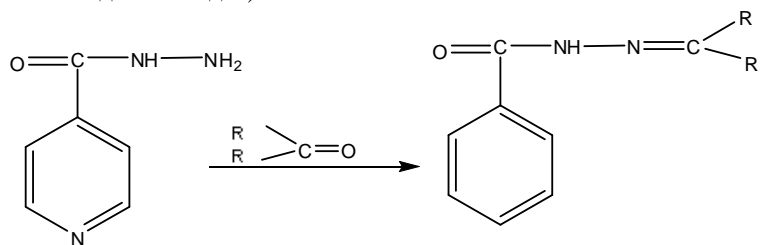


Изониазид является гидрозидом изоникотиновой кислоты, в своей структуре имеет гидразидную группу $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, гидразидий

(амидный) карбонил $\text{C}=\text{O}$, пиридиновый атом азота.

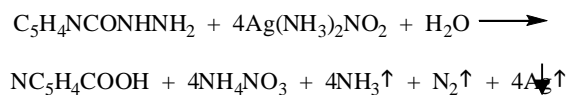
1. Доказательство гидразидной группы проводят следующими качественными реакциями:

а) Реакция с альдегидами и кетонами (эффект реакции – изменение цвета или выпадение осадка):



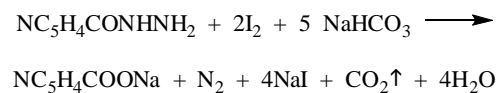
это типичная реакция нуклеофильного присоединения, в которой реагентом выступает сам изониазид.

б) Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра:



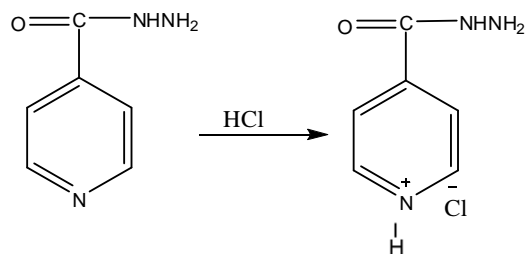
эффект реакции – выделение азота и аммиака (запах).

в) Реакция с раствором иода в присутствии гидрокарбоната натрия:

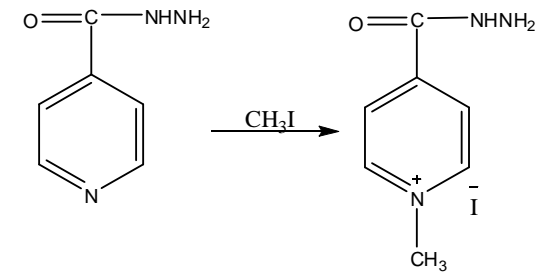


2. Доказательство наличия пиридинового атома азота:

а) реакция с HCl



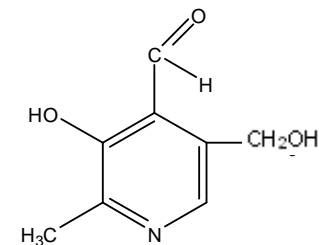
б) реакция с CH_3I



3. Наличие функциональных групп подтверждается также присутствием характеристических полос поглощения в ИК-спектре (см. табл.)

Задача для самоконтроля (тест)

Пиридоксаль - один из группы витаминов В₆, применяют при авитаминозах, гепатитах, кожных заболеваниях:



Ответьте на вопросы:

1. К каким классам органических соединений относится пиридоксаль (гетероцикл ароматический, гетероцикл неароматический, спирт, фенол, альдегид, кетон, амин)?
2. Какие новые функциональные группы образуются при взаимодействии пиридоксала с HCl и NaOH (хлорид алкильного типа, хлорид ароматического типа, соль амина, фенолят)?
3. Укажите реагенты, взаимодействующие с пиридоксалью по OH -группе только в боковой цепи или связанной с циклом (HCl , NaOH , FeCl_3 , CH_3COCl).
4. Укажите реакционные центры, взаимодействующие с:
а) $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$ б) CH_3COCl (кат. AlCl_3)
(атом азота, OH -группа в боковой цепи, OH -группа связанная с циклом, CH -связи цикла, CHO -группа).

5. Укажите тип взаимодействия пиридоксаля с:

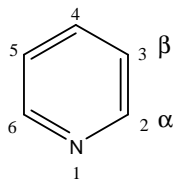
а) CH_3I , кат.

б) CH_3I без катализатора (SN, SE, AE)

Ответы обоснуйте, приведите химизм реакций.

Обучающая задача №1.

Приведите строение пиридина и сравните его с бензолом

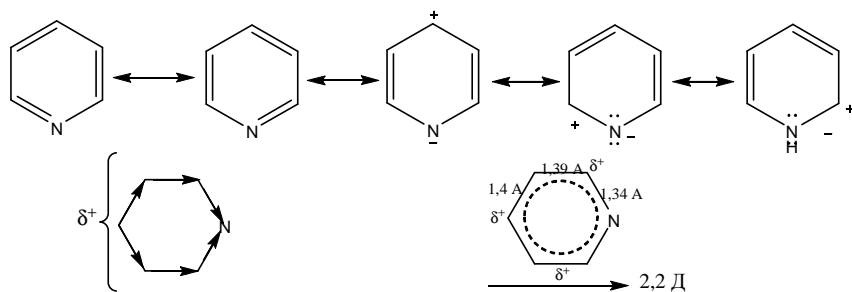


По строению пиридин аналогичен бензолу, только вместо одного из звеньев $-\text{CH}=\text{CH}-$ он содержит в кольце звено $-\text{N}=\text{C}-$. Пиридин отличается от бензола следующим:

а) в нем нарушена геометрическая правильность шестиугольника, т. к. связь $\text{C}-\text{N}$ короче связи $\text{C}-\text{C}$;

б) один из атомов водорода в плоскости кольца заменен неподеленной парой электронов, расположенной в той же плоскости на sp^2 -гибридизованной орбитали; эта пара электронов не участвует в ароматической стабилизации π -электронной системы и ответственна за основность пиридина;

в) пиридин обладает постоянным сильным дипольным моментом, обусловленным, с одной стороны, большей электроотрицательностью азота по сравнению с углеродом, с другой стороны, собственным дипольным моментом неподеленной парой атома азота.



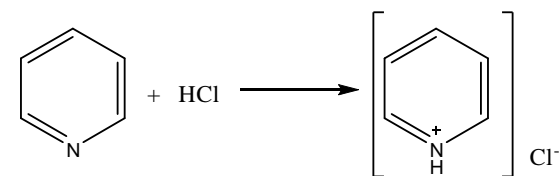
Более высокая электроотрицательность азота вызывает не только индуктивную поляризацию, главным образом, σ -связей молекулы, но также

служит причиной стабилизации поляризованных структур, содержащих отрицательно заряженный атом азота, что обеспечивает весьма значительный вклад в гибридную структуру. В целом, пиридин – это молекула по существу с эквивалентными связями, в которой оба эффекта, индуктивный и мезомерный, действуют в одном направлении, приводя к наведению диполя в 2,21 Д. Отрицательный конец этого диполя находится на азоте, а частично положительные заряды преимущественно локализируются на C₂-, C₄-, C₆- атомах. По наличию дипольного момента, перераспределению зарядов и, в конечном итоге, по выраженности некоторых химических свойств пиридин стоит ближе к нитробензолу, чем к бензолу.

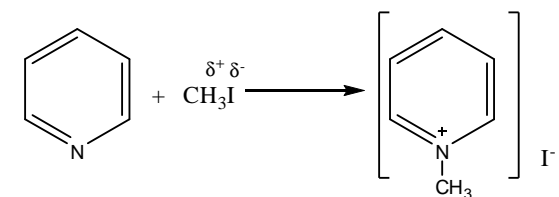
Обучающая задача № 2

Пиридиновый цикл входит в состав важнейшего кофермента НАД⁺. Какое химическое свойство пиридинового цикла определяет участие НАД⁺ в окислительно-восстановительных реакциях биологических систем? Приведите примеры лекарственных веществ, содержащих пиридиновый цикл.

Пиридин проявляет основные свойства за счет свободной пары электронов "пиридинового атома азота" и вступает в реакции с кислотами, образуя соли пиридиний - катиона:

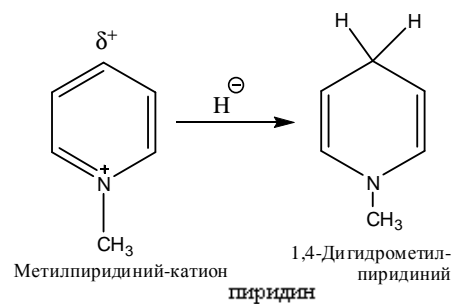


В реакциях с алкилгалогенидами пиридин выступает в роли нуклеофильного реагента. В результате образуются соли алкил-замещенного пиридиния:

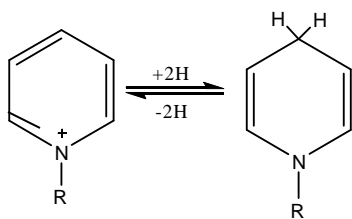


Гетероциклическое кольцо в алкилпиридиниевых солях еще более электронодефицитно вследствие большего стягивания электронной плотности к

положительно заряженному атому азота. Поэтому пиридиновое ядро будет легче, чем пиридин, вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами. Гидрид-ион является одним из сильных нуклеофилов :

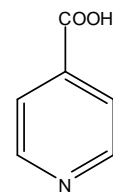
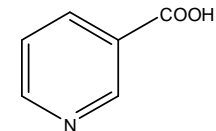


В результате этой реакции метилпиридиновый катион восстанавливается (принимает электронную пару гидрид-иона). При этом кольцо теряет ароматичность, т.е. происходит переход от термодинамически более устойчивого соединения к менее устойчивому. В результате обратной реакции происходит окисление. В обобщенном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

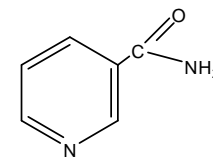


Пиридиновый цикл входит в состав многих лекарственных средств. Наиболее известными из них являются производные никотиновой и изоникотиновой кислот.

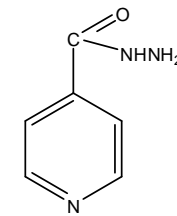
Никотиновая кислота
(3-пиридинкарбоновая кислота)



Изоникотиновая кислота
(4-пиридинкарбоновая)

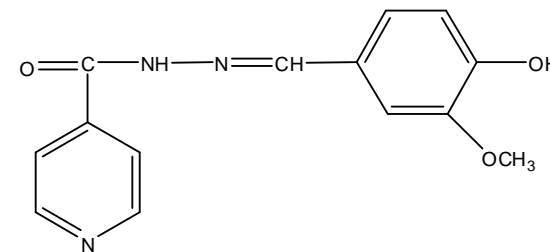


Амид никотиновой кислоты



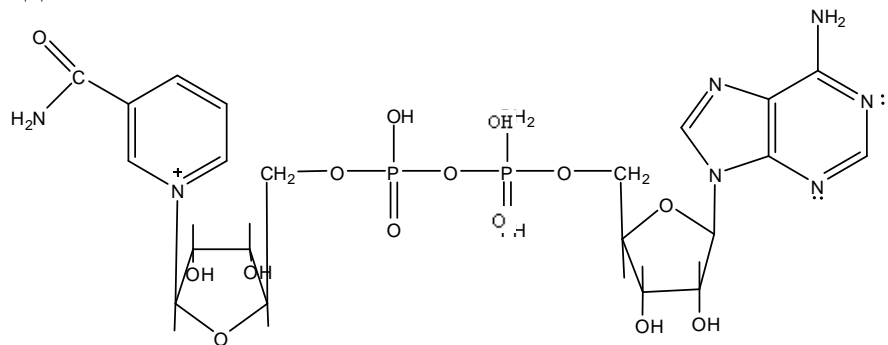
Гидразид изоникотиновой кислоты (Тубазид)

Высокой противотуберкулезной активностью обладают продукты конденсации тубазида с альдегидами, например с ванилином :



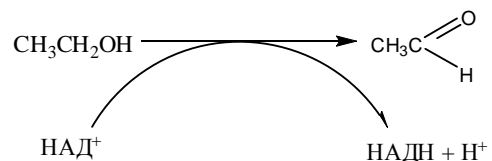
Фтивазид

Амид никотиновой кислоты (никотинамид) входит в состав кофермента НАД⁺:

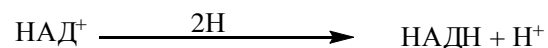


Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺)

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



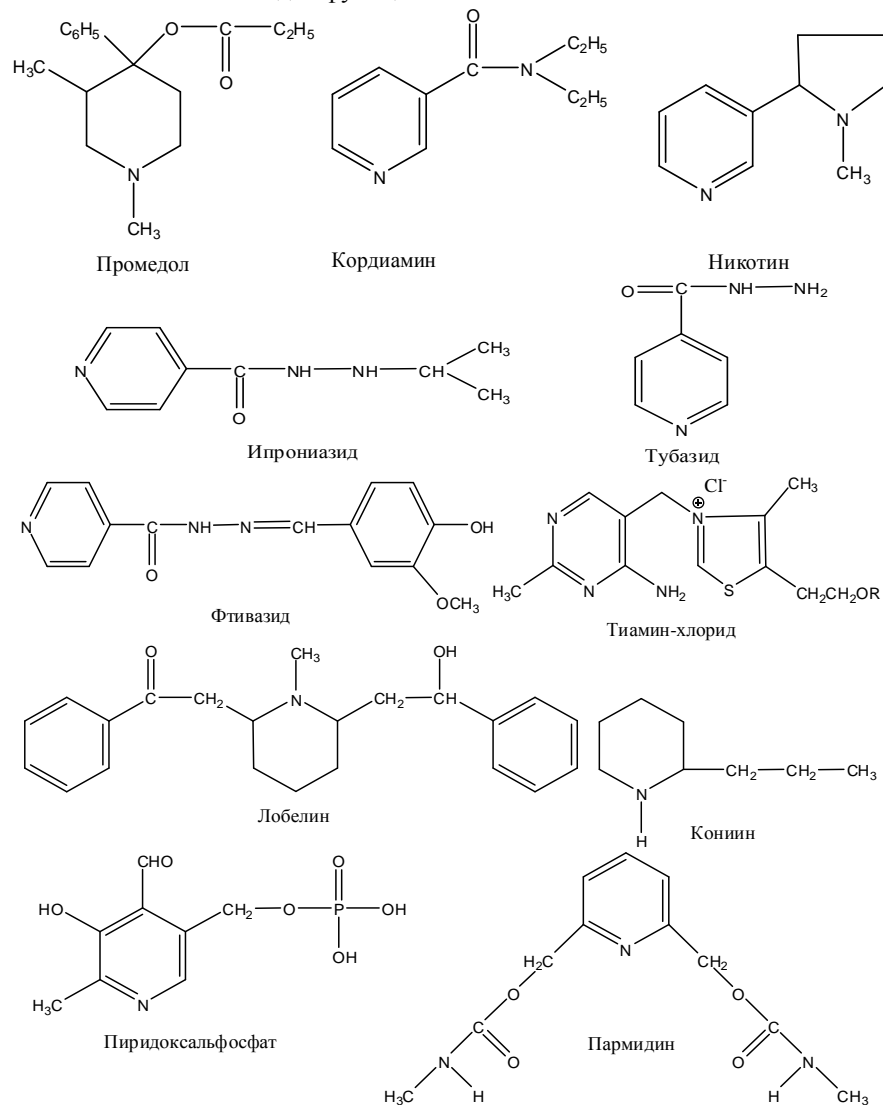
Потенциальная энергия уксусного альдегида ниже, чем у этилового спирта. Оба вещества связаны в единую биологическую систему с окислителем НАД⁺. Энергия, выделившаяся при окислении спирта, переходит к НАД⁺



Термодинамическая стабильность пиридинового кольца теряется в этом процессе и, как результат, потенциальная энергия НАДН становится выше, чем энергия НАД⁺. Таким образом, энергия, выделившаяся при окислении спирта, запасается и может быть в дальнейшем использована для проведения других биохимических реакций, необходимых для жизнедеятельности организма.

Заключение: Участие НАД⁺ в окислительно-восстановительных реакциях определяется способностью пиридинового катиона вступать в реакцию с гидрид-ионом вследствие понижения электронной плотности (электронодефицитности) гетероцикла.

ПРЕПАРАТЫ
для функционального анализа



Лабораторная работа

Проанализируйте методики синтеза предлагаемых гетероциклических соединений, объясните технологические детали синтеза, изучите схему прибора, объясните химизм процесса.

ЛИТЕРАТУРА

I. Обязательная

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3 – Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1997. - с. 8-13, 22-25, 63-108.
2. В.Н. Иванский "Химия гетероциклических соединений".- М.: ВШ, 1978. - с. 235 - 258. 252 - 256 (547 VI - 22).
3. Материалы лекций

II. Дополнительная

1. Дж. Джоуль, Г.Смит "Основы химии гетероциклических соединений". - М.: Мир, 1975.

ЗАНЯТИЕ №7

ТЕМА: Конденсированные гетероциклические соединения. Алкалоиды. Контрольная работа "Гетероциклические соединения".

Мотивация темы: Конденсированные системы гетероциклов, важнейшим из которых является пурин, следует считать структурной основой многих природных соединений. Производные пурина - аденин и гуанин - входят в состав нуклеиновых кислот - носителей генетической информации живых организмов.

Алкалоиды - это органические азотсодержащие соединения растительного происхождения, многие из которых нашли широкое применение в качестве лекарственных средств благодаря высокой биологической активности.

6. Проводить и интерпретировать качественные реакции на производные пурина.

Структура занятия:

1	Организационная часть	- 3 мин.
2	Практическая часть: "Конденсированные гетероциклические соединения" а) Электронная структура и реакционная способность пурина б) Функциональный анализ морфина в) Обсуждение рефератов	-20 мин.
3	Контрольная работа	-35 мин.
4	Коррекция занятия	- 2 мин.
5	Собеседование с целью коррекции конечного уровня знания студентов и оказания им индивидуальной консультативной помощи	-25 мин.
6	Решение задач и функциональный анализ фармпрепаратов	-15 мин.
7	Анализ типичных ошибок студентов	-5 мин.
8	Лабораторная работа	-60 мин.
9	Защита экспериментальных результатов и оформление протоколов	-10 мин.
10	Подведение итогов достижения учебно-целевых задач и выдача задания для самоподготовки.	- 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки

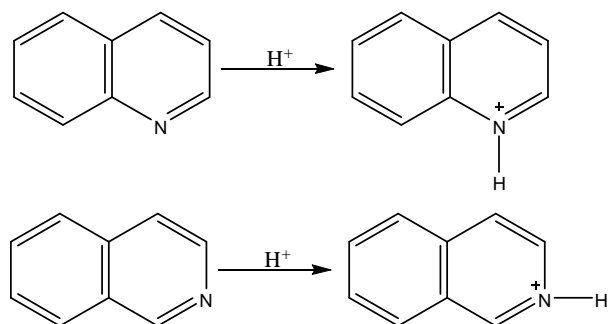
Учебное задание	Конкретизация задания
1. Номенклатура шестичленных гетероциклов	Напишите и назовите по номенклатуре ЮПАК шестичленные неконденсированные и конденсированные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами: пиридин, пиримидин, пиридазин, пироны, хинолин, изохинолин, акридин, пурин, птеридин, феназин, фентиазин, феноксагин.
2. Общие и специфические методы синтеза	Приведите способы получения пиридина, барбитуровой кислоты и ее производных (барбитураты), опишите их схемами реакций. Объясните синтез хинолина по Скраупу. Получите по Фишеру из мочевой кислоты аденин, ксантин, гипоксантин, гуанин. Приведите схемы реакций.
3. Ароматичность азинов и их конденсированных аналогов	Приведите электронное строение пиридина, хинолина, изохинолина, акридина и сравните их с бензолом, нафталином, антраценом соответственно. Объясните ароматичность пиридина, пиримидина. Укажите дезактивирующее влияние пиридинового атома азота в реакциях SE. Приведите схемы реакций SE и SN на пиридине, хинолине, изохинолине.
4. Лактим-лактаманная таутомерия	Рассмотрите явление лактим-лактаманной таутомерии как частный случай прототропной таутомерии. Объясните таутомерные переходы окси- и оксоформ пиридина и пиримидинов (урацил, тимин, цитозин). Напишите и объясните устойчивость таутомерных форм барбитуровой кислоты и ее производных. Напишите таутомерные формы известных оксипуринов - гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты. Иллюстрируйте их химические свойства схемами реакций.
5. Кислотно-основные свойства пурина	Объясните кислотно-основные свойства пурина, подтвердите их схемами реакций.

<p>6. Основность:</p> <p>а) γ-пиронов</p> <p>б) азинов (диазинов)</p> <p>в) хинолина, изохинолина акридина</p>	<p>Объясните склонность γ-пиронов и их конденсированных аналогов к образованию катионов. Напишите схему взаимодействия γ-пирона с HCl. Назовите продукты реакции.</p> <p>Напишите схемы реакций взаимодействия пиридина, диазинов (пиримидина, пиридазина, пиразина) с HCl, CH₃I, SO₃.</p> <p>Напишите протонирование хинолина, изохинолина, акридина. Сравните основность данных соединений с пиридином.</p>
<p>7. Конденсированные диазины</p>	<p>Напишите феназин, феноксазин, фентиазин. Предскажите их химические свойства.</p>
<p>8. Метилированные ксантины</p>	<p>Проведите функциональный анализ теобромин. Напишите формулу метилированных ксантинов (теофиллин, теобромин, кофеин). Охарактеризуйте их влияние на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, бронхи.</p>
<p>9. Алкалоиды</p>	<p>Охарактеризуйте понятие "алкалоиды". Проведите классификацию алкалоидов по строению. Приведите основные свойства алкалоидов и объясните их способность к солеобразованию.</p>
<p>10. Функциональный анализ алкалоидов препаратов группы пурина, птеридина, diaзепина</p>	<p>Проведите анализ по функциям следующих алкалоидов: никотин, хинин, кокаин, папаверин, морфин, кодеин, атропин, резерпин, лизергиновая кислота. Укажите их наиболее характерные химические свойства.</p> <p>а) Проведите функциональный анализ и дайте фармакологическую характеристику лекарственным препаратам - производным пурина (меркаптопурин, бутилмеркаптопурин).</p> <p>б) Проведите функциональный анализ рибофлавина (витамин B₂) и фолиевой кислоты. Укажите их значение для биохимических процессов.</p> <p>в) Проведите функциональный анализ феназепам. Приведите основные фармакологические характеристики diaзепинов.</p>

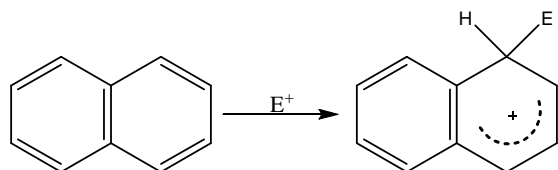
Обучающая задача

Объясните химические свойства хинолина и изохинолина в сравнительном аспекте с пиридином и нафталином.

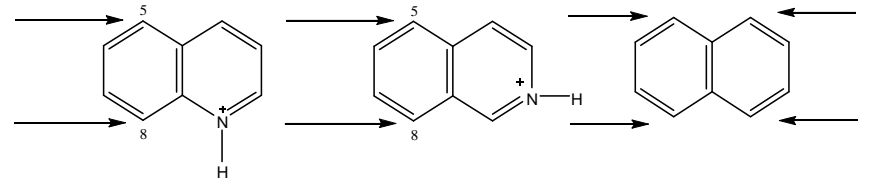
В сильноокислой среде хинолины и изохинолины вступают в прямые реакции SE только по атомам углерода бензольного кольца, так как образование катионов, т.е. появление формального положительного заряда на атоме азота, чрезвычайно затрудняет электрофильную атаку по гетероциклу:



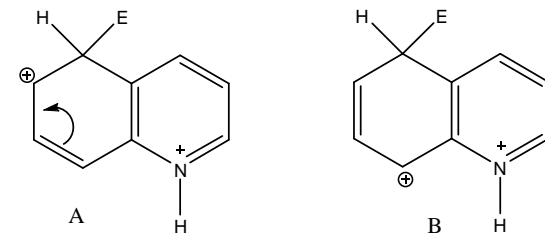
У хинолина и изохинолина электрофильное замещение идет гораздо более активно, чем у пиридина, но значительно медленнее, чем у нафталина. Фактически эти скорости сравнимы по скоростям таких же реакций с фенилтриметиламмонием. Более высокая реакционная способность нафталина в реакциях электрофильного замещения может быть понята с помощью рассуждений:



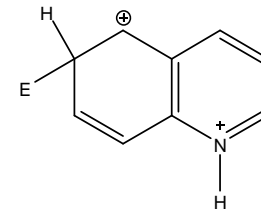
В промежуточном состоянии (δ -комплекс) у нафталина содержится неизменное бензольное кольцо, что способствует протеканию реакций по α -положению. Так же как и в нафталине и по тем же причинам замещение в хинолине и изохинолине идет по положениям, соседним с атомами углерода, общими для обоих колец.



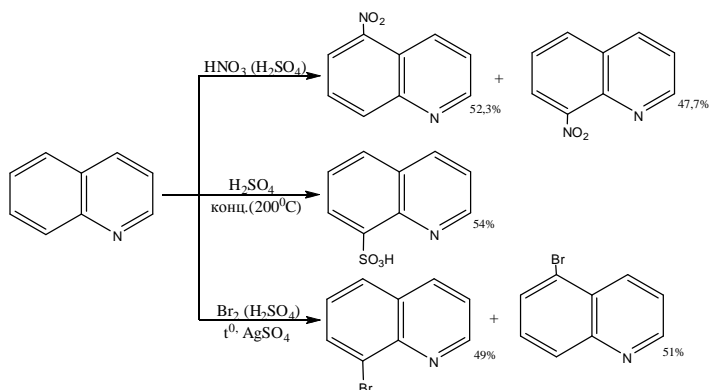
При замещении по положению 5 промежуточное соединение имеет две преимущественные канонические формы, сохраняющие пиридиновую систему:



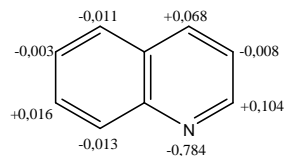
У формы А второй положительный заряд находится на C_6 -атоме, а у формы В- на C_8 -атоме. При замещении по положению 6 промежуточное соединение имеет только одну каноническую форму:



Нитрование, сульфирование и бромирование хинолина в сильно-кислой среде обычно проходит с образованием смеси изомерных соединений.



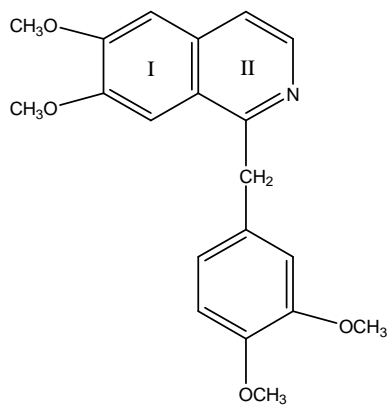
Направленность электрофильного замещения отчасти также подтверждается квантово-химическим расчетом (смотри молекулярную диаграмму хинолина):



Наивысшая электронная плотность отмечена на C₅ - и C₈ - атомах.

Задача для самоконтроля (тест)

Папаверин - спазмолитический препарат



1. Укажите в молекуле папаверина типы циклов I, II, III (Карбоцикл ароматический, карбоцикл неароматический, гетероцикл ароматический, гетероцикл неароматический).
2. Каковы электронные эффекты: а) атома азота; б) атомов кислорода? (I^+ , I^- , M^+ , M^-).
3. К каким классам органических соединений относится папаверин? (амин первичный, амин вторичный, амин третичный, простой эфир, сложный эфир).
4. Какие новые функциональные группы образуются при разрыве $>C-O-$ связей в молекуле папаверина с помощью HI (ОН-группа спирта, ОН-группа фенольного типа, иодид алкильного типа, иодид ароматического типа).
5. Какой из трех циклических фрагментов в молекуле папаверина наиболее реакционно способен к реакциям:
 - а) электрофильного замещения, нуклеофильного замещения (цикл I, цикл II, цикл III, не способны)?

Лабораторная работа

1. Окончание и оформление протоколов по нетиповым синтезам.
2. Продолжение синтеза и выделение бензойной кислоты, оформление протоколов по синтезу бензойной кислоты.
3. Растворимость мочевой кислоты и ее средней натриевой соли в воде (оп. 173)
4. Образование труднорастворимого урата аммония (оп.175)
5. Восстанавливающие свойства мочевой кислоты (оп. 176)
6. Открытие мочевой кислоты (мурексидная проба) (оп. 177)
7. В выводах по эксперименту опишите и обоснуйте значение проведенных исследований для медицины и фармации.

Темы рефератов к занятию:

1. Электронная структура и реакционная способность пурина и его производных.
2. Лекарственные препараты пуринового ряда.
3. Растительные алкалоиды как лекарственные средства.

ЛИТЕРАТУРА

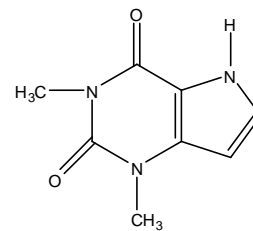
Обязательная:

1. Материалы лекций.
2. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1997 - с. 22-25, 63-124.
3. В.Н. Иванский. Химия гетероциклических соединений. М.: ВШ, 1978.- с.235-285, 292 - 358,
4. Руководство к лабораторным занятиям по органической химии. С. 280 – 281
5. А.Н. Несмеянов, Н.А. Несмеянов Основные начала органической химии.- 1974 г., т. II.
6. А.Я. Рево, В.В. Зеленкова Малый практикум по органической химии.- 1980. с. 173, 175 - 177

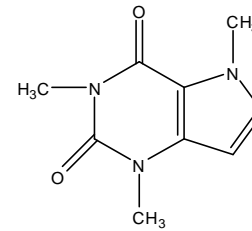
Дополнительная:

1. Дк. Джоуль, Г.Смит Основы химии гетероциклических соединений. М.: "Мир", 1975. - с.42-207.

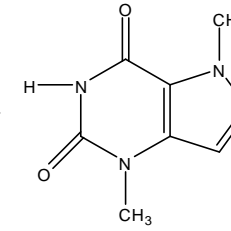
СОЕДИНЕНИЯ
для функционального анализа



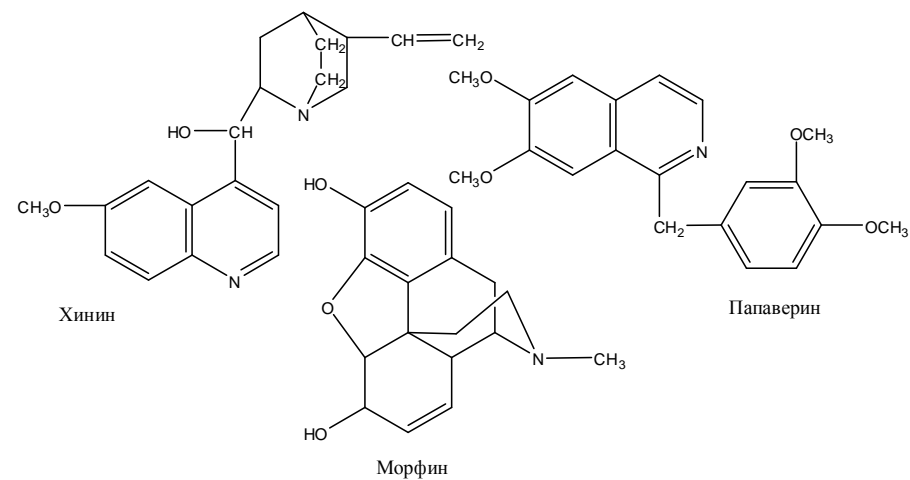
Теофиллин



Кофеин



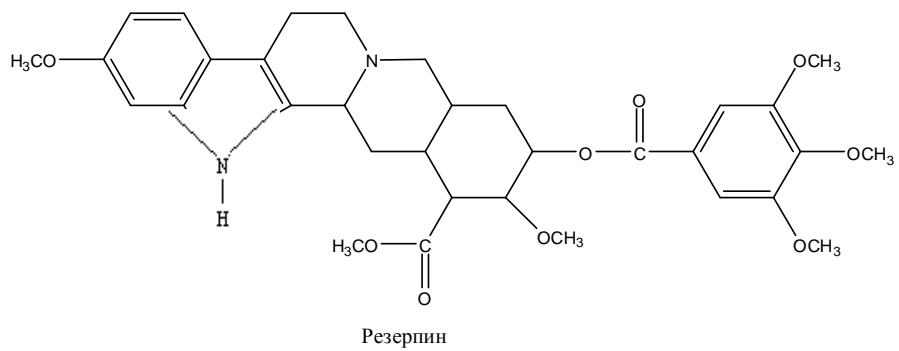
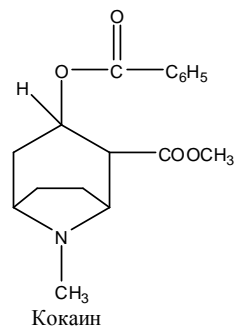
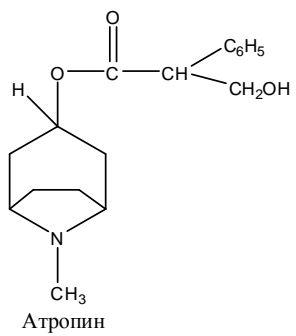
Теобромин



Хинин

Морфин

Папаверин



ЗАНЯТИЕ №8

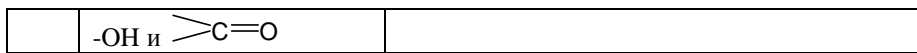
ТЕМА: *Моносахариды. Малый практикум. Продолжение синтеза бензойной кислоты.*

Мотивация темы: Углеводы широко распространены в природе и играют чрезвычайно важную роль в метаболизме растительных и животных организмов. Особое место занимают углеводы, выполняющие в организме резервные (депо энергии) и высоко специализированные функции (нуклеотиды - носители генетического кода; специфические полисахариды - антигены, обуславливающие иммунитет; гликопротеины - специфические групповые вещества крови и т.д.).

Фотосинтетический цикл, обеспечивающий синтез органических веществ на планете, является в основном превращением фосфата сахаров. Глубокие знания в области структуры и химии углеводов необходимы для приобретения профессиональных навыков и изучения соответствующих разделов фармакогнозии, биологической, фармацевтической химии, технологии лекарств.

Цель: Закрепить знание принципов стереохимического строения и химических свойств моносахаридов и умение проводить качественные реакции обнаружения важнейших моносахаридов.

	Конкретные цели:	Исходный уровень
Уметь:		
1	Графически изображать структурные и возможные стереоизомерные формы моноз	Характеризовать строение и химические свойства спиртового гидроксила, альдегидного и кетонного карбонила.
2	Применять знания особенностей строения и химии моноз при решении проблемных и ситуационных задач.	Описывать механизм реакций получения полуацеталей и ацеталей.
3	Проводить и интерпретировать реакции моносахаридов по двум реакционным центрам	Графически изображать конформации циклогексана.



4	Творчески применять знание структуры и химии моноз при установлении причинноследственной взаимосвязи наблюдаемых химических явлений.	Объяснять понятие таутомерии. Давать полную характеристику оптическим изомерам (D-, L-, d-, l- ряды)
---	--	---

Структура занятия:

1	Организационная часть	3 мин.
2	Практическая часть: "Цикло-, оксотаутомерия моносахаридов и их реакционная способность": а) решение ситуационных и проблемных задач б) моделирование моносахаридов (модели Бригглеба - Стюарта)	-30 мин. -30 мин.
3	Контроль усвоения темы	-15 мин.
4	Коррекция типичных ошибок	- 5 мин.
5	Лабораторная работа	-80 мин.
6	Контроль выполнения эксперимента	-12 мин.
7	Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию	- 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

Учебное задание	Конкретизация задания
1. Классификация и номенклатура моноз	Напишите формулы строения (ациклические формы) ксилозы, рибозы, арабинозы, глюкозы, галактозы, маннозы, фруктозы, сорбозы. Проведите классификацию на альдозы, кетозы, пентозы и гексозы.
2. Цикло-оксо- (кольчатоцепная) таутомерия моносахаридов	Напишите формулы и объясните строение α - и β - аномеров D-ряда глюкопиранозы, глюкофуранозы, галактопиранозы, фруктофуранозы, дезоксирибофуранозы (ф - лы Хеурзса). Укажите, конфигурация какого атома углерода определяет принадлежность к D-ряду. Объясните сущность кольчато-цепной таутомерии и явления мутаротации.

3. Конформация моноз.	Напишите α - Д - глюкопиранозу в форме "кресла".
4. Химические свойства моносахаридов.	Напишите схемы реакций α - Д - глюкопиранозы и α - Д - рибофуранозы со следующими реагентами и назовите продукты реакции: а) этиловым спиртом, б) избытком йодистого метила. Проведите гидролиз метил α - 2,3,4,6 –тетра–0-метил - Д-глюкопиранозида в кислой среде в) избытком уксусного ангидрида г) фосфорной кислотой.
5. Реакции окисления и восстановления.	Напишите схемы реакций получения глюконовой, глюкоаровой, глюкуроновой кислот из глюкозы. Объясните влияние природы окислителя на продукты реакции. Напишите формулы и назовите продукты восстановления ксилозы и глюкозы.
6. Аминосахара.	Напишите структурные формулы 2-дезоксид-2-аминоглюкозы (хитозамин) и 2-дезоксид-2-аминогалактозы (хондрозамин). Объясните биологическое значение моносахаридов и их аминоканалогов.

Лабораторная работа:

(Запишите в протокол условия опыта, наблюдения, уравнения реакций и выводы)

I. Качественные реакции.

1. Доказательство наличия гидроксильных групп в глюкозе (оп. № 70)
2. Восстановление гидроксида меди (II) глюкозой в присутствии щелочи (проба Троммера) (оп. № 71)
3. Открытие глюкозы со щелочным раствором глицерата меди (реактив Гайнеса) (оп. № 72)
4. Восстановление аммиачного раствора оксида серебра глюкозой (оп. № 73)
5. Реакция Селиванова на фруктозу (оп. № 74)
6. Образование фурфурола и конденсация его с анилином - качественная реакция на пентозы (оп. № 76)

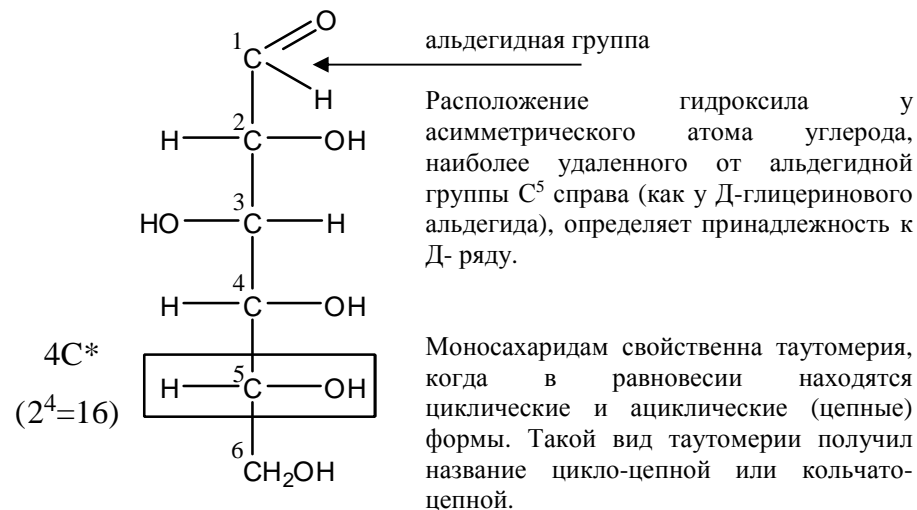
II. Синтез бензойной кислоты (продолжение): определить температуру плавления технического образца, провести очистку бензойной кислоты перекристаллизацией, высушить, взвесить и рассчитать практический выход в % от теоретического.

Обучающая задача

Глюкоза является наиболее распространенным моносахаридом, входящим в состав животных и растительных клеток; содержится в крови и тканевых жидкостях в виде изотонического раствора, способного поддерживать постоянное давление.

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:

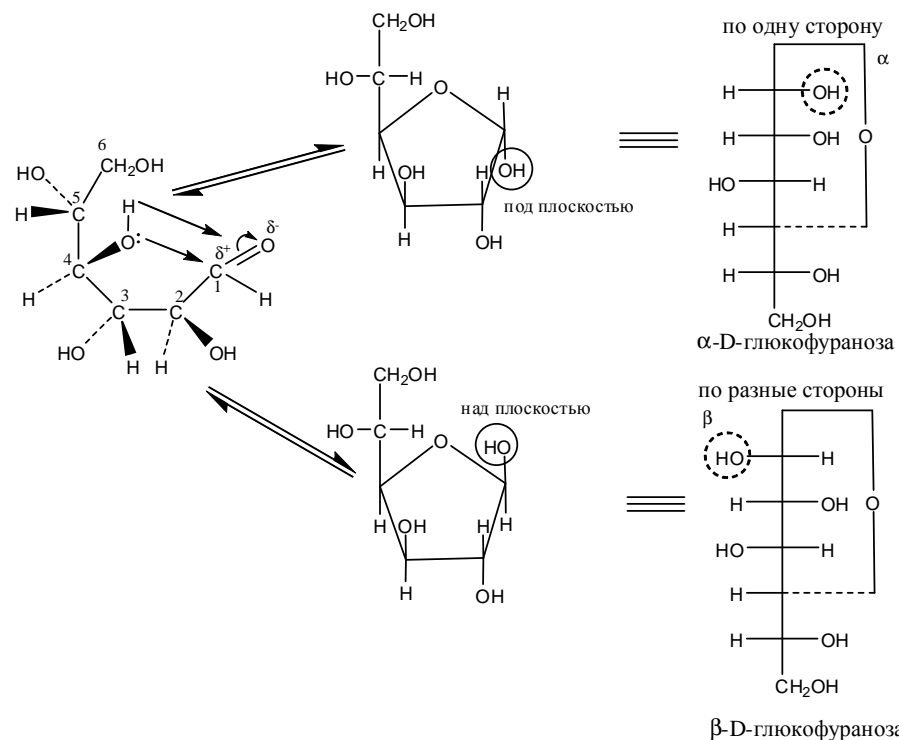


I. Этап. Шестиуглеродная цепь глюкозы имеет такое конформационное строение, в результате которого в пространстве первый атом сближается с пятым или четвертым. Это обуславливает замыкание цепи, т.е. возникновение цикла за счет взаимодействия сближенных в пространстве альдегидной (C₁) и гидроксильной (у C₄ или C₅) групп.

В результате реакции нуклеофильного взаимодействия гидроксильной группы (у C₄ или у C₅) с альдегидной получается циклический полуацеталь, т.к. реакция происходит внутри одной молекулы.

При образовании циклической формы атом 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 ("ана" (греч.) - верх).

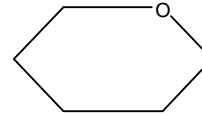
Вновь образовавшаяся при аномерном атоме углерода гидроксильная группа в отличие от остальных спиртовых групп называется полуацетальной или гликозидной.



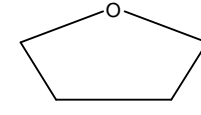
Реакция нуклеофильного присоединения гидроксильной группы у C_4 к альдегидной группе с образованием пятичленного (фуранозного) цикла.

Предпочтительным является образование шестичленных (пиранозных) циклов. В современной литературе более широко пользуются формулами Хеурзса наряду с формулами Колли-Толленса.

2 этап. Формула Хеурзса - это приближенное к пространственному изображение циклического сахара, в котором кольцо представлено в виде плоского многоугольника. Атом кислорода располагают в правом верхнем углу пиранозной или фуранозной формы.



пираноза

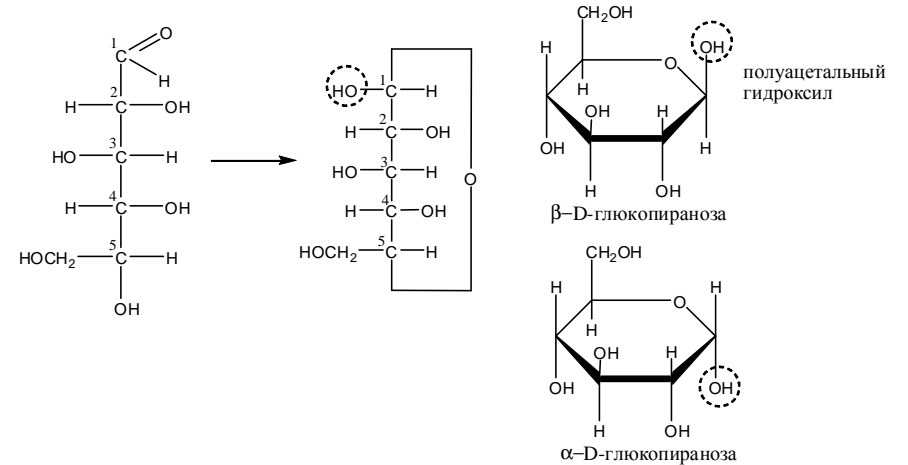


фураноза

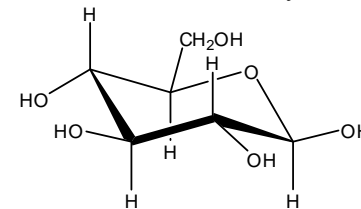
Для перехода от проекционных формул Фишера к формулам Хеурзса (на примере пиранозного цикла) необходимо:

1) произвести четное число перестановок заместителей у C_5 с таким условием, чтобы внизу оказалась HO - группа ;

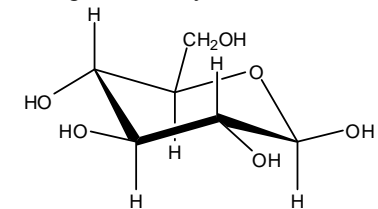
2) все заместители, расположенные в проекции Фишера справа от линии углеродной цепи в формулах Хеурзса располагаются под плоскостью, слева - над плоскостью.



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 эквиплентном положении (энергетически **положенный (энергетически более выгодная)**

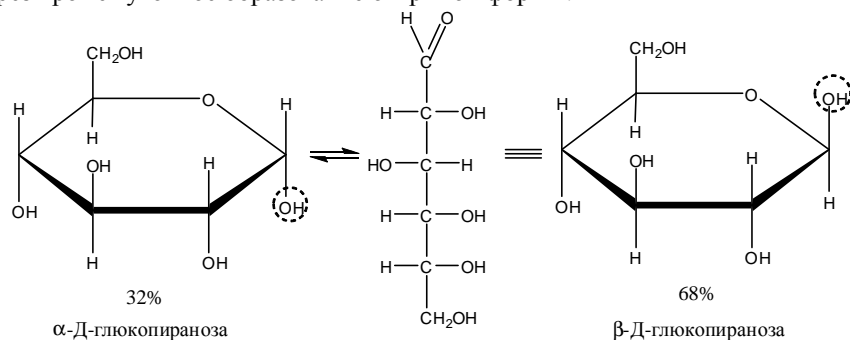


α-D-глюкопираноза - полуацетальный гидроксил расположен аксиально.

В равновесной системе таутомеров преобладает именно β - D - глюкопираноза.

Заключение: D - Глюкоза в кристаллическом (твердом) состоянии существует в циклической форме. После растворения ее в воде устанавливается равновесие между α - и β - аномерными формами глюкопиранозы и глюкофуранозы с явным преобладанием пиранозных форм, а среди последних - β формы.

Установление равновесия между циклическими аномерами происходит через промежуточное образование открытой формы:



Задания для самостоятельного решения:

1. Напишите формулу α - D -галактопиранозы (ф-ла Хеурорса). Укажите, конфигурация какого атома определяет принадлежность к D - или L - рядам?
2. Какая качественная реакция служит доказательством наличия нескольких гидроксильных групп в глюкозе?
3. Напишите схему реакции восстановления D - глюкозы, укажите реагент, назовите продукт реакции и объясните его значение для фармации.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. – X.: Основа, 1997 г.- с. 125 - 150.
2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии.-1974, т. I.
3. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии: (Учебное пособие для вузов), В.П. Черных, В.И. Гридасов, И.С. Гриценко; Под редакцией В.П. Черных, - X.: Высшая школа, издательство при ХГУ, 1989., с 292 – 294.
4. Рево А.Н., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии.- 1980, опыты № 70,71,72,73,74,76.
5. Конспект лекций.

ЗАНЯТИЕ №9

ТЕМА: Биозы и полисахариды. Малый практикум. Нетиповые синтезы.

МОТИВАЦИЯ ТЕМЫ: Биозы и полисахариды играют чрезвычайно важную роль в метаболизме растительных и животных организмов. Особое место занимают специфические полисахариды-антигены, обуславливающие иммунитет. Глубокое знание структуры, химии биоз и полисахаридов необходимы для приобретения профессиональных навыков в изучении соответствующих разделов фармакогнозии, фармацевтической и биологической химии.

ЦЕЛЬ: Обобщить и углубить знания принципов строения и химии важнейших моно-, ди-, гомо- и гетерополисахаридов во взаимосвязи с их биологическими функциями.

	Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:		
1	Классифицировать углеводы на: моно-, олиго- и полисахариды.	Давать характеристику оксо-цикло - таутомерным формам моноз.
2	Писать проекционные формулы Хеуорса моносахаридов. дисахаридов (мальтоза, целлобиоза, лактоза, сахароза), полисахаридов (крахмал, целлюлоза, глико-ген).	Объяснять восстанавливающие свойства альдогексоз.
3	Объяснить оптическую активность углеводов.	Графически изображать конформации альдоз.
4	Проводить и интерпретировать химические реакции моно-, би-, полиоз.	Интерпретировать особенности стереоизомерии моноз и их химические превращения
5	Творчески применять знания, структуры и химии углеводов при решении проблемных задач.	

Структура занятия:

1	Организационная часть	- 3 мин.
2	Практическая часть: "Строение и свойства олиго- и полисахаридов. Решение ситуационных и проблемных задач	-52 мин.
3	Лабораторная работа	-65 мин.
4	Контроль выполнения эксперимента	-15 мин.
5	Контроль усвоения темы	-25 мин.
6	Коррекция типичных ошибок студентов	-12 мин.
7	Подведение итогов достижения учебно-целевых задач и выдача задания к следующему занятию	- 8 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Номенклатура и строение дисахаридов	<p>Сформулируйте принципы строения и номенклатуры дисахаридов. Приведите строение и дайте систематические названия целлобиозы, лактозы, сахарозы, мальтозы.</p> <p>Из двух молекул β - Д -глюкопиранозы образуйте дисахариды со связями (1 -- 4)-, (1--6)- и (1--1); назовите их и укажите, какие из них восстанавливающие и какие - невосстанавливающие.</p>
2. Химические свойства	<p>Сформулируйте принципы строения восстанавливающих и невосстанавливающих дисахаридов. Напишите реакцию мальтозы с оксидом серебра.</p> <p>Напишите реакцию гидролиза сахарозы, мальтозы, продукт полного метилирования целлобиозы. Какой из продуктов гидролиза обладает восстанавливающими свойствами? Почему сахарозу называют инвертным сахаром?</p>
3. Полисахариды (полиозы). Номенклатура, строение	<p>Какие полисахариды называются гомополисахаридами? Охарактеризуйте гликозидную связь между мономерными звеньями амилозы, амилопектина, целлобиозы, гликогена, декстрина.</p>

<p>4. Химические свойства: Гидролиз полисахаридов Взаимодействие свободных гидроксильных групп клетчатки с азотной кислотой, уксусным ангидридом сероуглеродом.</p>	<p>Напишите схему гидролиза целлюлозы, крахмала.</p> <p>Напишите схемы получения нитратов, ацетатов, ксантогената целлюлозы. Объясните их народнохозяйственное значение. Приведите схему синтеза карбоксиметил- и диэтиламиноэтилцеллюлозы. Укажите на их применение в фармации.</p>
<p>5. Гетерополисахариды.</p>	<p>Какие полисахариды называют гетерополисахаридами? Назовите составные части мукополисахаридов (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат) и тип связи между ними.</p>

Лабораторная работа:

1. Отсутствие восстанавливающей способности сахарозы (оп.159).
2. Доказательство гидролиза сахарозы (оп. 158)
3. Наличие восстанавливающей способности у лактозы (оп. 158).
4. Кислотный гидролиз крахмала (оп. 161).
5. Изучите методику синтеза 2-метилбензимидазола, проведите анализ химизма процесса, заготовьте протокол по стандартной схеме.

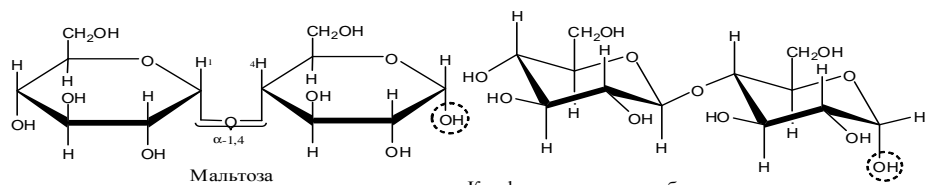
Обучающие задачи и эталоны их решения

Обучающая задача №1

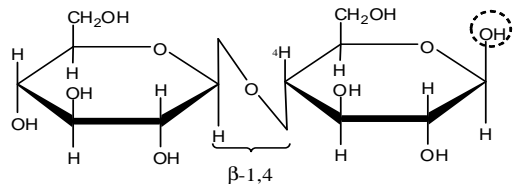
Используя в качестве мономерной единицы D-глюкозу, предложите возможные пути образования полимерных молекул, исходя из того, что наиболее широко встречаются в биополимерах: 1,4; 1,6-; 1,3 –гликозидные связи.

Решение:

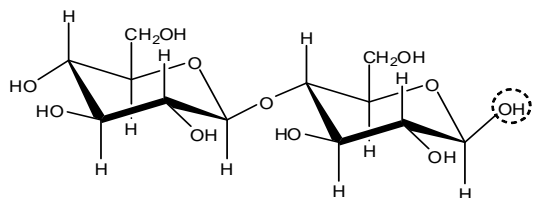
Гомополисахариды - полимеры, молекулы которых состоят из большого числа одинаковых моносахаридных остатков. При построении димерного (дисахаридного) фрагмента с использованием 1,4-гликозидной связи возможны два варианта его образования, т.к. молекула глюкозы существует в α - и β -аномерных формах.



Конформационное изображение
0- α -D-глюкопиранозил-(1,4)- α -D-глюкопираноза
мальтозы

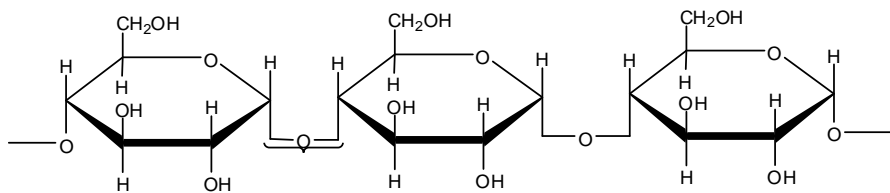


(0- β -D-глюкопиранозил-(1,4)- β -D-глюкопираноза)



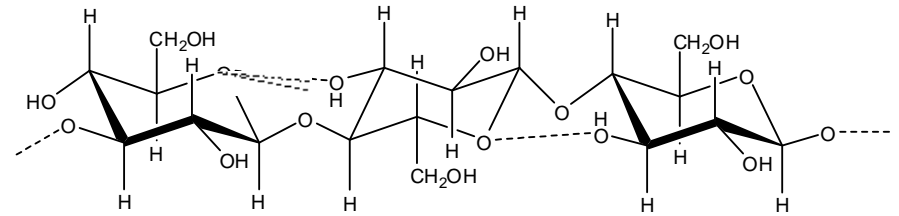
Конформационное изображение целлюлозы
(0- β -D-глюкопиранозил-(1,4)- β -D-глюкопираноза)

Кольцо моносахарида, изображенное в левой части, 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 или 1-4 означает, что C₁ "первого" кольца и C₄ "второго" связаны друг с другом. Поскольку кольца связаны через атом кислорода, перед названием стоит символ "O". Обозначения " α " и " β " определяют аномерные формы моносахаридов. Дальнейшее наращивание цепи в случае мальтозы приведет к образованию неразветвленной цепи, в которой каждый остаток α -глюкозы присоединен к C₄ следующей субъединицы α -гликозидной связью, т.е. к образованию амилозы:

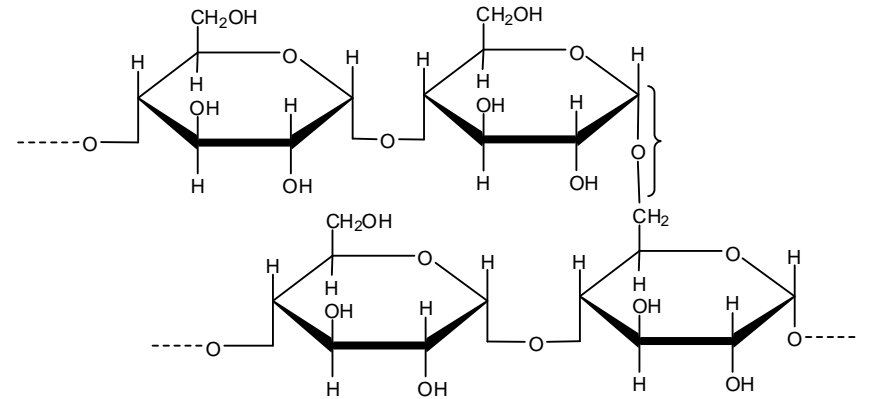


α -1-4-гликозидная связь

Конформационное строение макромолекулы целлюлозы обуславливает ее линейную структуру, стабилизированную внутри- и межцепочными водородными связями.



Амилоза и целлюлоза, являясь полигликозидами, гидролизуются по 1,4-гликозидным связям с образованием дисахаридов (мальтозы и целлобиозы соответственно), и, в конечном итоге, - глюкозы. Гидролиз осуществляется в кислой среде. Наряду с образованием линейных цепей возможно образование полисахаридов с разветвленной структурой. В полисахариде амилопектина от основной цепи, образованной α -1,4-гликозидными связями (амилоза), осуществляется отщепление боковых цепей за счет α -1,6-гликозидных связей.



Амилопектины

Амилопектин входит в состав крахмала (80%). Гликоген или животный крахмал напоминает амилопектин, однако в гликогене степень разветвления значительно выше.

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



Обучающая задача №2

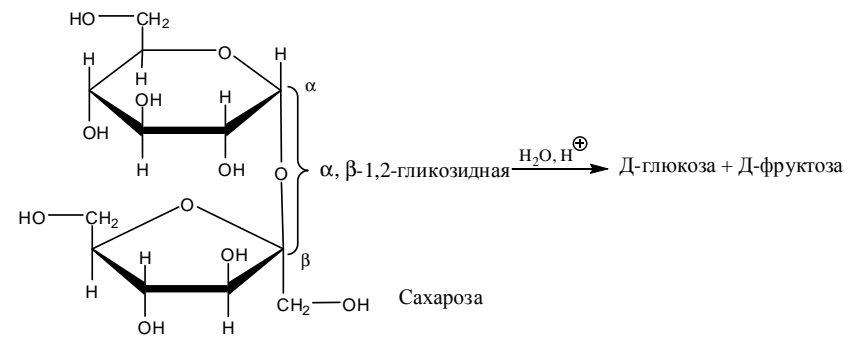
Определите структуру сахарозы с помощью химических методов.

Решение

Общий подход. Установление строения олигосахаридов требует решения следующих задач:

- 1) определить мономерный состав олигосахаридов;
- 2) определить число мономерных звеньев;
- 3) установить последовательность расположения моносахаридных звеньев;
- 4) определить положение гликозидных связей между мономерными остатками;
- 5) определить размеры оксидных циклов моноз;
- 6) установить конфигурацию гликозидных связей.

Этап I. Для определения мономерного состава проводится кислотный гидролиз биозы и идентификация образовавшихся моноз (часто применяются методы хроматографии). При гидролитическом расщеплении разбавленной кислотой сахарозы образуются Д-глюкоза и Д-фруктоза в соотношении 1:1

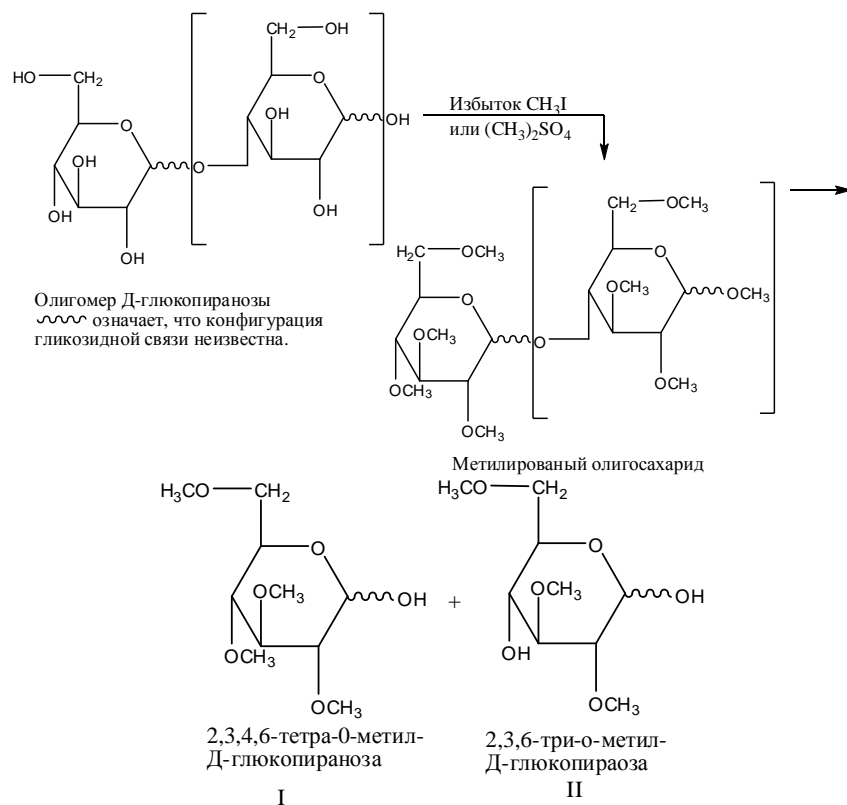


Систематическое название сахарозы - 0- α -D-глюкопиранозил-(1-2)- β -D-фруктофуранозид

Чтобы установить один или оба полуацетальных гидроксильных включены в гликозидные связи, сахарозу испытывают реактивом Толленса (аммиачный раствор оксида серебра). Реакция "серебряного" зеркала отрицательна; сахароза - невосстанавливающий дисахарид. Следовательно, сшивание двух моноз при образовании сахарозы происходит за счет двух полуацетальных гидроксильных.

Этап II. Для определения конфигурации гликозидной связи биоз осуществляют их ферментативный гидролиз 0 - гликозидгидролазами – ферментами, стереоспецифически расщепляющими гликозидные связи. Ферментный препарат эмульсин специфически гидролизует β -гликозидные связи; мальтаза расщепляет α - гликозидные связи.

Этап III. Для восстанавливающих сахаров необходимо определить место связи того моносахаридного остатка, который связан не через аномальное положение. Это достигается с помощью полного метилирования и гидролиза дисахарида с последующей идентификацией частично метилированных моносахаридов:



Полученные из гидролизата продукты (I и II) можно идентифицировать путем сравнения с эталонами частично метилированных моносахаридов хроматографическим методом. Для решения этих же структурных задач применимы и физико-химические методы, наиболее надежным из которых считается масс-спектрометрия.

Заключение: Сахароза является невосстанавливающим сахаром, что однозначно указывает на наличие гликозидной связи между C_1 (глюкоза) и C_2 (фруктоза). При установлении структуры сахарозы решение сложной экспериментальной задачи полного метилирования биозы с последующей идентификацией частично метилированных продуктов гидролиза исключается. Систематическое название сахарозы α -D-глюкопиранозил-(1-2)- β -D-фруктофуранозид.

Задачи для самоконтроля:

1. Напишите структурную формулу молочного сахара (лактозы). Дайте систематическое название. Покажите явление оксо-цикло-таутомерии.
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?

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3 Гетероциклические и природные соединения – Х.: Основа, 1996. с.151 - 164.
2. Общий практикум по органической химии: Учебное пособие для студентов вузов 3-4 уровней аккредитации. /В.П. Черных, С.И. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко/. Под общей редакцией В.П. Черных.- Издательство НФАУ «Золотые страницы», 2002. - С. 389 - 393
3. А.Я.Рево. Практикум по органической химии. – 1971, опыт №71,72,73,74.
4. А.Я.Рево, В.В.Зеленкова. Малый практикум по органической химии. - 1960. опыты № 78,79,80,83.

ЗАНЯТИЕ №10

ТЕМА: Углеводы. Контрольная работа №2. Продолжение синтеза.

Мотивация темы: Углеводы широко распространены в природе и играют чрезвычайно важную роль в метаболизме растительных и животных организмов. Особое место занимают углеводы, выполняющие в организме резервные (депо энергии) и высокоспециализированные функции (нуклеозиды - носители генетического кода; специфические полисахариды - антигены, обуславливающие иммунитет; гликопротеины - специфические групповые вещества крови и т.д.). Фотосинтетический цикл, обеспечивающий синтез органических веществ на планете, является в основном превращением фосфата сахаров. Глубокие знания в области структуры и химии углеводов необходимы для приобретения профессиональных навыков в изучении соответствующих разделов фармакогнозии, биологической, фармацевтической химии, технологии лекарств.

Цель Закрепить и углубить знания принципов стереохимического строения, химических свойств углеводов во взаимосвязи с их биологическими функциями. Уметь проводить качественные реакции обнаружения углеводов и продуктов их метаболизма в биологических жидкостях. Сформировать знание принципов строения и основных химических превращений важнейших полисахаридов, участвующих в процессах жизнедеятельности.

	Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:		
1	Классифицировать углеводы.	Характеризовать химические свойства спиртового гидросила, альдегидного и кетонного карбонила
2	Писать проекционные формулы Хеуорза моносахаридов, дисахаридов, поли- и гетерополисахариды.	Объяснять оксо – цикло - таутомерию моноз.
3	Объяснять оптическую активность углеводов.	Графически изображать конформации альдоз.
4	Творчески применять знания структуры и химии углеводов при решении проблемных задач.	Интерпретировать особенности стереоизомерии моноз.

Структура занятия:

1	Организационная часть	- 2 мин.
2	Практическая часть: "Строение и свойства олиго- и полисахаридов. Решение ситуационных и проблемных задач»	-20 мин. -30 мин.
3	Контрольная работа «Углеводы»	-50 мин.
4	Собеседование, индивидуальная коррекция знаний и консультации	-35 мин.
5	Анализ типичных ошибок студентов	-23 мин.
6	Контроль выполнения эксперимента	-12 мин.
7	Подведение итогов достижения учебно-целевых задач и выдача задания к следующему занятию	- 8 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

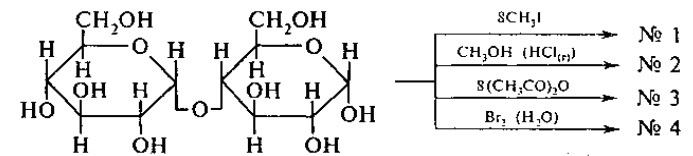
Учебное задание	Конкретизация цели
I. Монозы	
1. Номенклатура и особенности строения	Напишите структурные формулы (формулы Хеуорзса) Д-глюкозы, Д-галактозы, Д-рибозы, Д-дезоксирибозы, 2-Д-глюкозамина, Д-фруктозы. Объясните явление цикло-оксотаутомерии на этих примерах. Приведите, используя формулы Хеуорзса, строение α - и β - аномеров Д-глюкопиранозы, б-фосфата Д- глюкопиранозы, Д- галактуроновой кислоты.
2. Конформации моносахаридов	Объясните конформационное строение β - и Д- глюкопиранозы, α - Д -глюкопиранозы, α - Д -маннопиранозы
3. Эпимеризация моноз	Напишите и назовите моносахариды, образующиеся в результате эпимеризации Д-глюкозы в слабых щелочных растворах.
4. Стереизомерия моноз	Объясните оптическую активность глюкозы и явление мутаротации. Как производится классификация пентоз (гексоз) на Д - и L- стереохимические ряды?

5. Химические свойства	Приведите качественные реакции на альдозы и кетозы на примере глюкозы, фруктозы. Напишите схемы следующих реакций: - получения глюконовой, глюкаровой, глюкуроновой кислот из глюкозы, укажите реагенты; - взаимодействия α -D-глюкопиранозы с этиловым спиртом в кислой среде; с избытком CH_3I , уксусного ангидрида, фосфорной кислотой. Назовите продукты реакции.
II. Биозы	
1. Номенклатура и строение	Сформулируйте принципы строения и номенклатуры дисахаридов. Приведите строение и дайте систематические названия целлобиозы, лактозы, сахарозы, мальтозы. Из двух молекул α -D-глюкопиранозы образуйте дисахариды со связями (1—4)-, (1--6)- и (1--1); назовите их и укажите, какие из них восстанавливающие и какие - невосстанавливающие.
2. Химические свойства	Сформулируйте принципы строения восстанавливающих и невосстанавливающих дисахаридов. Напишите реакцию мальтозы с оксидом серебра. Напишите реакцию гидролиза сахарозы, мальтозы, продукт полного метилирования целлобиозы. Какие из продуктов гидролиза обладают восстанавливающими свойствами? Почему сахарозу называют инвертным сахаром?
3. Полисахариды (полиозы)	Какие полисахариды называются гомополисахаридами? Охарактеризуйте гликозидную связь между мономерными звеньями амилозы, амилопектина, целлобиозы, гликогена, декстрина.

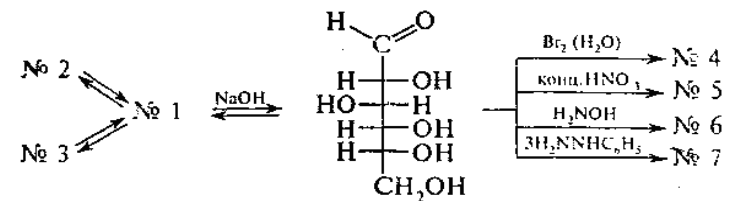
III. Номенклатура, строение	
1. Химические свойства: Гидролиз полисахаридов Взаимодействие свободных гидроксильных групп клетчатки с азотной кислотой, уксусным ангидридом, сероуглеродом.	Напишите схему гидролиза целлюлозы, крахмала. Напишите схемы получения нитратов, ацетатов, ксантогената целлюлозы. Объясните их народнохозяйственное значение. Приведите схему синтеза карбоксиметил- и диэтиламиноэтилцеллюлозы. Укажите на их применение в фармацевтике.
2. Гетерополисахариды.	Какие полисахариды называются гетерополисахаридами? Назовите составные части мукополисахаридов (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат) и типы связи между ними.

Задачи для самоконтроля:

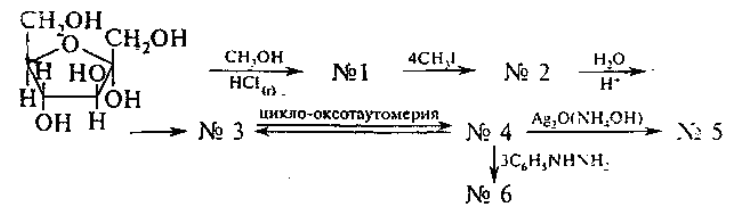
1. Осуществите схемы химических превращений и назовите их продукты:



2.



3.



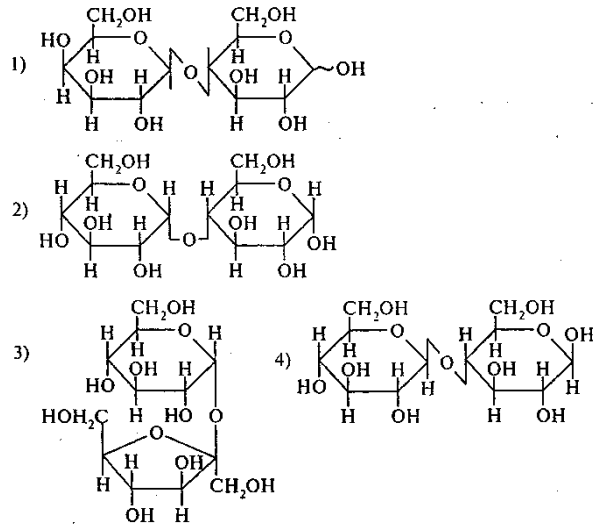
4. D-глюкоза \longrightarrow D-сорбит \longrightarrow L-сорбоза

→ 2-кето-L-гулоновая кислота → аскорбиновая кислота

Задания для самостоятельного решения:

1. Напишите структурные формулы следующих соединений:
1) α -D-глюкопираноза; 2) β -D-глюкофураноза; 3) α -D-фруктопираноза;
4) β -D-галактопираноза; 5) этил- α -D-глюкопиранозид
6) метил- β -D-фруктофуранозид.
2. Дайте определение понятиям: «углеводы», «моносахариды» «альдозы», «кетозы», «альдопентозы» и «кетогексозы». Приведите примеры соединений и назовите их. Напишите схемы получения альдогексозы из гексита и адьдопектозы.
3. Сколько хиральных центров содержат молекулы глюкозы и фруктозы в открытой и циклической формах? Обозначьте их. Рассчитайте, сколько пространственных изомеров могут иметь данные соединения.
4. Какое явление называют мутаротацией? Приведите схемы цикло-оксотаутомерных превращений следующих соединений: 1) D-глюкозы; 2) D-фруктозы; 3) D-галактозы; 4) D-рибозы. Назовите таутомерные формы.
5. Приведите формулы фуранозных и пиранозных форм D-маннозы. Укажите аномерный атом углерода. Какие соединения называют аномерами? Почему альдогексозы не взаимодействуют с натрия гидросульфитом и фуксинсернистой кислотой? Напишите схемы качественных реакций, доказывающих принадлежность D-маннозы к альдозам.
6. Напишите схемы реакций, с помощью которых можно доказать, что D-глюкоза является полиоксиальдегидом, D-фруктоза - полиоксикетоном. Приведите схемы реакций, доказывающих наличие в молекуле D-глюкозы и D-фруктозы: 1) полуацетального гидроксила; 2) пяти спиртовых гидроксильных групп; 3) альдегидной и кетонной группы.
7. Напишите схемы окисления D-глюкозы в нейтральной, кислой и щелочной средах. Назовите продукты. Что такое эпимеризация и какие соединения называют эпимерами? На примере D-маннозы приведите карбонильно-ендиольную таутомерию. Являются ли D-фруктоза и D-глюкоза эпимерами? Ответ поясните.

8. Напишите структурные формулы следующих соединений:
 1) α -мальтоза; 2) метил- α -D-лактозид; 3) целлобиновая кислота;
 4) фрагменты амилозы, амилопектина и целлюлозы.
 Назовите приведённые соединения по систематической номенклатуре:



9. Дайте определение понятиям: «олигосахариды», «восстанавливающие дисахариды», «восстанавливающие дисахариды», «гомополисахариды», «гетерополисахариды». Приведите примеры. Объясните, способны ли свежеприготовленные растворы мальтозы, целлобиозы, лактозы и сахарозы к мутаротации. Напишите возможные таутомерные превращения.
10. Приведите схемы качественных реакций, подтверждающих восстанавливающую способность мальтозы. Можно ли с помощью этих реакций отличить лактозу от сахарозы? Ответ поясните.
11. Почему D-глюкоза в отличие от сахарозы дает положительную пробу Троммера? Напишите соответствующее уравнение реакции.
12. Напишите схемы реакций лактозы со следующими реагентами:
 1) $[H]$; 2) $[Ag(NH_3)_2]OH$; 3) HCN ; 4) H_2NOH ; 5) изб. $C_6H_5NHNH_2$; 6) CH_3OH ($HCl(r)$); 7) изб. CH_3I ; 8) изб. $(CH_3CO)_2O$. Назовите продукты.
 Можно ли отличить с помощью пробы Троммера: 1) сахарозу от продуктов ее гидролиза; 2) лактозу от продуктов ее гидролиза; 3) лактозу от сахарозы? Напишите соответствующие уравнения реакций.
13. Напишите схему превращения сахарозы в инвертный сахар. Как называют это явление и в чем его суть?

Из каких моносахаридных звеньев построены макромолекулы амилозы, амилопектина, целлюлозы и гликогена? Изобразите фрагменты молекул и укажите тип гликозидной связи. Что представляют собой декстраны, инулин и пектиновые вещества?

14. К какому типу полисахаридов относятся хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота, гепарин и растительные камеди?

На примере амилозы, амилопектина и целлюлозы охарактеризуйте влияние пространственного строения цепи на свойства соединений.

15. Приведите схемы полного гидролиза крахмала и целлюлозы. Назовите продукты.
16. Напишите схемы получения: 1) моно- и динитратов целлюлозы; 2) триацетилцеллюлозы.
17. Объясните, что происходит при взаимодействии крахмала с йодом.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. Х.: Основа, 1996.-с. 125 - 164.
2. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. 1981, ч I - с. 383 – 393, 407 – 417, 420 – 425.
3. Конспект лекций
4. Общий практикум по органической химии: Учебное пособие для студентов вузов 3-4 уровней аккредитации. /В.П. Черных, С.И. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко/. Под общей редакцией В.П. Черных.- Издательство НФАУ «Золотые страницы», 2002. - С. 376 – 393
5. Руководство к лабораторным и семинарным занятиям по органической химии: Учебно-методическое пособие для вузов /В.П. Черных, С.И. Гриценко, В.И. Гридасов/ Под общей редакцией В.П. Черных. Х.: Вища школа., Издательство при ХГУ, 1989.- с. – 289 – 305.

ЗАНЯТИЕ № 11

ТЕМА: α - Аминокислоты, пептиды, белки.

Мотивация темы: α - Аминокислоты как структурные единицы биополимеров - белков занимают выдающееся место в химии жизни, т.к. сама "жизнь - есть способ существования белковых тел ...". Белки служат питательными веществами, регулируют обмен веществ, способствуют поглощению кислорода, играют важную роль в функционировании нервной системы, являются механической основой мышечного сокращения и главным опорным материалом живых организмов, участвуют в передаче генетической информации и т.д. Кроме того, аминокислоты имеют и самостоятельное значение как эффективные лекарственные средства (аминалон, ДОФА, метионин, сарколизин и др.). Глубокое изучение особенностей строения и химии α -аминокислот обеспечит усвоение биологической функции белков на молекулярном уровне и способность успешно решать задачи фарманализа.

Цель: Сформировать знания строения и свойств важнейших α -аминокислот и химических основ структурной организации белков для дальнейшего изучения биологических функций белков на молекулярном уровне.

	Конкретные цели.	Исходный уровень знаний
Уметь:		
1	С позиции законов диалектического материализма объяснять строение аминокислот и пептидов.	Определять кислотность и основность органических соединений; прогнозировать их силу в зависимости от структурных факторов.
2	Проводить и интерпретировать важнейшие характерные реакции аминокислот как бифункциональных соединений.	Давать характеристику внутри- и межмолекулярным водородным связям на примерах карбоновых кислот, спиртов, фенолов, аминов.
3	Давать сравнительную характеристику химического поведения α -аминокислот.	Объяснять особенности строения и химии -COOH, -NH ₂ - групп.
4	Характеризовать первичную и вторичную структуру пептидов и белков.	

Структура занятия :

1	Организационная часть	- 2 мин.
2	Практическая часть: "Особенности строения и химических свойств α - аминокислот". а) решение ситуационных и проблемных задач	- 30 мин - 20 мин.
3	Контроль усвоения темы	- 15 мин.
4	Коррекция типичных ошибок	- 15 мин.
5	Лабораторная работа	-80 мин.
6	Контроль выполнения лабораторной работы	- 15 мин.
7	Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания для самоподготовки.	- 3 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

Учебное задание	Конкретизация задания
1. Номенклатура α -аминокислот (АК) и стереоизомерия.	Напишите проекционные формулы аминокислот: глицин, аланин, валин, лейцин, лизин, аспарагиновая, глутаминовая кислота, серин, цистеин, фенилаланин, тирозин, пролин, триптофан, гистидин. Обозначьте асимметрические атомы углерода.
2. Классификация аминокислот	Проведите классификацию вышеназванных кислот: а) по числу $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ - групп; б) на жирные, ароматические, гетероциклические.
3. Строение α - аминокислот как бифункциональных соединений.	Объясните биполярный характер α -аминокислот, их способность к образованию хелатных соединений на примере α - аланина.

4. Химические свойства.	<p>Напишите схемы реакций взаимодействия α - аланина, валина, глицина, лизина с:</p> <p>а) разбавленным раствором NaOH при комнатной температуре;</p> <p>б) хлороводородной (соляной) кислотой;</p> <p>в) формальдегидом, азотистой кислотой;</p> <p>г) метанолом в условиях кислотного катализа (этерификация АК);</p> <p>д) уксусным ангидридом, бензилоксикарбонил-хлоридом (N-ацилирование АК).</p> <p>Какие продукты получают при дезаминировании <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> тирозина, гистидина?</p>
5. Строение пептидов и белков	<p>Напишите строение трипептидов с последовательностью:</p> <p>глицин - валин - лейцин;</p> <p>аланин - лизин - серин.</p> <p>Напишите этапы синтеза дипептида Ала - Цис (аланин - цистеин) с использованием операций "активации" и "защиты". Объясните понятия "первичная", "вторичная" структура белков.</p>

Лабораторная работа:

1. Завершить синтез 2-метилбензилимидазола: перекристаллизировать технический продукт, определить температуру плавления, оформить и защитить протоколы.
2. Провести характерные реакции α -аминокислот капельным методом по "закрытым" методическим указаниям, написать уравнения реакций, указать на их практическое применение. Оформить протокол.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача №1

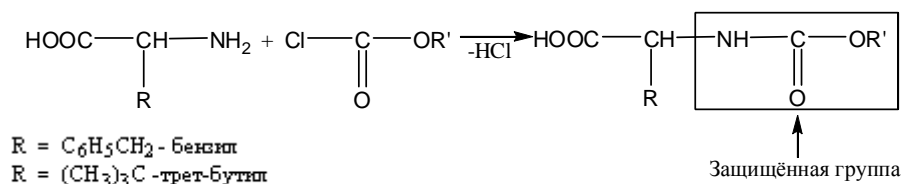
В биосинтезе белка имеются стадии защиты α -аминогрупп аминокислоты с помощью кофермента ацетил - КоА и активации карбоксильной группы путем получения смешанного ангидрида с коферментом АТФ. Какие химические реакции, используемые в классическом синтезе пептидов, служат аналогами этих стадий? Используйте их на примере синтеза дипептида глицин – лейцин.

Общий подход: Для осуществления синтеза пептида с заданной последовательностью α -аминокислот одной из операций является защита аминогруппы. С помощью реакции ацилирования в аминогруппу вводят электроноакцепторный заместитель, что приводит к снижению активности

аминогруппы. Поскольку наилучшими ацилирующими реагентами являются ангидриды и хлорангидриды кислот, то они и применяются для защиты.

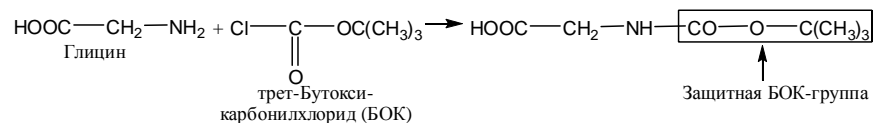
По окончании синтеза защиту снимают. Если защиту проводить ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, то снятие защиты методом гидролиза в кислой среде может затронуть в синтезируемом пептиде пептидные связи. Поэтому указанные производные практически не используются для защиты.

Поиски наиболее удобных реагентов привели к производным хлорангидрида угольной кислоты, таким как бензилоксикарбонилхлорид $C_6H_5CH_2OCOCl$ и трет-бутоксикарбонилхлорид $(CH_3)_3COCOCl$.

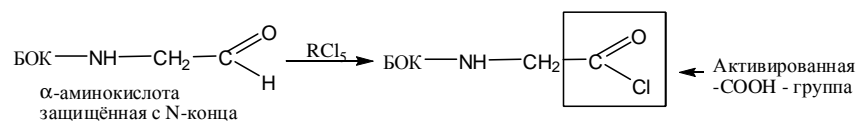


В случае использования карбобензоксихлорида защиту снимают путем восстановления водородом (гидронолиз) в присутствии платинового катализатора. При этом пептидная связь не затрагивается. Трет-бутоксикарбонильную группу (БОК-группа) снимают действием галогеноводорода в уксусной кислоте.

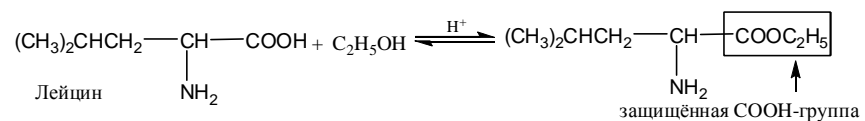
Этап I. Из названия синтезируемого дипептида Гли - Лей следует, что N-концевой α -аминокислотой должен быть глицин, аминогруппа которого не будет участвовать в образовании пептидной связи. Для этого проведем ее защиту трет-бутоксикарбонилхлоридом.



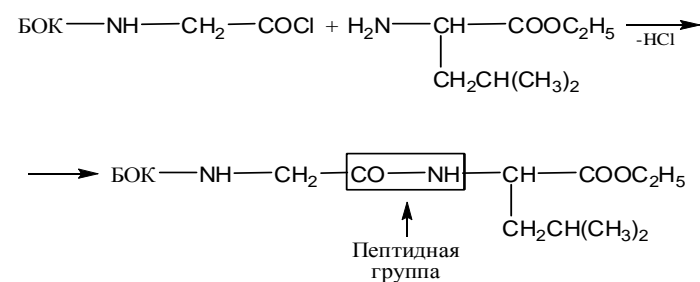
Следующий этап синтеза дипептида - активация карбоксигруппы N-защищенного глицина.



Этап 2. Защита карбоксигруппы другой α -аминокислоты – лейцина-осуществляется с помощью реакции этерификации.

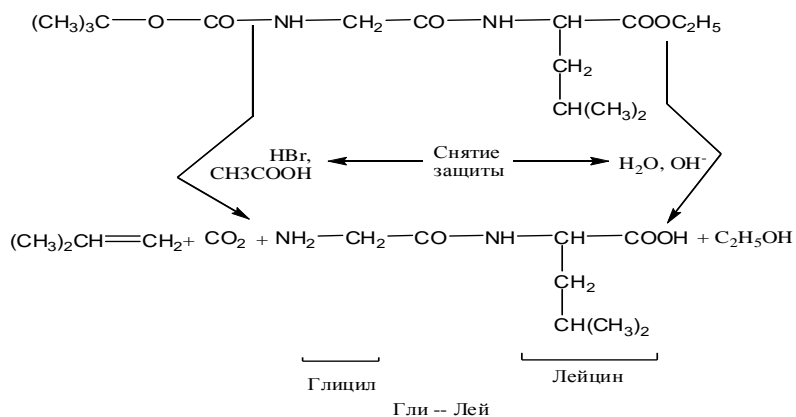


Синтез дипептида происходит путем взаимодействия глицина, защищенного по аминогруппе и активированного по карбоксильной группе, и лейцина, защищенного по карбоксильной группе.



Защищённый дипептид Гли-Лей

Этап 3. Завершающей стадией является снятие защиты с амино- и карбоксигрупп. Сложноэфирную защиту снимают гидролизом в щелочной среде, так как пептидная связь в щелочной среде расщепляется труднее. БОК - группу с аминогруппы снимают действием раствора галогеноводорода в уксусной кислоте. Реакция протекает с образованием промежуточного продукта трет - бутилкатиона, превращающегося в изобутилен.

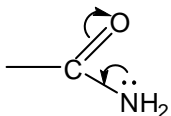


Заключение. В классическом синтезе пептидов для защиты аминогруппы используется реакция ацилирования, которая протекает по механизму нуклеофильного замещения. В качестве ацилирующих реагентов на практике применяются производные хлорангида угольной кислоты – трет-бутоксикарбонилхлорид и бензилоксикарбонилхлорид.

Задача №2.

Расщепление белков в организме происходит под действием специальных ферментов (протеаз). Химической основой действия протеаз является реакция гидролиза белков. Объясните механизм гидролиза белковой молекулы.

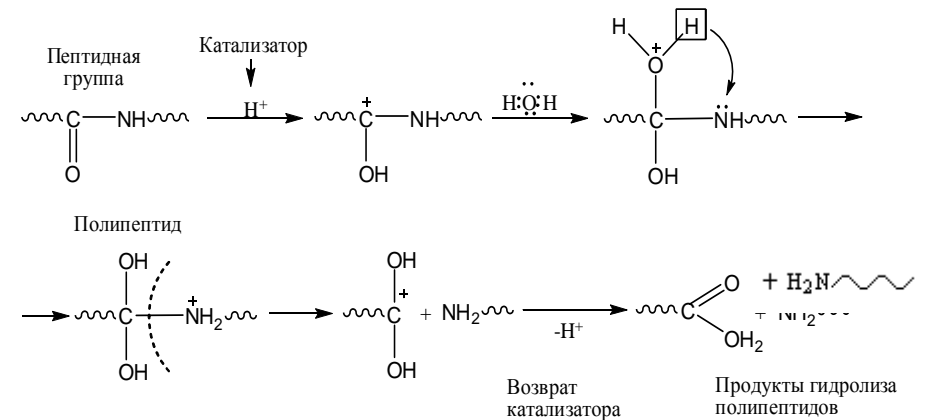
Общий подход. В основе расщепления белков лежит гидролиз пептидной связи. Пептидная группа в белках - CONH - является N-замещенной амидной группой. Следовательно, для нее будут характерны все реакции, типичные для амидов (см. учебник). В амидной группе вследствие ρ - и π -сопряжения аминогруппы с карбонильной группой электрофильность атома углерода сильно понижена.



Поэтому большинство амидов, в том числе гидролиз, протекает в присутствии катализаторов. Использование кислотного катализатора для гидролитического расщепления амидной связи, которое протекает по механизму нуклеофильного замещения, благоприятствует протеканию реакции.

Этап I. В условиях живого организма катализатором реакции гидролиза являются ферменты протеазы. В лабораторных условиях гидролиз белка может быть осуществлен при кипячении с разбавленной минеральной кислотой (HCl, H₂SO₄).

Схематически гидролиз пептидной связи в белках можно представить следующим образом.



Заключение. Реакция гидролитического расщепления белков протекает по механизму нуклеофильного замещения с использованием кислотного катализатора.

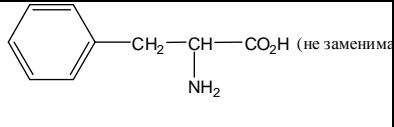
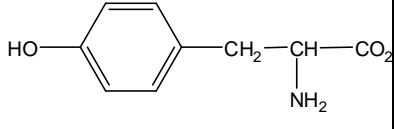
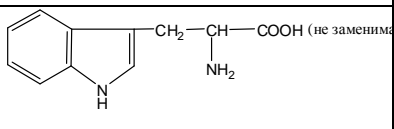
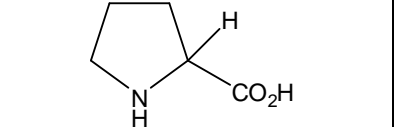
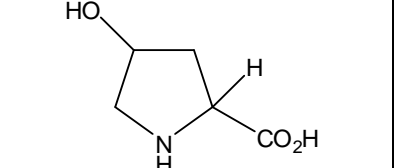
ЛИТЕРАТУРА:

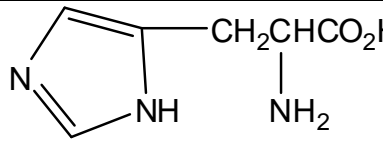
1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии.- 1981, ч.I.- с. 383 -393, 407-417, 420-425.
2. Конспект лекций.

Таблица I

Наиболее часто встречающиеся λ -аминокислоты

Аминокислота	Сокращение	Формула
Нейтральные аминокислоты		
Глицин	Гли	$\begin{array}{c} \text{H} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Аланин	Ала	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Серин	Сер	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Цистеин	Цис	$\begin{array}{c} \text{HSCH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Цистин	Цис-Цис	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Треонин	Тре	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{HC} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{не заменяма})$
Метионин	Мет	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{SCH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{не заменяма})$
Валин	Вал	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{не заменяма})$
Лейцин	Лей	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{не заменяма})$

Аминокислота	Сокращение	Формула
Изолейцин	Иле	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{H}_3\text{C})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$ (не заменима)
Фенилаланин	Фен	 (не заменима)
Тирозин	Тир	
Триптофан	Трп	 (не заменима)
Пролин	Про	
Оксипролин	НПро	
Кислые аминокислоты		
Аспарагиновая кислота (Встречается также в виде амида аспарагина)	Асп	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$
	Асн	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CHO}_2\text{H}$
Глутаминовая кислота (Встречается также в виде амида глутамина)	Глу	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$
	Глн	

Аминокислота	Сокращение	Формула
		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Основные аминокислоты		
Лизин	Лиз	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \text{ (не заменяема)} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$
Аргинин	Арг	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{HN} \end{array} \text{---} \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2$
Гистидин	Гис	 $\begin{array}{c} \text{Imidazole ring} \text{---} \text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

ЗАНЯТИЕ №12

ТЕМА: *Контрольная работа № 3 « α -Аминокислоты, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты». Практикум по органическому синтезу.*

Мотивация темы: В практической фармации широко применяются лекарственные препараты белковой природы (инсулин, церебролизин, интерферон, γ -глобулины и др.). В комплексной терапии различных заболеваний используется аденозинтрифосфат, нуклеиновые кислоты. Знание химии белков и нуклеиновых кислот способствует более глубокому пониманию механизма их фармакологического действия и усвоению курса биохимии белков и нуклеиновых кислот.

Цель: Закрепить знания о химической структуре биополимеров (белков и нуклеиновых кислот) и их роли в биологических системах. Углубить представление о пространственном строении и реакционной способности структурных фрагментов биополимеров – аминокислот, углеводов, нуклеиновых оснований.

Конкретные цели

Исходный уровень знаний

Уметь:

- | | |
|--|--|
| 1. Написать структурные формулы аминокислот и дать их полную оптическую характеристику. | 1. Характеризовать строение, таутомерию и химические свойства аминокислот, моноз, азотистых оснований. |
| 2. Характеризовать химические свойства аминокислот, нуклеиновых оснований, моносахаридов. | 2. Объяснить механизм образования амидов, ангидридов кислот, сложных эфиров, водородной связи. |
| 3. Написать механизм образования полипептидной цепи, нуклеотидов из их структурных фрагментов. | 3. Написать функциональные производные альдегидной, карбоксильной, сложноэфирной, аминогрупп. |
| 4. Дать характеристику первичной, вторичной и третичной структуры нуклеиновых кислот и белков. | |

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Практическая часть: «Первичная и вторичная структура нуклеиновых кислот»
Обучить алгоритму графического изображения азотистых оснований и их таутомерных форм, нуклеозидов, нуклеотидов как мономерных единиц нуклеиновых кислот | 25 мин. |
| Механизм образования полинуклеотидной цепи. Решение ситуационных задач | 15 мин. |
| 3. Контрольная работа | 60 мин. |
| 4. Лабораторная работа (нетиповые синтезы) | 70 мин. |
| 5. Индивидуальное собеседование по результатам контрольной работы | 40 мин. |
| 6. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей | 8 мин. |
| 7. Выдача задания для самоподготовки | 5 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1	2	3
1.	Номенклатура и стерео-изомерия α -аминокислот.	Напишите и дайте тривиальные и систематические названия следующим аминокислотам: глицин (Гли), аланин(Ала), валин (Вал), лейцин(Лей), изолейцин (Иле), метионин (Мет), пролин (Про), фенилаланин(Фен), триптофан (Три), аспарагиновая кислота (Асп), глутаминовая кислота (Глу), лизин (Лиз), аргинин (Арг) гистидин (Гис), тирозин (Тир), цистеин (Цис), аспарагин (Асн), глутамин (Глн), серин (Сер), треонин (Тре). Определите конфигурацию аланина, валина, серина, фенилаланина (D, L-номенклатура).

2.	Химические свойства аминокислот.	На примере глицина и фенилаланина напишите реакции с минеральными кислотами, щелочами, метанолом, уксусным ангидридом, формальдегидом, азотистой кислотой. Назовите продукты реакции.
3.	Специфические свойства аминокислот.	Покажите существование аланила, глицина в виде внутренних солей бетаинов. Покажите отношение α -, β - и γ -аминокислот к нагреванию в условиях ангидридации. Напишите реакцию декарбоксилирования (in vivo и in vitro) фенилаланина, трансаминирования тирозина.
4.	Первичная и вторичная структура белков.	Напишите трипептидную цепь, включающую Гли-Ала-Фен. Объясните строение пептидной связи. «Синтезируйте» дипептид Гли-Ала с использованием операций "активации" и "защиты" групп. Опишите типы взаимодействий, стабилизирующих вторичную структуру белка.
5.	Нуклеозиды.	Напишите формулы адениловой (аденозин-5'-фосфат), гуаниловой (гуанозин-5'-фосфат), цитидиловой (цитидин-5'-фосфат), тимидиловой (тимидин-5'-фосфат), уридиловой (уридин-5'-фосфат) кислот и их 2-дезоксиданалогов. Охарактеризуйте строение АТФ, укажите виды связей в её структуре и осуществите полный гидролиз. Биологическое значение АТФ.
6.	Нуклеиновые кислоты (НК). Биологическая роль, классификация.	Покажите возникновение связи между нуклеотидами с образованием полинуклеотидной цепочки. Какие виды взаимодействий определяют существование двойной спирали ДНК. Комплементарность оснований.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн. 2 – Углеводороды и их функциональные производные. – Х.: Основа, 1996.-С. 446-453.
2. Степаненко В.Н. Курс органической химии. М.: Высшая школа, 1981, т.2, С.260-275.
3. Терней А. Современная органическая химия. - М.: Мир 1981, т. 2. - С. 383-496.
4. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

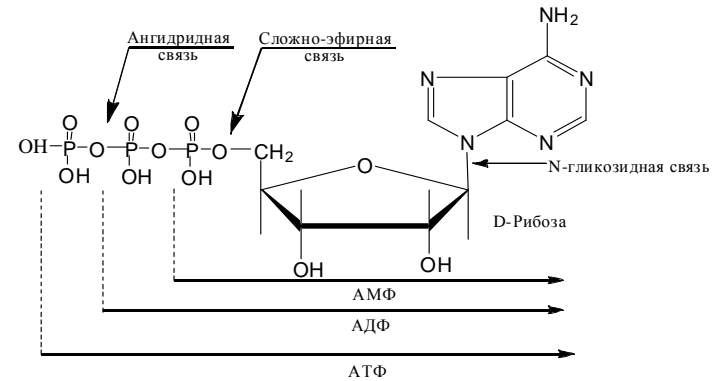
З а д а ч а № 1

Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), являясь движущей силой биохимических процессов в организме (*in vivo*), может претерпевать следующие изменения: $АТФ \rightarrow АМФ + ФФ_{II}$ (пирофосфорная кислота). Приведите химическую схему данного превращения. Напишите схему гидролитического расщепления АМФ, которое может происходить вне организма (*in vitro*) в кислой среде ($pH=1$) при нагревании.

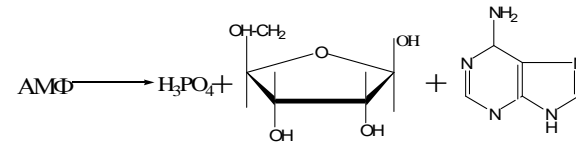
Р е ш е н и е

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 (C_1-N_9), сложно-эфирную (P-O-C) и ангидридную (P-O-P).

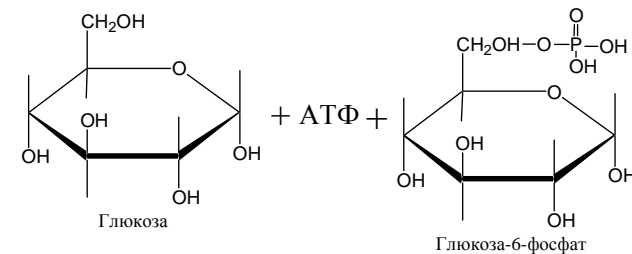


Этап 1.



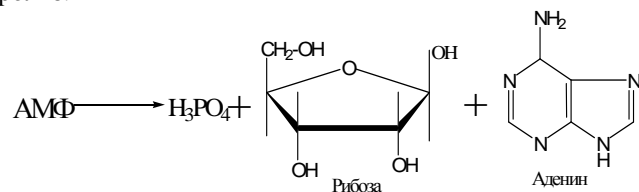
Вода легко взаимодействует с пирофосфатной структурой, поскольку электростатическое взаимное отталкивание фосфатных групп создает тенденцию к их разобщению.

В результате отщепления фосфатных групп в организме с участием АТФ происходят реакции фосфорилирования других соединений, например, глюкозы:



Этап 2. При нагревании АМФ в водных растворах *in vitro* при низких значениях рН=1 происходит не только разрыв сложноэфирной связи, которая способна гидролизываться как в кислой среде, так и в щелочной среде, но и N-гликозидной связи, гидролизующейся только в кислой среде. Следовательно, в

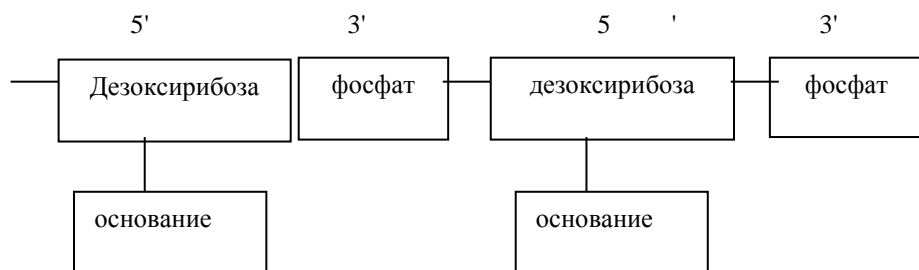
данных условиях будут гидролизываться оба вида связей, т.е. будет происходить полный гидролиз:



Заключение. Молекула АМФ при нагревании в кислой водной среде (рН=1) подвергается гидролитическому расщеплению по сложноэфирной и гликозидной связям с образованием D-рибозы, аденина, фосфорной кислоты.

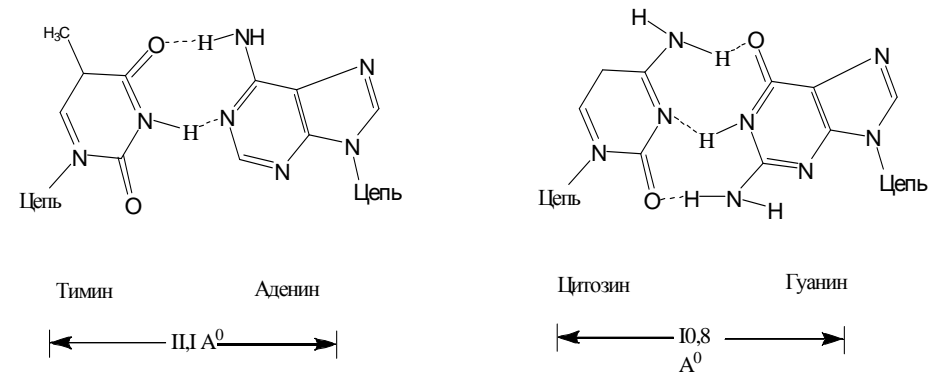
Задача № 2

Напишите строение фрагмента новой цепи ДНК, полученного репликацией с цепи ДНК со следующей нуклеотидной последовательностью: АЦТГ. Какой вид взаимодействия определяет вторичную структуру?

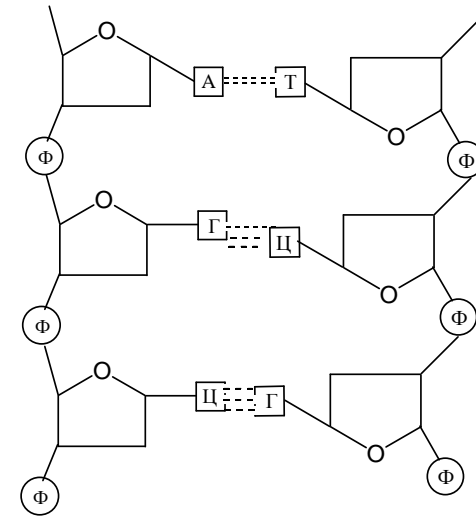


В образовании сложноэфирной связи между дезоксирибозой и фосфорной кислотой принимают участие 5' и 3' атомы углерода дезоксирибозы.

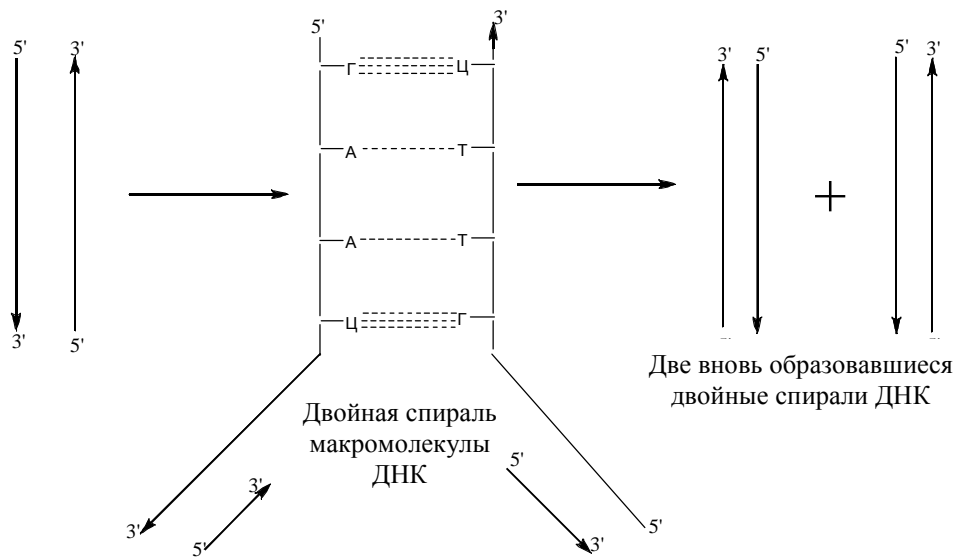
Полный виток одной нити двухспиральной цепи ДНК включает 10 мононуклеотидов. Структура двойной спирали поддерживается ван-дер-Ваальсовыми силами притяжения, действующими между стопками оснований, и водородными связями между параллельными основаниями. Водородные связи образуются между комплементарными основаниями: аденин (А) – тимин (Т) и гуанин (Г) – цитозин (Ц). 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 одном из них связь между углеводными и фосфатными остатками будет 3'-5', а в другом 5'-3', т.е. они антипараллельны. Основания лежат в плоскостях, перпендикулярных общей оси спиралей:



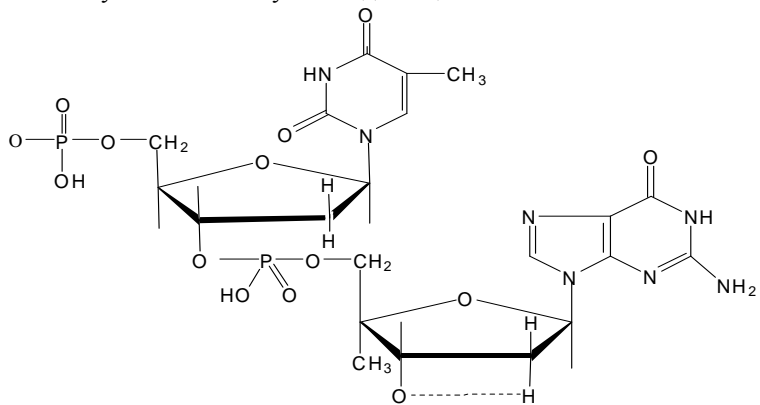
Этап 1. Репликация ДНК – это точное копирование самой себя, по окончании которого образуются два совершенно одинаковых дуспиральных участка, каждый из которых включает одну старую и одну новую нить.



Возникающая в результате репликации цепи ДНК с нуклеотидной последовательностью АЦТГ новая цепь будет иметь следующее строение:

Старая цепь: А – Ц – Т – Г
Новая цепь: Т – Г – А – Ц

Этап 2. Основываясь на том, что каждая цепь ДНК состоит из чередующихся остатков дезоксирибозы и фосфорной кислоты, можно написать фрагмент полученной полинуклеотидной цепи:



Первичная структура - это нуклеотидная последовательность, вторичная структура - двойная спираль. Вторичная структура фиксируется водородными связями между комплементарными основаниями противоположных цепей.

Задачи для самоконтроля

1. Напишите структурные формулы 2'-дезокситимидин-5'-монофосфата, гуанозин-3'-фосфата, аденозин-3',5'-монофосфата, охарактеризуйте виды связей в их молекулах, проведите полный гидролиз и назовите продукты гидролиза.
2. Напишите структурную формулу трипептида, при полном гидролизе которого образуются глицин, аланин и цистеин, а при частичном гидролизе аланилглицин и глицилцистеин.
3. Приведите реакции осаждения белков. Какие цветные реакции на белки Вы знаете? Какой связью связаны остатки аминокислот в белковой молекуле?
4. Изобразите строение участка молекулы РНК, образованного 5'-адениловой кислотой. Что называют комплементарной парой? Приведите формулу комплементарного фрагмента молекулы ДНК.

ЗАНЯТИЕ №13

ТЕМА: Триацилглицерины. Фосфолипиды. Малый практикум.

Мотивация темы: В фармацевтической практике в качестве лекарственных препаратов применяются линетол, масло шиповника, облепихи, клещевины и др. Многие жиры используются как основы для мазей, суппозиториев и в качестве эмульгаторов. Фосфолипиды, являясь основным компонентом клеточных мембран, играют важную роль в различных регуляторных процессах и жизнедеятельности клетки. Усвоение темы способствует формированию научного подхода к изготовлению лекарств, а также более глубокому пониманию обменных процессов в живом организме.

Цель: Обобщить знания студентов о строении и химии липидов, участвующих в построении структурных компонентов клетки.

Конкретные цели

Исходный уровень знаний

Уметь:

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Объяснять строение триалилглицеринов, фосфолипидов, давать их систематические названия.2. Проводить и интерпретировать качественные реакции на липиды и продукты их гидролиза.3. Показывать значение липидов, фосфолипидов в процессах жизнедеятельности живых организмов. | <ol style="list-style-type: none">1. Объяснять электронное строение карбоксильной и сложноэфирной групп.2. Изображать конформации алканов. Характеризовать цис-трансизомерию.3. Объяснять кислотность и основность органических соединений.4. Объяснять механизм образования сложных эфиров и их гидролиза. |
|---|--|

Структура занятия:

1. Организационная часть	3 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний студентов	5 мин.
3. Практическая часть: «Особенности строения липидов фосфолипидов»	15 мин.
3.1. Пространственное строение жирных кислот	15 мин.
3.2. Решение ситуационных задач	5 мин.
4. Коррекция занятия	
5. Выполнение лабораторной работы по закрытым методическим разработкам и оформление протоколов	85 мин.
6. Контроль выполнения лабораторной работы. Защита полученных экспериментальных результатов	40 мин.
7. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей	10 мин.
8. Выдача задания для самоподготовки	2 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1	2	3
1.	Нейтральные липиды (ацилоилглицерины). Классификация и номенклатура.	Проведите классификацию липидов по их химическому строению. Напишите структурные формулы тристеарата (тристеароил), олеодипальмитата (олеилдипальмитоил), диолеинстеарата (диолеилстеароил), пальмитоолеинстеарата (пальмитоилолеилстеароил) глицерина, выделите сложнэфирную функциональную группу в их структуре.
2.	Стереизомерия непредельных жирных кислот.	Напишите формулы цисолеиновой, цислинолевой, цисленолевой, цисарахидоновой кислот, дайте им систематические названия.
3.	Химические свойства липидов.	Напишите реакции гидролиза, гидрогенизации, иодирования, окисления и озонлиза олеиновой и линолевой кислот. Охарактеризуйте иодное число и число омыления (их значение для фармацевтического анализа).

1	2	3
4.	Мыла	Дайте определение понятию «мыла», охарактеризуйте их эмульгирующее действие. Напишите гидролиз стеарата натрия. Что такое детергенты?
5.	Производные полиеновых кислот.	Обоснуйте значение полиеновых кислот как предшественников простагландинов. Биологическая роль простагландинов.
6.	Фосфолипиды.	Проведите структурный и функциональный анализ кефалинов и лецитинов. Укажите их биологическую роль.
7.	Воска, спермацет твины.	Охарактеризуйте строение и их практическое использование в фармации.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3.– Гетероциклические соединения. – Х.: Основа, 1997-С. 196-207.
2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения

З а д а ч а № 1

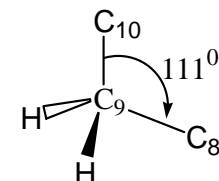
Основу медицинского препарата линетола, применяемого для лечения и профилактики атеросклероза, составляют этиловые эфиры ненасыщенных высших жирных кислот C_{16} и C_{18} , а также насыщенные аналоги этих кислот. Напишите структурные формулы компонентов линетола и изобразите конформации их углеродных радикалов.

Р е ш е н и е.

Общий подход. Название «жирные» получили высшие жирные карбоновые кислоты в связи с тем, что впервые они были выделены из продуктов гидролиза жиров.

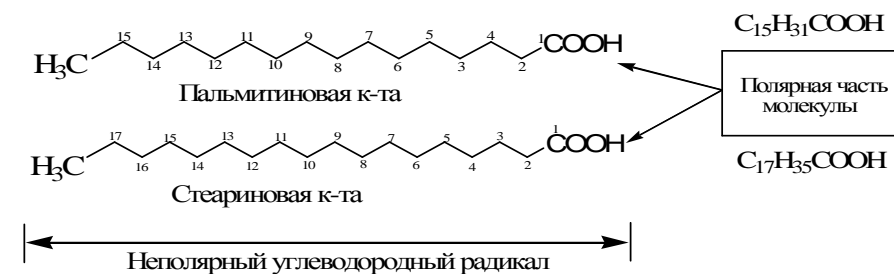
В природе наиболее распространены монокарбоновые высшие жирные кислоты, т.е. кислоты, которые содержат только одну карбоксильную группу (одноосновные). Для них характерно четное число атомов углерода, как правило, C_{16} и C_{18} , в неразветвленной цепи. Примерами таких кислот служат ненасыщенные кислоты - олеиновая $C_{17}H_{33}COOH$, линоленовая $C_{17}H_{31}COOH$ и линолевая $C_{17}H_{29}COOH$ (18 атомов углерода) и насыщенные - пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$ (16 атомов углерода) и стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$ (18 атомов углерода).

Этап 1. В пальмитиновой и стеариновой кислотах все атомы углерода в углеродных радикалах находятся в sp^3 -гибризованном состоянии и имеют тетраэдрическую конфигурацию. С помощью стереохимических формул тетраэдрическая конфигурация атома углерода любого из метиленовых звеньев $-CH_2-$, например C-9, изображается таким образом, что две δ -связи с соседними атомами углерода (C-8 и C-10) находятся в плоскости бумаги, а две δ -связи C-H - вне плоскости (перед ней и позади неё). Валентный угол между атомами углерода близок к нормальному и равен 111° .

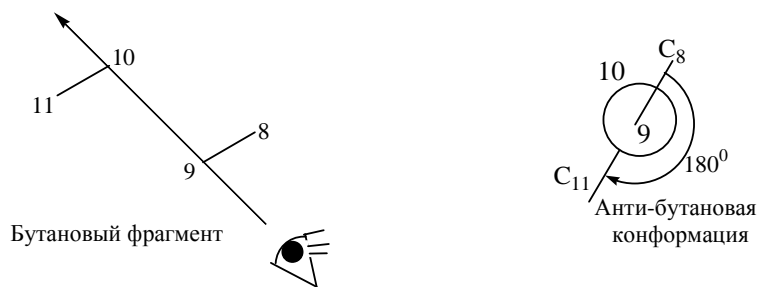


За счет вращения вокруг связей Csp^3-Csp^3 углеродная цепь может принимать различные конформации, но для длинной углеродной цепи, как правило, осуществляется зигзагообразная конформация.

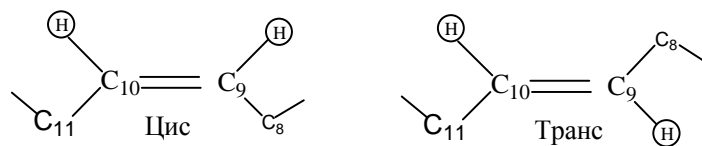
Это объясняется тем, что в зигзагообразной конформации относительно каждых двух углеродных атомов выполняется наиболее выгодная антибутановая конформация.



В высших жирных кислотах (насыщенных и ненасыщенных) различают неполярную часть молекулы – углеводородный радикал и полярную – карбоксильную группу. Сочетание в одной молекуле полярной части с неполярной обуславливает поверхностно-активные свойства вещества.

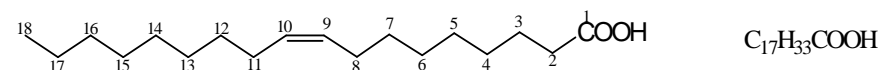


Этап 2. В углеводородных радикалах ненасыщенных кислот наряду с sp^3 -гибридизованными атомами углерода содержится также sp^2 -гибридизованные атомы углерода. Заместители у этих атомов углерода располагаются в одной плоскости под углами, близкими к 120° . Таким образом, в ненасыщенных кислотах зигзагообразная конформация длинных углеродных цепей будет «прерываться» участками с плоскостным расположением заместителей. При этом участки цепи (углеводородные «заместители») относительно двойной связи могут иметь цис- или транс-расположение (диастереомеры).

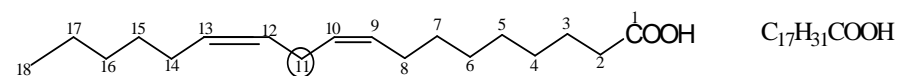


П-Диастереомеры

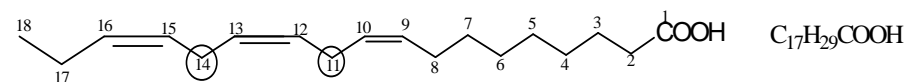
Обычно большей термодинамической устойчивостью обладает транс-изомер, так как в нем объемистые заместители пространственно наиболее удалены друг от друга. В природных высших ненасыщенных кислотах осуществляется термодинамически менее выгодная цис-форма, однако это приводит к выигрышу в более компактной вторичной упаковке углеводородных радикалов в липидах и соответственно в клеточных мембранах. В этом случае цис-расположение одинаковых заместителей (атомы водорода) осуществляется относительно двойных связей, имеющих в углеводородном радикале. Отсюда к обозначению типа диастереомера добавляется слово "олл" (от англ. all - все); наличие двойной связи обозначают греческой буквой Δ (дельта), а цифрой справа наверху - её начало.



Цис-олеиновая к-та Δ 9



олл-цис-Линолевая к-та Δ 9,12



олл-цис-Линолевая к-та Δ 9,12,15

Двойные связи в кислотах не сопряжены, так как они разделены метиленовыми звеньями (в формулах обведены кружками). Количество двойных связей влияет на физические свойства кислот. Так, температура плавления понижается с увеличением числа двойных связей. В свою очередь, это сказывается на консистенции. Жидкая консистенция обуславливается присутствием ненасыщенных кислот. Линетол приблизительно на 70 % состоит из этиловых эфиров линолевой и других ненасыщенных кислот и по консистенции представляет собой маслообразную жидкость.

Заключение. Основу препарата линетола составляют этиловые эфиры олеиновой $C_{17}H_{33}COOC_2H_5$, линолевой $C_{17}H_{31}COOC_2H_5$ и линоленовой $C_{17}H_{29}COOC_2H_5$ кислот, имеющие цис-конфигурацию. Насыщенные кислоты - пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$ - составляют меньшую часть препарата. Углеводородная цепь этих кислот находится в зигзагообразной конформации.

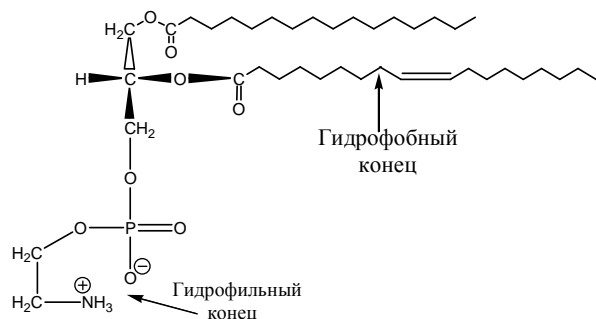
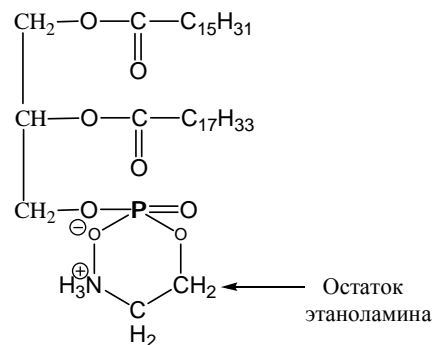
Задача № 2

При патогенном воздействии ионизирующего излучения наблюдается повреждение клеточных мембран. Объясните химическую основу повреждения на примере входящего в состав клеточной мембраны фосфатидилэтаноламина, содержащего остатки пальмитиновой и олеиновой кислот.

Решение.

Общий подход. Биологические мембраны в качестве одного из основных компонентов содержат фосфолипиды. Особенностью фосфолипидов является наличие в их молекулах полярной (несущей заряд) и неполярной (незаряженной) частей.

Полярный (гидрофильный) конец молекулы («голова») обычно состоит из остатков глицерина, фосфорной кислоты и аминок спирта. Неполярный (гидрофобный) конец («хвост») образован углеводородными цепями высших жирных кислот.



Наличие в молекулах фосфолипидов гидрофобного и гидрофильного концов определяет их ориентацию в растворах. Молекулы фосфолипидов образуют мицеллы и в полярном растворителе выстраиваются гидрофобными концами внутрь, а гидрофильными - наружу, в неполярном - гидрофобные концы оказываются снаружи, гидрофильные - внутри мицеллы. Подобная ориентация порождает двухслойность биомембраны.

Повреждение мембраны с химической точки зрения может заключаться в расщеплении углеводородного радикала ненасыщенной кислоты, что приводит к нарушению ее двухслойности. Одной из важнейших причин, способствующих повреждению, является возникновение свободных радикалов под действием различных видов излучения, канцерогенных веществ и т. п.

Этап I. Основным источником радикалов в организме служит кислород, который хорошо растворяется в неполярной среде мембраны. Способный возникать под действием ионизирующего излучения радикал $\text{HO}\bullet$ представляет собой очень сильный окислитель, который может взаимодействовать с органическими соединениями. Этот процесс, называемый пероксидным окислением, осуществляется по радикальному механизму.



Ориентация молекул
фосфолипидов

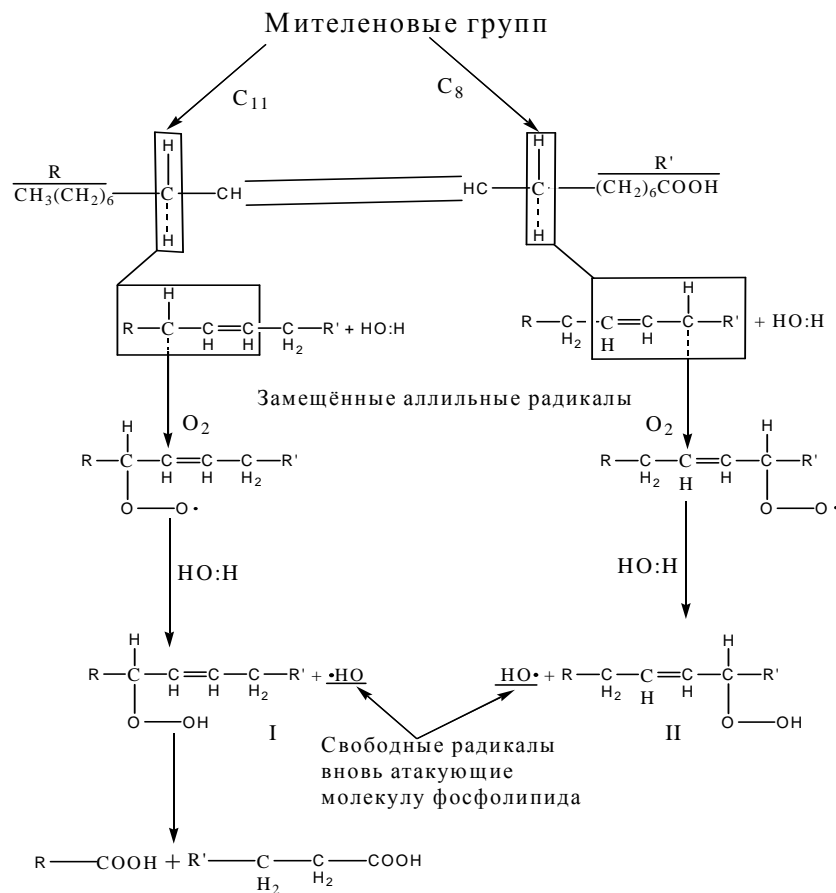
а - в среде полярного растворителя;

б - в среде неполярного растворителя.

В фосфолипидах наиболее чувствительными звеньями по отношению к пероксидному окислению являются остатки ненасыщенных кислот. Местом радикальной атаки будут атомы водорода метиленовых групп, связанных с sp^2 -гибризованными атомами углерода. Это объясняется тем, что в результате атаки метиленовых групп, соседних с двойной связью, образуются новые радикалы аллильного типа, стабильность которых обусловлена сопряжением неспаренного электрона с π -электронами двойной связи. Таким образом, свободнорадикальная реакция с олеиновой кислотой протекает по двум метиленовым звеньям (С-8) и (С-11). Возникающие свободные радикалы аллильного типа с участием кислорода образуют нестойкие гидропероксиды I и II (см.схему).

Неустойчивые гидропероксиды I и II распадаются сначала с образованием альдегидов, которые затем легко окисляются до моно- и дикарбоновых кислот.

Заключение. При патогенном воздействии ионизирующего излучения на организм свободные радикалы $HO\bullet$, под действием которых ненасыщенные карбоновые кислоты, входящие в состав фосфолипидов, подвергаются пероксидному окислению. Реакция пероксидного (радикального) окисления осуществляется по двум sp^3 -гибридизированным атомам углерода, соседними с двойной связью.



Сначала образуются свободные радикалы аллильного типа, затем под действием кислорода они превращаются в нестойкие гидропероксиды, которые легко разлагаются и окисляются до соответствующих одно- и двухосновных кислот.

Задачи для самоконтроля:

1. Осуществите кислый и щелочной гидролиз дипальмитолинолеата (дипальмитоллинолеил) глицерина. Назовите продукты реакций.
2. Напишите строение фосфатдилэтаноламина, включающего стеариновую и линолевую кислоты. Обозначьте полярную и неполярную части молекулы.
3. Объясните, что общего в структуре всех жиров как растительного, так и животного происхождения. В чём отличие строения твёрдых и жидких жиров?
4. К какому классу соединений относятся жиры и воски? Что собой представляет пчелиный воск?

ЗАНЯТИЕ №14

ТЕМА: *Изопреноиды (терпены, каротиноиды).*

Мотивация темы: Терпены принадлежат к группе биогенетически родственных соединений - изопреноидов.

В растительных и животных организмах изопреноиды являются важнейшими низкомолекулярными биорегуляторами, что обусловило применение некоторых представителей этой группы в качестве фармацевтических препаратов (камфора, ментол, сантонин, ретинол, α -токоферол).

Способом общения многих видов животных является выделение в окружающую среду химических веществ - феромонов, большинство из которых в структуре содержат изопреновые фрагменты.

Теоретическое значение имеет изучение стереохимии изопреноидов, многообразие которой позволяет в определенной мере углубить познания студентов в этой области.

Цель: Обобщить и углубить знания принципов строения и химии важнейших представителей терпеноидов во взаимосвязи с их биологическими функциями. Осуществлять диалектический подход к познанию материи при изучении свойств изопреноидов.

Конкретные цели

Исходный уровень знаний

Уметь:

- | | |
|--|---|
| 1. Классифицировать терпеноиды по числу изопреновых звеньев и по числу циклов. | 1. Характеризовать особенности строения изопрена. |
| 2. Написать структурные формулы основных групп моно-, ди-, три-, тетратерпенов. | 2. Объяснить понятие «стереоизомерия» и причины ее возникновения. |
| 3. Проводить структурный и стереохимический анализ терпенов. | 3. Интерпретировать высокую активность углеводов ряда этилена-1,3, их способности к полимеризации с образованием высокополимеров. |
| 4. Применять изопреновое правило при установлении биогенетического родства изопреноидов. | |
| 5. Проводить характерные реакции терпенов. | |

Структура занятия:

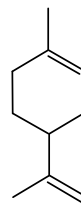
- | | |
|--|----------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Практическая часть: «Строение и свойства изопреноидов» | 15 мин. |
| 2.1. «Классификация терпенов по числу изопреновых звеньев и по числу циклов» | |
| 2.2. Решение ситуационных и проблемных задач | 40 мин. |
| 3. Контроль усвоения темы (тестовая методика) | 15 мин. |
| 4. Лабораторная работа | 100 мин. |
| 5. Контроль выполнения эксперимента | 13 мин. |
| 6. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию. | 5 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки

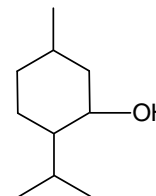
№	Учебное задание	Конкретизация задания
1	2	3
1.	Классификация терпенов по числу изопреновых звеньев и по числу циклов, их строение. Изопреновое правило.	Дайте определение терпенов. Объясните строение и биогенетическую связь важнейших терпенов: а) монотерпенов (лимонен, пинен, ментол, камфора); б) дитерпенов (ретинол); в) тритерпенов (сквален); г) тетратерпенов (β -каротин, витамин А, каротиноиды).
2.	Стереоизометрия терпенов.	Обозначьте ассиметрические атомы углерода в молекуле: лимонена, α -пинена, камфоры, ретинола, ретиналя. Напишите формулу β -каротина и проведите его стереохимический и структурный анализ.
3.	Распространение в природе и значение терпенов и каротиноидов.	Охарактеризуйте источники получения терпенов и каротиноидов, их биологические функции и фармакологическое значение ментола, лимонена, α -пинена, камфоры, β -каротина.
4.	Способы получения терпенов.	Приведите примеры способов получения ментола, камфоры.

Обучающая задача и эталон решения:

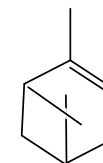
Проведите классификацию и покажите биогенетическое родство следующих терпенов:



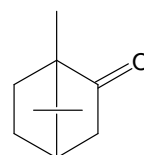
Лимонен ($C_{10}H_{16}$)



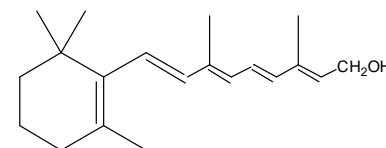
Ментол ($C_{10}H_{20}O$)



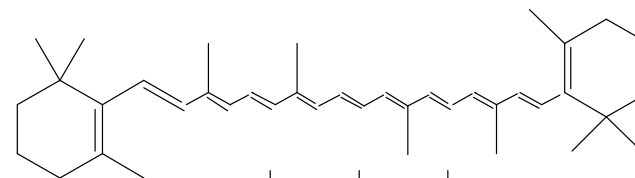
Пинен ($C_{10}H_{16}$)



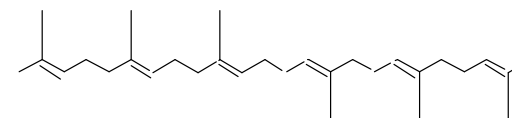
Камфора ($C_{10}H_{16}O$)



Ретинол ($C_{20}H_{30}O$)

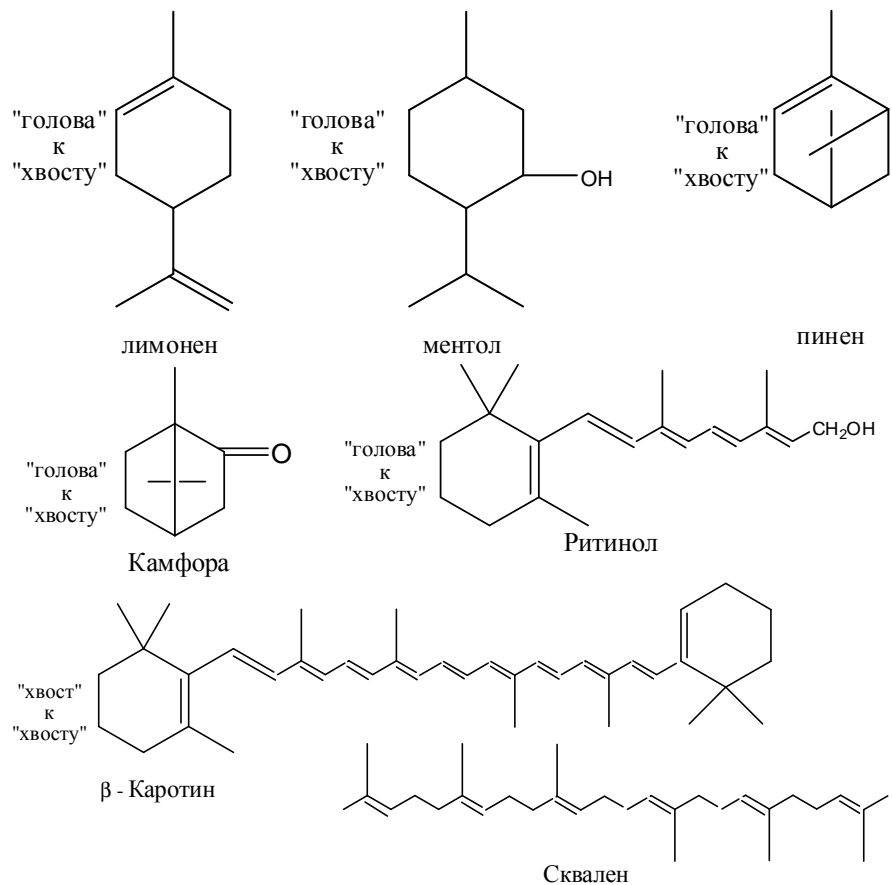


β - Каротин ($C_{40}H_{56}$)



Сквален ($C_{30}H_{50}$)

Решение: Терпены принадлежат к более общей группе соединений, называемых изопреноидами в связи с тем, что их углеродный скелет построен из изопреновых звеньев. В приведенных соединениях порядок соединения изопреновых звеньев согласуется с «изопреновым правилом», т.е. звенья в молекуле связываются по типу «голова к хвосту». Это правило можно проиллюстрировать на примере образования ациклического терпена оцимена. Изопреновое правило не абсолютно, с исключениями из него встретимся при рассмотрении структуры наших соединений.



Вывод: Несмотря на различие в химическом строении, все рассмотренные соединения обладают биогенетическим родством, заключающимся в наличии в их структуре изопреновых фрагментов, связанных в основном по типу «голова к хвосту».

Лабораторная работа

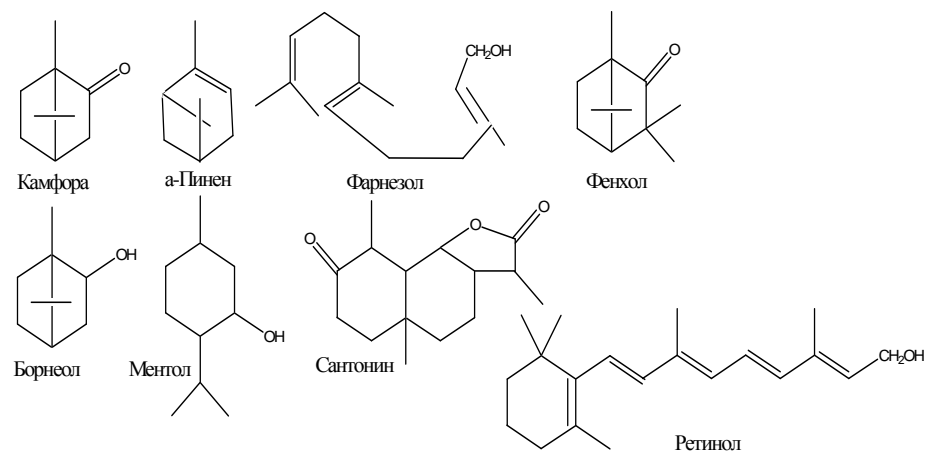
1. Продолжение синтеза 2-п-нитрофенил-4,5-дифенилимидазола (перекристаллизация, сушка, определение практического выхода).
2. Оформить протокол по теме «Изопреноиды» и выполнить опыты:
 - а) опыт 162. Доказательство неопределенности терпенов;

б) опыт 163. Легкая окисляемость терпенов (вторая реакция на неопределенность).

Задания для самостоятельного решения:

1. Напишите для лимонена схемы двух качественных реакций, доказывающих неопределенный характер этого соединения.
2. Какие соединения образуются при стоянии (под действием кислорода воздуха) из пинена и какой реакцией их можно обнаружить?
3. Напишите схемы реакций камфоры со следующими реагентами: гидроксиламином, бисульфатом натрия, фенолгидразином, семикарбазидом.
4. Напишите формулы двух соединений, синтезируемых в промышленности из пинена (камфора, борнеол).

Проведите функциональный анализ следующих соединений:



ЛИТЕРАТУРА:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3.- Гетероциклические соединения. – Х.: Основа, 1997 г., С. 209-233.
2. А.Н. Несмеянов, Н.А. Несмеянов. Начала органической химии. Т.1.- М., 1969 г.
3. А. Терней. Современная органическая химия. Т.1.- М., 1981 г.
4. А.Я. Рево, В.В. Зеленкова. Малый практикум по органической химии. М., 1980 г., опыты №№ 162,163, с. 146-147.
5. Конспект лекций.

ЗАНЯТИЕ № 15

ТЕМА: *Стероиды.*

Мотивация темы: Распространенные в животном и растительном мире стероиды имеют большое биологическое значение. Стероидные гормоны осуществляют контроль над специфическими процессами роста, нормального развития и функционирования организма (половые гормоны, витамин Д₂), регулируют углеводный обмен, водно-солевое равновесие, обладают противовоспалительным и противоаллергическим действием (кортикостероидные гормоны), способствуют стабилизации и всасыванию жиров и углеводов (желчные кислоты), проявляют гемолитическое действие (сапогенины) и высокую кардиотоническую активность (сердечные гликозиды). Знание строения и свойств стероидов необходимы при изучении курсов фармакогнозии, фармацевтической и биологической химии.

Цель: Сформировать знание структурных и стереохимических особенностей важнейших биологически активных стероидов и развить умение использовать диалектико-материалистический подход к прогнозированию их химического поведения.

Конкретные цели

Исходный уровень

Уметь:

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Написать структурные и конформационные формулы стероидов.2. Проводить их классификацию.3. Характеризовать химические свойства функциональных групп в стероидах.4. Проводить очистку и тификацию целевого продукта синтеза.5. Оформлять результаты эксперимента по синтезу органических соединений в виде научных рефератов.6. Применять знания в решении ситуационных и проблемных задач. | <ol style="list-style-type: none">1. Написать конформационные формулы циклогексана.2. Определять хиральные центры в молекуле.3. Определять отнесение к α-,β-, цис-, транс - рядам.4. Проводить и интерпретировать качественные реакции на функциональные группы основных классов органических соединений. |
|---|---|

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Практическая часть: «Особенности стереохимии стероидов»,
решение ситуационных и проблемных задач | 50 мин. |
| 3. Контроль усвоения темы | 15 мин. |
| 4. Коррекция типичных ошибок | 10 мин. |
| 5. Лабораторная работа | 55 мин. |
| 6. Контроль выполнения лабораторной работы | 15 мин. |
| 7. Защита протоколов по синтезу органических соединений
(ацетанилида, ацетилсалициловой кислоты, бензойной
кислоты, 2-метилбензимидазола, 4,5-дифенил-2-п-
нитрофенилимидазола) | 30 мин. |
| 8. Подведение итогов достижения учебных целей | 3 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Сtereoхимия стерана (циклопентанопергидро-фенантрена).	Напишите структурную формулу стерана и пронумеруйте атомы углерода. Приведите конформационные формулы, отражающие цис- и транс-сочленение циклогексановых колец А/В. Отнесите написанные соединения к 5 α - и 5 β -ряду.
2.	Классификация стероидов: группа холестана группа холана группа прегнана группа эстрана группа андростана	Напишите структурные формулы (плоскостные) и проведите функциональный анализ: холестерина и эргостерина; холевой, дезоксихолевой, гликохолевой кислот; дезоксицортикостерона и гидрокортизона - гормонов коры надпочечников; эстрона, эстрадиола - женских половых гормонов; тестостерона, андростерона - мужских половых гормонов.
3.	Агликоны сердечных гликозидов, сапонинов.	Проведите функциональный анализ агликонов сердечных гликозидов и сапонинов (карденолида, дигитоксигенина, строфантинидина, тигогенина).
4.	Буфодиенолиды	Дайте понятие о буфодиенолидах. Проведите функциональный анализ буфодиенолида.

Лабораторная работа:

1. Окончание синтеза 4,5-дифенил-2-п-нитрофенилимидазола:
 - а) очистка кристаллизацией технического продукта;
 - б) определение температуры плавления;
 - в) оформление протокола.
2. Защита протоколов по синтезу органических соединений:
ацетанилида, ацетилсалициловой и бензойной кислот, 2-метил-бензимидазола, 4,5-дифенил-2-п-нитрофенилимидазола.

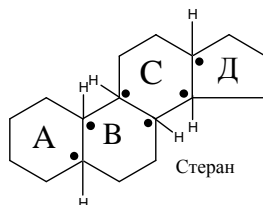
Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача № 1.

Приведите пространственное строение мужского полового гормона андростерона (3 α -гидрокси-5 α -андростанон-17).

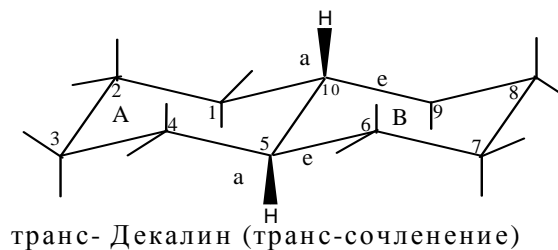
Решение:

Общий подход: В основе андростерона лежит система стерана, построенная из четырех насыщенных карбоциклов - трех циклогексановых (А, В, С) и одного циклопентанового (Д).



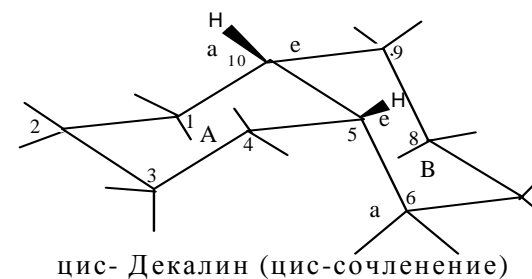
Стеран имеет 6 хиральных атомов углерода, поэтому теоретически он может существовать в виде 64 стереоизомеров ($2^6=64$). Различная конфигурация хиральных атомов углерода возникает в результате различного сочленения колец А, В, С и Д.

Этап 1. Сочленение циклогексановых колец может осуществляться двумя путями. В одном случае, в образовании конденсированной системы участвуют две экваториальные связи цикла А (кольца находятся в выгодной конформации кресла).



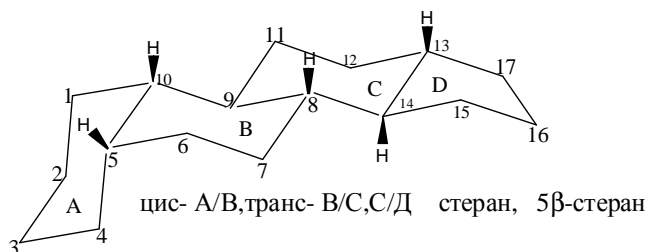
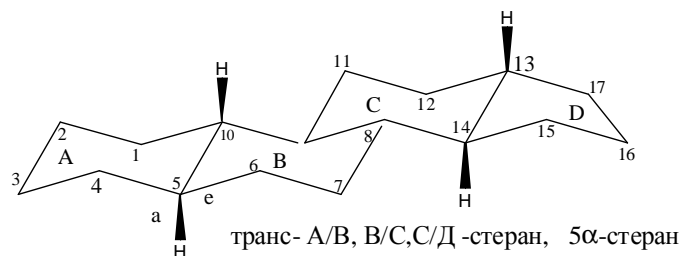
При этом атом водорода у C_5 и C_{10} находятся относительно друг друга в транс-положении. Этот способ сочленения колец называется транс-сочленением.

В другом случае, в образовании новой циклической системы участвует одна аксиальная и одна экваториальная связь кольца А.



Такой тип сочленения называется цис-сочленением - водородные атомы у C_5 и C_{10} при этом располагаются по одну сторону от плоскости декалиновой системы.

Этап 2. Теоретически возможны 8 различных комбинаций цис- и транс-сочленения трех пар колец А/В, В/С, С/Д. Однако в природных стероидах далеко не все из них реализуются. В основном встречаются две комбинации - транс-сочленение каждой пары колец (5α -стеран) и цис- А/В, транс- В/С и С/Д (5β -стеран).

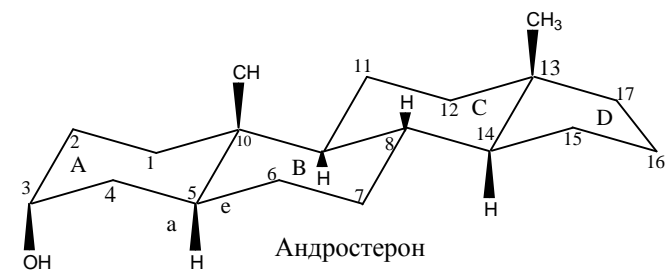


В большинстве случаев сочленение колец осуществляется по транс- типу, которое термодинамически более выгодно, чем цис-сочленение. Так, транс-декалин на 11,5 кДж/моль более выгоден, чем цис-декалин, что объясняется наличием в последнем трех дополнительных гош-бутановых взаимодействий.

В природных стероидах сочленение колец А и В является характерным признаком той или иной группы, например, цис- А/В - сочленение характерно для желчных кислот и агликонов сердечных гликозидов, транс- А/В – для мужских половых гормонов.

По типу сочленения колец А и В стероиды делятся на два стереохимических ряда - 5α-стероиды, имеющие транс- А/В -сочленение и 5β-стероиды, имеющие цис- А/В -сочленение. Поскольку С₅ в андростероне имеет α-конфигурацию, делаем вывод о том, что кольца А и В нем сочленены по транс-типу.

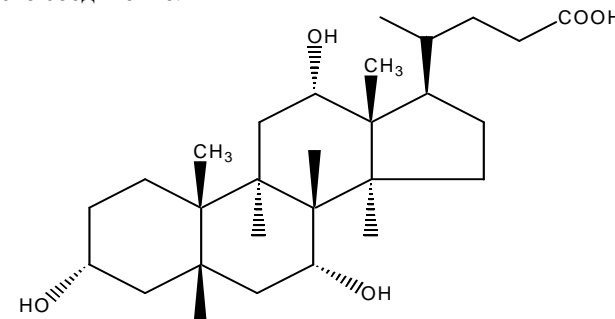
Этап 3. Для получения конформационной формулы андростерона необходимо в 5α-стерановый скелет ввести замещающие группы, отразив при этом конфигурацию хиральных центров. Метильные группы у С₁₀ и С₁₃ следует расположить выше плоскости стеранового скелета (β- конфигурация), ОН-группу - ниже плоскости (α-конфигурация). С₁₇ находится в sp²-гибридизации, поэтому карбонильная группа лежит в плоскости кольца.



Заключение. В основе андростерона (3α-гидрокси-5α-андростанон-17) лежит 5α-стеран, имеющий транс- А/В, В/С, С/Д - сочленение колец.

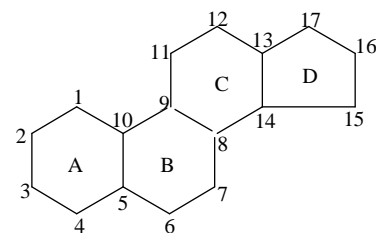
Задача № 2.

К какому классу принадлежит соединение, формула которого приведена ниже? Назовите это соединение.



Решение:

Общий подход: Наличие в соединении четырех алициклов, составляющих так называемую стерановую группировку, позволяет отнести его к классу стероидов.

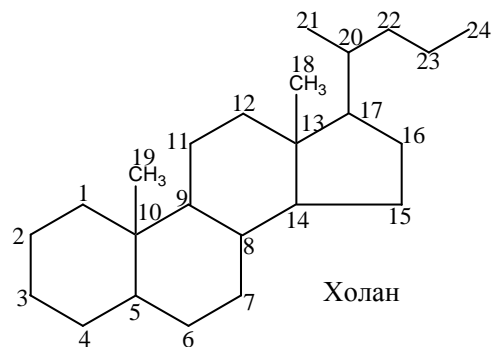


Стеран (циклопентанопергидрофенантрен)

Для составления систематического названия стероида нужно выбрать и пронумеровать родоначальную структуру, т.е. углеводородную основу. Затем с помощью префиксов и суффиксов отразить наличие заместителей, характеристических групп и кратных связей, указав их количество и местоположение в углеродном скелете. Насыщенные алициклические углеводороды, составляющие структурную основу каждой группы стероидов, характеризуются наличием определенных алкильных заместителей в положениях 10, 13 и 17 стеранового ядра (см. таблицу).

Группа стероидов	Родоначальная структура	Заместители		
		С - 10	С - 13:	С - 17
Эстрогенные гормоны	Эстран	–	CH ₃	–
Андрогенные гормоны	Андростан	CH ₃	CH ₃	–
Кортикостероиды	Прегнан	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
Желчные кислоты	Холан	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Стерины	Холестан	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

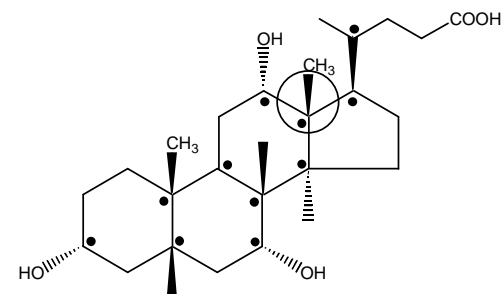
Этап 1. Наличие в положении 17 углеродной цепочки из пяти атомов, а в положениях 10 и 13 - метильных групп позволяет отнести предложенное соединение к производным углеводорода холана.



Этап 2.

Перечислив названия заместителей и указав их местоположение в углеродном скелете и пространственное расположение (α или β), а также конфигурацию C₅ (тип сочленения колец А и В), получаем систематическое название соединения - 3 α ,7 α ,12 α --тригидрокси-5 β -холановая (холевая) кислота.

В химии стероидов используется специфическая относительная система обозначения конфигурации хиральных атомов углерода. Число таких атомов в молекулах стероидов, как правило, довольно велико (например, в молекуле холевой кислоты - II).



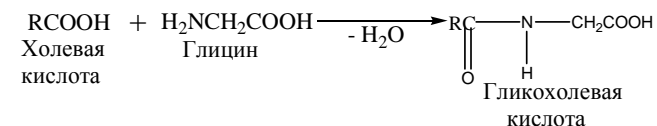
Холевая кислота

В качестве эталона, с которым сравнивается конфигурация каждого хирального центра, выбран C-13 (обведен кружком) - атом углерода, конфигурация которого у большинства природных стероидов одинакова.

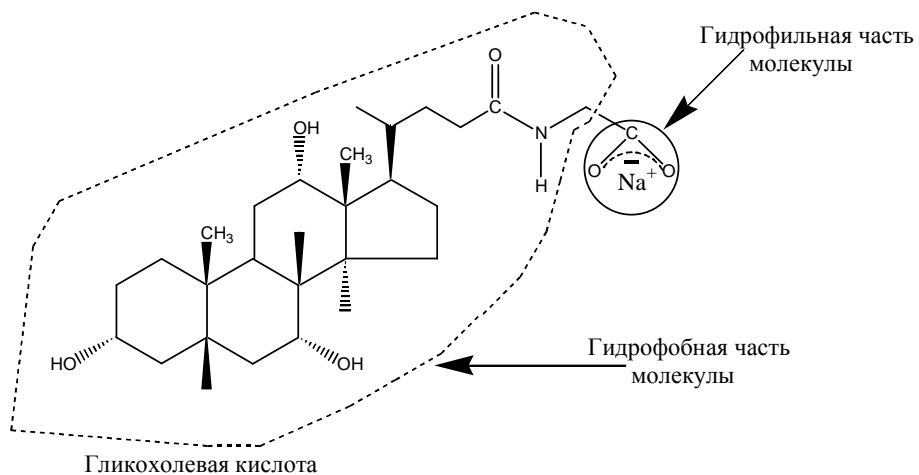
β -Заместители имеют конфигурацию, одинаковую с конфигурацией C-13, α -заместители - противоположную; β -заместители располагаются выше плоскости стеранового скелета, α -заместители - ниже. Связи с β -заместителями изображаются сплошной линией, с α -заместителями - штриховой.

DL - Стереохимическая номенклатура в случае стероидов не применяется, поскольку трудно соотнести конфигурацию атомов углерода в алициклической системе с конфигурацией ациклического глициринового альдегида.

Холевая кислота относится к группе желчных кислот. В организме холевая и другие желчные кислоты ацилируют глицин и некоторые другие аминокислоты.



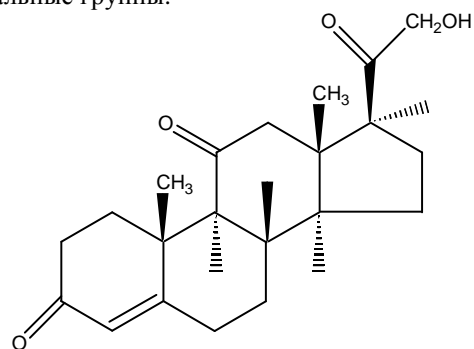
Натриевая и калиевая соли гликохолевой кислоты и подобных ей соединений обладают поверхностно-активными свойствами и эмульгируют жиры. Кроме того, они активируют липазу - фермент, катализирующий гидролиз жиров.



Заключение. Предложенное соединение относится к группе желчных кислот класса стероидов, по систематической номенклатуре называется $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холановой кислотой, тривиальное название - холевая кислота.

Задания для самостоятельного решения.

1. К какой группе стероидов принадлежит вещество, структура которого приведена ниже? Перечислите качественные реакции на содержащиеся в нем функциональные группы.



2. Приведите строение и название предельного углеводорода, лежащего в основе кортикостероидов. Пронумеруйте углеродный скелет.
3. Изобразите конформационную формулу женского полового гормона — эстрадиола.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн. 3. – Гетероциклические соединения. – Х.: Основа, 1997 г.-С. 222-233.
2. А.Н.Несмеянов, Н.А.Несмеянов. Начала органической химии, М., Издат. «Химия», т.2.- 1974.-с.598 - 619.
3. Конспект лекции.
4. Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. Биоорганическая химия, М., «Медицина».- 1985.- с. 452 - 461.

ЗАНЯТИЕ №16

ТЕМА: III Коллоквиум: «Низкомолекулярные биологически активные соединения: липиды, терпены, стероиды».

Цель: Закрепить и обобщить знания структурных и стереохимических особенностей важнейших низкомолекулярных биологически активных соединений и творчески развить умения использовать диалектико-материалистический подход по прогнозированию их химических свойств.

Конкретные цели

Исходный уровень знаний

Уметь:

- | | |
|---|---|
| 1. Написать структурные и конформационные формулы Омыляемых липидов, изопреноидов, терпенов, стероидов. | 1. Объяснять классификацию стереоизомеров, имеющих хиральный центр, этиленовую связь или циклоалкановые кольца. |
| 2. Проводить стереохимический и функциональный анализ низкомолекулярных биологически активных соединений. | 2. Проводить и интерпретировать качественные реакции на функциональные группы основных классов органических соединений. |
| 3. Применять знания в решении ситуационных и проблемных задач. | |

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Контрольная работа | 50 мин. |
| 3. Анализ типичных ошибок и коррекция знаний студентов | 18 мин. |
| 4. Решение ситуационных и проблемных задач | 45 мин. |
| 5. Проведение групповой конференции: «Связь структуры с биологической активностью органических соединений» | 60 мин. |
| 6. Подведение итогов достижений учебных целей | 5 мин. |

Вопросы для самоподготовки

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1	2	3
I.	Омыляемые липиды.	
1.	Нейтральные липиды (ацилоилглицерины). Классификация и номенклатура.	Проведите классификацию липидов по химическому строению. Напишите структурные формулы тристеарата, олеодипальмитата, диолеостеарата, пальмитоилолеостеароглицерина. Укажите сложноэфирную функцию в их молекулах.
2.	Стереоизомерия непредельных кислот.	Напишите формулы цис-олеиновой, цис-линолевой, цис-линоленовой, цис-арахидоновой кислот.
3.	Химические свойства липидов.	Напишите реакции гидрогенизации, йодирования, окисления олеиновой и линолевой кислот. Приведите уравнение гидролиза олеинодистеарата. Дайте аналитическую характеристику жиров (йодное число, число омыления).
4.	Мыла.	Дайте определение понятия "мыла" и опишите их свойства (гидролиз, моющие свойства). Что такое детергенты?
5.	Фосфолипиды.	Напишите структурные формулы фосфатидной кислоты, фосфатидилхолина (лецитина) и фосфатидилколлина (кефалина) – структурных компонентов клеточных мембран.
6.	Воска. Спермацет. Твины.	Охарактеризуйте строение и практическое использование в фармации восков, спермацета, твинов.

II.	Изопреноиды (терпены, каротиноиды).	
7.	Классификация терпенов и их строение. Изопреновое правило.	<p>Дайте определение терпенов. Объясните строение и выделите изопреновые фрагменты важнейших терпенов:</p> <p>а) монотерпенов (лимонена, пинена, ментола, камфоры);</p> <p>б) дитерпенов (ретинола);</p> <p>в) тритерпенов (скалена);</p> <p>г) тетратерпенов (β-каротина, витамина А - каротиноидов)</p>
8.	Стереохимия терпенов	<p>Обозначьте хиральные (асимметрические) атомы в следующих молекулах: лимонен, α-пинен, камфора, ретинол. Напишите формулу β-каротина и проведите его стереохимический и структурный анализ.</p>
9.	Получение терпенов.	Напишите уравнения реакций синтеза ментола и камфоры из пинена.
III.	Стероиды.	
10.	Стереохимия стерана (циклопентанопергидрофенантрена).	<p>Напишите структурную формулу стерана и пронумеруйте атомы углерода. Приведите конформационные формулы, отражающие цис-и транс-сочленение циклогексановых колец А/В. Отнесите написанные соединения к 5α- и 5β-ряду.</p>
11.	Классификация стероидов:	Напишите структурные формулы (плоскостные) и проведите функциональный анализ:
	Группа холестана	холестерина и эргостерина;
	Группа холана	холевой, дезоксихолевой, гликохолевой кислот;
	группа прегнана	дезоксикортикостерона и гидрокортизона - гормонов коры надпочечников;
	Группа эстрана	эстрана, эстрадиола - женских половых гормонов;

	Группа андростана	тестостерона и андростерона – мужских половых гормонов
12.	Агликоны сердечных гликозидов, сапонинов.	Проведите функциональный анализ агликонов сердечных гликозидов и сапонинов (карденолида, дигитоксигенина, строфантинина, тигогенина).
13.	Буфодиенолиды.	Дайте понятие о буфодиенолидах и проведите функциональный анализ буфодиенолида.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия: Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.2. Углеводороды и их функциональные производные. – Х.: Основа, 1996 г., -с.196-233.
2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии, М.: «Химия».- т. 2.- 1974.
3. Терней А. Современная органическая химия, М.: «Мир».- т. 1.- 1981 г.
4. Конспект лекций.

ЗАНЯТИЕ № 17

ТЕМА: *Элементорганические соединения.*

Мотивация темы: Доступность и высокая реакционная способность металлоорганических соединений, в которых атом металла непосредственно связан с атомом углерода, обусловила их широкое применение в органическом синтезе. Особенно широко используется литий-, магнийорганические соединения, которые служат исходными или промежуточными соединениями для получения веществ различных классов и лекарственных препаратов. Высокая химическая и термическая устойчивость и связанная с этим биологическая инертность полисилоксанов позволяет использовать их в медицинской практике как основу для мазей, кремов и т.п.

Цель: Сформировать знания строения и свойств важнейших металл- и кремнийорганических соединений, используемых в синтезе лекарственных веществ, а также в качестве вспомогательных веществ при изготовлении лекарственных форм.

Конкретные цели

Исходный уровень знаний

Уметь:

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Объяснять строение и свойства элементорганических соединений.2. Написать схемы реакций нуклеофильного присоединения и замещения с литий- и магнийорганическими соединениями как нуклеофильными реагентами.3. Применять знания при написании схем синтеза лекарственных препаратов, а также при решении ситуационных и проблемных задач. | <ol style="list-style-type: none">1. Объяснять электроотрицательность элементов.2. Определять электронные эффекты заместителей.3. Формулировать понятие кислотности и основности органических соединений.4. Объяснять реакции нуклеофильного замещения и присоединения. |
|--|--|

Структура занятия:

- | | |
|--|---------|
| 1. Организационная часть | 3 мин. |
| 2. Контроль уровня подготовки студентов | 5 мин. |
| 3. Практическая часть: «Особенности строения и свойства важнейших элементоорганических соединений» | 15 мин. |
| 3.1. Решение ситуационных и проблемных задач | 20 мин. |
| 4. Контроль усвоения темы | 60 мин. |
| 5. Коррекция типичных ошибок | 10 мин. |
| 6. Подведение итогов достижения учебных целей | 17 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Металлорганические соединения. Получение. Номенклатура.	Напишите формулы: диметилцинк, пропилмагнийиодид, фенилмагнийбромид, тетраэтилсвинец. Проведите классификацию и напишите способы получения элементоорганических соединений.
2.	Металлорганические соединения как нуклеофильные реагенты.	Напишите схемы реакций этил- и бутиллития, этил- и фенилмагнийбромида с формальдегидом, ацетальдегидом, бензальдегидом, ацетоном, этилацетатом, диоксидом углерода. Назовите продукты реакции. Напишите схемы реакций этилмагнийиодида с водой, этанолом, фенолом, этиламином, анилином. Назовите продукты реакции. Получите с помощью металлорганического синтеза пентанол-1, бензойную кислоту, 3-метилбутановую кислоту.
3.	Кремнийорганические соединения.	Напишите схемы синтеза из соответствующих диорганилдихлорсиланов: полидиметил-, полидифенил- и полиметилфенилсилоксан. Укажите на значение кремнийорганических соединений для фармации. Напишите схему силилирования этиленгликоля, глицерина триметилхлорсиланом.

4.	Органические соединения мышьяка. Номенклатура. Свойства.	Напишите формулы: метил-, этил-, фениларсиновой кислот. Проведите классификацию арсинов и охарактеризуйте их кислотно-основные свойства.
5.	Производные арсенобензола – лекарственные препараты.	Напишите формулу 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола, проведите функциональный анализ и укажите на его практическое применение.

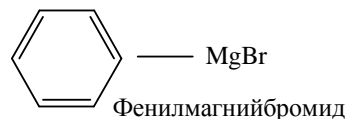
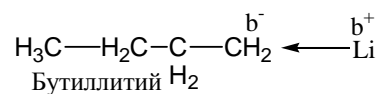
Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача №1.

Получите с помощью металлоорганического синтеза 3-этилпентанол - 3.

Решение.

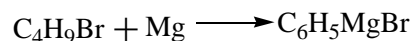
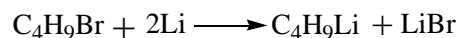
Общий подход. В органическом синтезе из числа металлоорганических соединений наибольшее применение имеют литий- и магнийорганические соединения. Связь углерод-металл в металлоорганических соединениях полярна; ее электронная плотность смещена к атому углерода, поскольку по отношению к металлам углерод является более электроотрицательным элементом. Такое строение металлоорганических соединений обуславливает их сильные основные и нуклеофильные свойства.



Металлоорганический синтез включает две основные стадии:

1) получение металлоорганического соединения и 2) взаимодействие его с соответствующим субстратом.

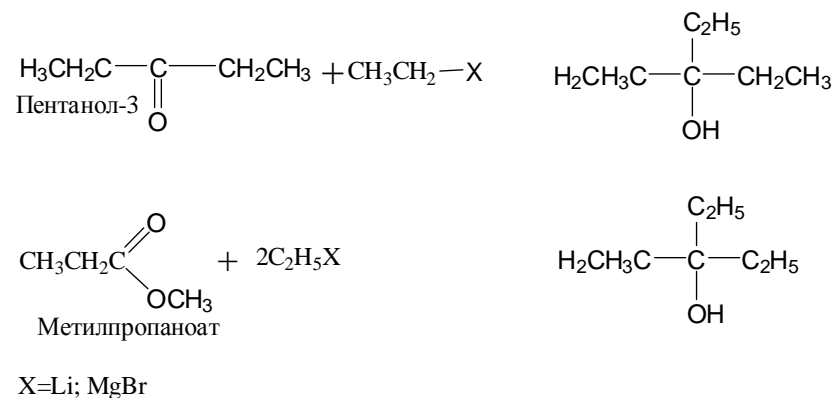
Получают металлоорганические соединения взаимодействием галогеналкилов с металлами, так называемый «прямой» синтез. Реакция проводится в среде безводного диэтилового эфира или тетрагидрофурана.



Литий- и магнийорганические соединения, обладая сильными нуклеофильными свойствами, легко взаимодействуют с карбонильными соединениями, а именно: с электрофильным атомом углерода карбонильной группы с образованием спиртов. В зависимости от строения субстрата могут быть получены первичные, вторичные или третичные спирты. Для получения вторичных спиртов используют альдегиды (кроме первого гомолога - формальдегида). Третичные спирты получают из кетонов и сложных эфиров карбоновых кислот. Первичные же спирты можно получить, используя в качестве карбонильного соединения формальдегид.

Важной реакцией является получение кислот путем взаимодействия металлорганических соединений с диоксидом углерода.

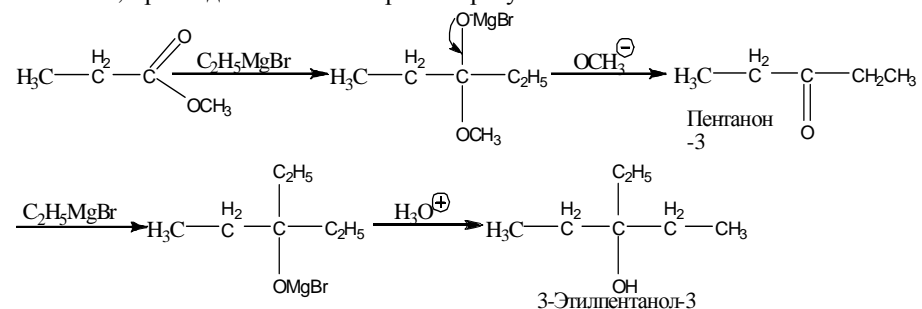
Этап 1. 3-этилпентанол-3 является третичным спиртом. Из приведенной выше схемы видно, что третичные спирты образуются при взаимодействии металлорганических соединений с кетонами или сложными эфирами. Можно представить несколько схем синтеза 3-этилгексанола-3, варьируя «постановку» углеродных радикалов, связанных с атомом углерода, несущими спиртовую функцию.



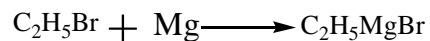
В нашем случае предпочтителен синтез на базе метилпропаноата (метилового эфира пропионовой кислоты), исходя из доступности этого вещества. Металлорганическим реагентом может служить как литий-, так и магнийорганическое соединение. Синтез магнийорганических соединений (реактив Гриньяра) технически более прост, используется в намеченном синтезе этилмагнийбромида.

Этилмагнийбромид взаимодействует с карбонильной группой метилпропаноата по механизму нуклеофильного присоединения с образованием неустойчивого продукта, который отщепляет метоксид-ион и образует кетон.

Кетон присоединяет вторую молекулу этилмагнийбромида и превращается в алкоголят, при подкислении которого образуется 3-этилпентанол-3:



Этап 2. Этилмагнийбромид можно получить взаимодействием бромэтана с магниевыми стружками в среде безводного диэтилового эфира. Механизм этой реакции до конца не выяснен.



Заключение: В результате магнийорганического синтеза получен 3-этилпентанол-3 на основе сложного эфира метилпропаноата.

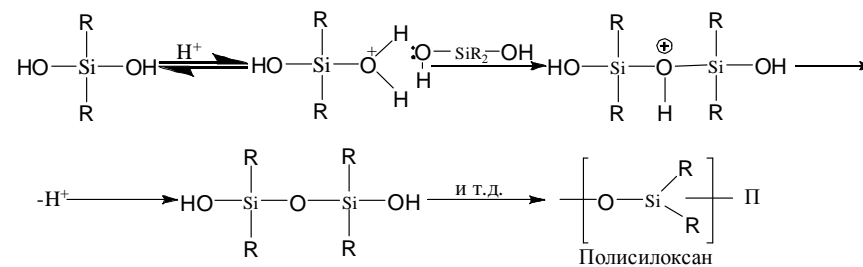
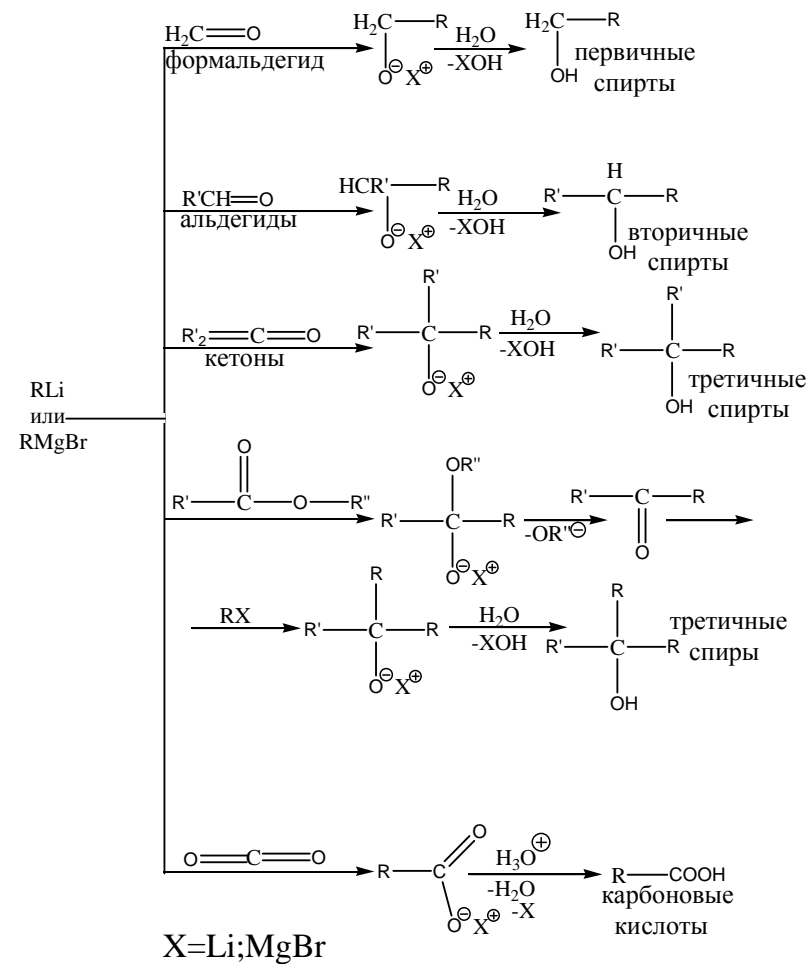
Задача №2.

Синтезируйте из кремния, органических и неорганических реагентов полиметилфенилсилоксан (силиконовая жидкость ПФМС)

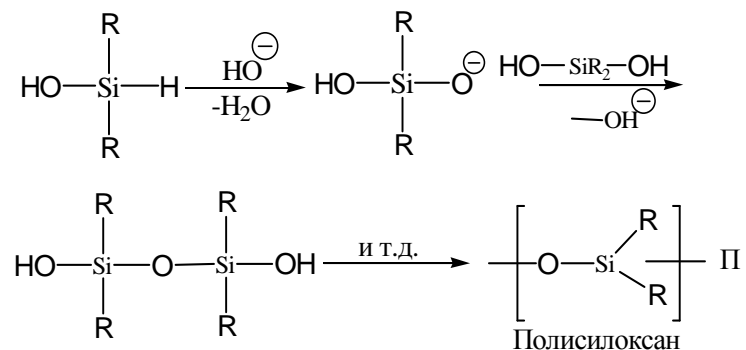
Решение.

Общий подход.

Полисилоксаны - высокомолекулярные соединения. Полисилоксаны образуются при поликонденсации силандиолов в условиях кислотного и основного катализа. Поликонденсация в присутствии кислоты включает протонирование гидроксильной группы силандиола, способствующее превращению плохой уходящей группы (ОН) в хорошую (H₂O). Протонированный силандиол подвергается нуклеофильной атаке второй молекулой силандиола, затем происходит выброс протона (возврат катализатора) и образуется димер.



Поликонденсация, катализируемая основанием, включает образование силанолят-иона (нуклеофильная частица) и последующую нуклеофильную атаку другой молекулы силандиола.

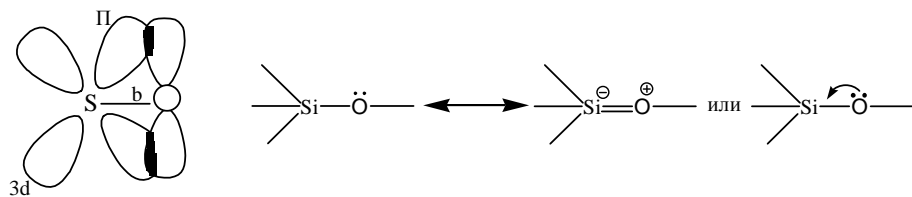


Молекулярную массу образующегося полимера можно регулировать добавлением определенного количества триметилхлорсилана, который силилирует концевые гидроксильные группы и тем самым прекращает поликонденсацию.

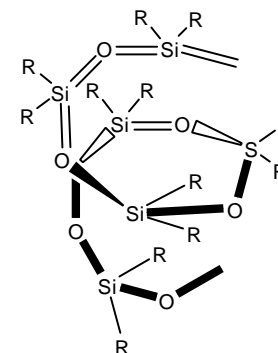


Кремний, в отличие от углерода, образует крайне нестабильные соединения с кратными связями Si=Si и Si=C.

Кремний образует очень прочные связи с электроотрицательными элементами (O, F, Cl). Высокая прочность силоксановой связи (энергия связи Si – O ~ 450 кДж/моль, для сравнения: C – O ~ 355 кДж/моль) объясняется устойчивостью полисилоксанов к действию высоких температур и окислителей. Одна из квантово-механических моделей, объясняющих стабильность связи, предполагает образование дополнительной π-связи в результате перекрывания d- орбитали кремния и p-орбитали кислорода. Связь dπ – pπ образуется по донорно-акцепторному механизму за счет неподеленной пары электронов кислорода.

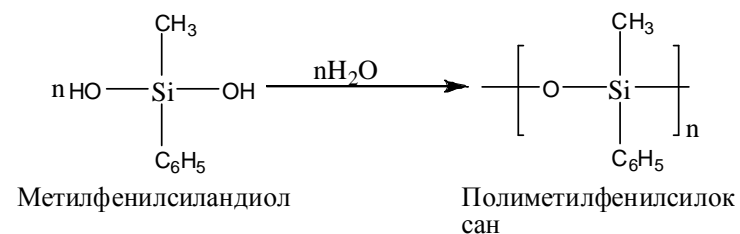


Из других ценных свойств полисилоксанов следует отметить их гидрофобность. Гидрофобность полисилоксанов во многом обусловлена их вторичной структурой (пространственное строение), которая представляет собой спираль, на одном витке которой укладывается 5 полисилоксановых звеньев (связей Si – O), причем гидрофобные органические радикалы обращены наружу, вследствие чего атомы кислорода, которые в принципе могут сольватироваться, оказываются малодоступными для молекул воды.

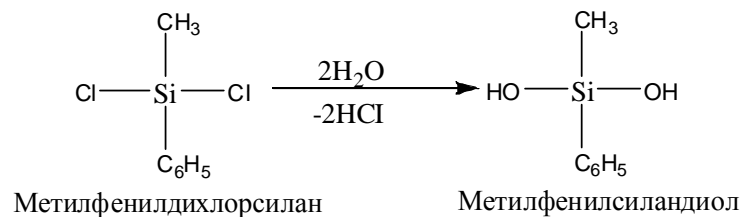


Для составления схемы синтеза требуемого полиметилфенилсилоксана целесообразно использовать ретросинтетический подход.

Этап 1. Полиметилфенилсилоксан получается в результате реакции поликонденсации в условиях кислотного и щелочного катализа.



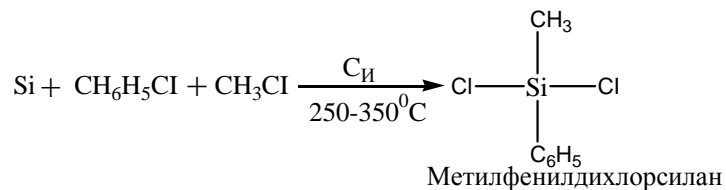
Этап 2. Метилфенилсиландиол получают гидролизом метилфенилди-хлорсилана.



Несмотря на то, что Si – Cl обладает более высокой энергией, чем связь C – Cl, галогенсиланы значительно легче расщепляются нуклеофильными реагентами, чем алкилгалогениды. Повышенная восприимчивость кремния к нуклеофильной атаке объясняется тем, что он менее электроотрицательный элемент, чем углерод.

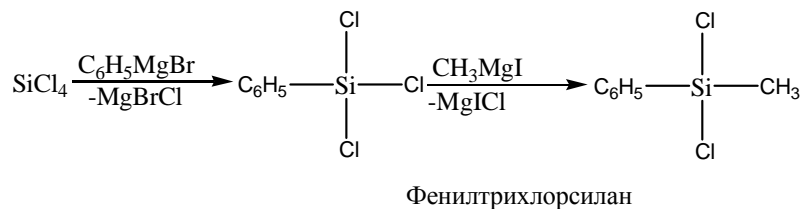
Этап 3. Метилфенилди-хлоросилан можно получить двумя путями:

1) с помощью «прямого» синтеза (промышленный способ), который состоит во взаимодействии кремния с галогеналкилами или арилами в присутствии катализатора (медь, серебро):



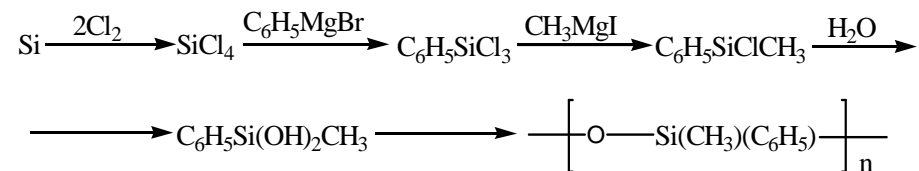
Реакция сопровождается образованием многочисленных побочных продуктов.

2) в лаборатории органилгалогенсиланы обычно получают с помощью металлорганического синтеза из тетрагалогенидов кремния:



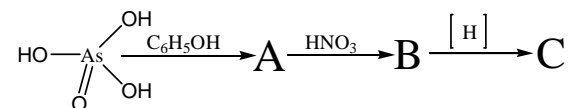
Тетрахлорид кремния легко получается из элементов.

Заключение. Полиметилфенилсилоксан может быть получен по следующим схемам:



Вопросы самоконтроля.

1. Напишите схему реакций бутилмагнийбромида как основания с водой, уксусной кислотой, бутанолом, диэтиламинол.
2. Структура ряда лекарственных веществ антигистаминного действия включает остаток вторичного спирта бензгидрола (дифенилметанол). Получите бензгидрол с помощью металлорганического синтеза.
3. Заполните схему превращений и назовите продукты реакции. Укажите практическое значение для фармации.



Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.-1981.ч.1.-ст.439-441, 444-454; ч. II.- с. 159-163.
2. Конспект лекций.

Дополнительная:

1. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии.- ч. II.- с.345-373.
2. Терней А. Современная органическая химия. М.: Мир.- 1981.- ч.II.- с. 359-370.

ЗАНЯТИЕ № 18

Итоговый модульный контроль: «Биологически важные классы биоорганических соединений. Биополимеры и их структурные компоненты.»

ПЕРЕЧЕНЬ

контрольных вопросов к сдаче итогового модуля по курсу органической химии

1. Органическая 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 природе 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 орбиталей, 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.
9. Взаимное влияние атомов в органических молекулах: поляризация связей; индуктивный (I-) и мезомерный (M-) эффекты. Влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на реакционную способность молекул.
10. Пространственное строение биоорганических соединений: формулы стереохимий; конфигурация та конформация. Стереизомеры: геометрические, оптические, поворотные (конформеры).
11. Геометрическая изомерия в замещенных алкенах, циклоалкане, ненасыщенных высших жирных кислотах, дикарбоновых кислотах. *Цис-*, *транс-* и *E/Z-*номенклатурные системы.
12. Оптическая изомерия; хиральность молекул органических соединений. *D/Z-* и *R/S-* стереохимические номенклатуры. Энантиомеры и диастереоизомер в

- биоорганических соединений. Связь пространственного строения и физиологической активности.
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 механизмам реакции.
 16. Характеристика и примеры отдельных типов реакций в биоорганической химии: присоединение, замещение, отщепление (элиминирование), перегруппировка, окисление и возобновление.
 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 биоорганических 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 оснований 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 та 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, образования, свойства.
 28. Амины: номенклатура, свойства. Биомедицинское значение биогенных

аминов (адреналина, норадреналина, дофамина, триптамина, серотонина, гистамина) и полиаминов (спермидина, спермина, путресцина, кадаверина).

29. Ароматические амины: строение, свойства. Анилин как предшественник в синтезе лекарственных средств - сульфаниламида, фенаcetина, анестезина, новокаина.
30. Аминоспирты: строение, свойства. Биомедицинское значение этаноламина (коламина), холина, ацетилхолина.
31. Гидроксикислоты в биорганической химии: строение и свойства монокарбоновых (молочной, β -гидроксимасляной) дикарбоновых (яблочной, винной) и трикарбоновых (лимонной, цис-аконитовой) гидроксикислот.
32. Аминокислоты: строение, стереоизомерия, химические свойства. Биомедицинское значение L- α -аминокислот. Реакции биохимических превращений аминокислот: дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование.
33. Строение и свойства наиболее распространенных в биообъектах оксокислот: пировиноградной, ацетоуксусной, щавелевоуксусной, α -кетоглутаровой. Понятие о кетонных 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 (пирол, фуран, тиофен). Биомедицинское значение тетрапирольных соединений: порфина, порфиринов, гема.
36. Индол и его производные: триптофан и реакции образования триптамина и серотонина; индоксил, скатол, скатоксил - 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 разными 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. Диазин: пиримидин, пиразин, пиридазин. Азотистые основы - производные пиримидина (урацил, цитозин, тимин).
41. Производные пиримидина как лекарственные средства: 5-фторурацил, оротат калия. Барбитуровая кислота: барбитураты как снотворные и

- противоэпилептические средства (фенобарбитал, веронал).
42. Шестичленные гетероциклы с разными гетероатомами. Фенотиазины (аминазин и 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 сердечно-сосудистую системы.
 46. Углеводы: определение, классификация. Моносахариды (альдозы и кетозы; триозы, тетрозы, 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 возобновления 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 гликозаминогликанов (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: фосфатидная кислота, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин. Гликолипиды. Роль сложных липидов в строении биомембран.
 54. Стероиды как производные циклопентанпергидрофенантрена (стерана). Строение биологически важных представителей стероидов: холестерин, витамина D, желчных кислот, кортикостероидов, половых гормонов.
 55. Аминокислотный состав белков и пептидов; классификация естественных L- α -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, 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 (сегментация, 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, что входят в состав естественных нуклеотидов. Минорные азотистые основания.
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 оснований. Первичная, вторичная и третичная структура ДНК.
66. РНК: строение, типы РНК и их роль в биосинтезе белков.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ, КОТОРЫМИ ДОЛЖНЫ
ОВЛАДЕТЬ СТУДЕНТЫ ВО ВРЕМЯ ИЗУЧЕНИЯ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

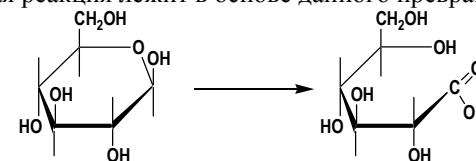
1. Проведение йодоформной пробы на ацетон.
2. Проведение реакции Тромера с формальдегидом.
3. Проведение реакции Вагнера с олеиновой кислотой.
4. Доведение ненасыщенности жира (реакция с KMnO_4).
5. Доведение наличия свободного фенольного гидроксила в салициловой кислоте.
6. Доведение наличия свободного фенольного гидроксила в салоле.
7. Получение реактива Фелинга.
8. Проведение реакции Фелинга с глюкозой, лактозой, мальтозой.
9. Проведенной качественной реакции на крахмал.
10. Получение глюконата меди.
11. Проведение нингидриновой реакции из α -аминокислотами, пептидами, белками.
12. Проведение ксантопротеиновой реакции с ароматическими аминокислотами, пептидами, белками.
13. Проведение реакции Фоля с серосодержащими аминокислотами, пептидами, белками.
14. Проведение биуретовой реакции с пептидами и белками.
15. Осаждение белков трихлоруксусной кислотой.
16. Осаждение белков сульфосалициловой кислотой.

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

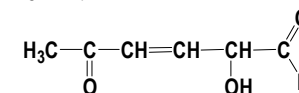
1. Образовательно - профессиональные программы (ОПП) подготовки специалистов (Приказ МОН Украины от 16.04.03г. №239).
2. Рекомендации относительно разработки учебных программ научных дисциплин (Приказ МОН Украины от 12.10.2004г. №492).
3. Ластухин Ю.О., Воронов С.А. Органическая химия.-Львов: Центр Европы, 2001 г.-С. 863.
4. Губский Ю.И., Хмелевский Ю.В., Сударикова Л.Г., Усатенко О.К. Биоорганическая химия. -К.: Высшая школа, 1997. - С. 285.
5. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия.- М.: Медицина, 1991.-С. 528.
6. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии - .: Мир, 1977.-С. 226.
7. Дрюк В.Г., Малиновский М.С. Курс органической химии.-К.: Высшая школа, 1987.-С. 400
8. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия.- М.: Просвещение, 1987.- С. 815.
9. 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. -Харков.: Основа. - 1996. - Кн. 1 – С. 145; кн. 2-1996.–С 479; кн. 3 - 1997.-С. 256.

ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ТЕСТОВ К СДАЧЕ ИТОГОВОГО МОДУЛЯ

1. Укажите, какая реакция лежит в основе данного превращения:

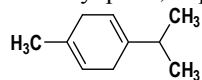


- A. Восстановление
 B. Рециклизация
 C. Переэтерификация
 D. Окисление
 E. Гидролиз
2. Выберите наиболее правильное название (согласно номенклатуре IUPAC) для следующего соединения:



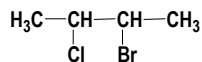
- A. 2-гидрокси-5-оксогексен-3-аль
 B. 2,6-диоксо-5-гидроксигексен-3
 C. 1,5-диоксогексен-3-ол-2
 D. 1-оксо-2-гидроксигексен-3-он-4
 E. 2-оксо-5-гидроксигексеналь
3. Выберите соединение, которое можно использовать для получения 2-хлорпропана в одну стадию:
- A. $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
 B. $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$
 C. $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{COOH}$
 D. CH_3-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. γ -Терпинен – содержится в масле укропа, кориандра и хвои.

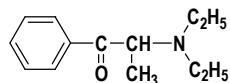


Какое максимальное количество молекул брома может присоединиться к молекуле γ -терпинена?

- A. 2
B. 0
C. 4
D. 1
E. 3
6. Укажите количество центров хиральности для молекулы следующего соединения:

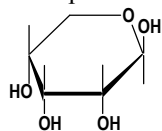


- A. 3
B. 2
C. 4
D. 1
E. 0
7. Фепранон – препарат, применяемый для подавления аппетита, имеет следующее строение:



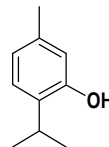
Выберите реагент, с которым фепранон будет образовывать оксим:

- 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. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$
8. Выберите наиболее правильное название следующего моносахарида:



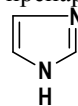
- A. β -D-Рибопираноза
B. β -D-Дезоксирибопираноза
C. α -D-Рибопираноза
D. β -D-Рибофураноза
E. α -D-Глюкопираноза

9. Тимол – антисептик, применяется при желудочно-кишечных заболеваниях.



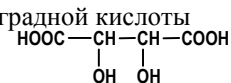
Укажите реагенты для качественного обнаружения тимола.

- 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
10. Имидазол – гетероцикл, лежащий в основе таких лекарственных препаратов, как нафтизин, метронидазол, этимизол и др.

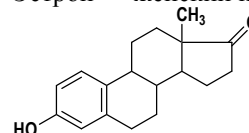


Укажите электронные эффекты пириольного атома азота.

- A. -M
B. -I; +M
C. +M
D. +I; +M
E. -I; -M
11. Укажите количество асимметрических атомов углерода в молекуле виноградной кислоты



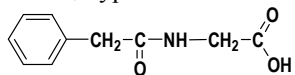
- A. 4
B. 0
C. 2
D. 1
E. 3
12. Эстрон — женский половой гормон.



Укажите реагент для качественного обнаружения фенольного гидроксила эстрона.

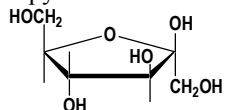
- A. NaHCO_3
B. ZnCl_2
C. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
D. AgNO_3
E. FeCl_3

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



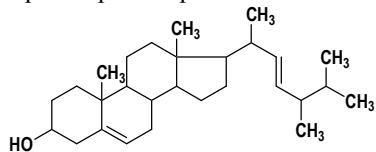
Укажите реагент, взаимодействующий с фенацетуровой кислотой по COOH-группе:

- A. Br₂
B. CH₃-O-CH₃
C. HCl
D. C₂H₅OH (H⁺)
E. C₂H₅Cl (AlCl₃)
14. 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.
15. Фруктоза – кетогексоза, содержится в фруктах, меде.



Укажите явление, являющееся причиной положительной реакции "серебряного зеркала".

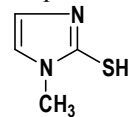
- A. Эпимеризация
B. Таутомерия
C. Мутаротация
D. Структурная изомерия
E. Энантиомерия
16. Эргостерин — растительный стерин.



Укажите реагент, который можно использовать для доказательства наличия спиртового гидроксила.

- A. AgNO₃
B. FeCl₃
C. K₂Cr₂O₇
D. Cu(OH)₂
E. I₂ (KOH)

17. Мерказолил – антидиуретический 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.
18. Укажите соединение, являющееся мономером клетчатки.
- A. Фруктоза
 - B. Арабиноза
 - C. Рибоза
 - D. Галактоза
 - E. Глюкоза
19. 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. $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
20. 4-Метил-1-фенилпентанол-2 – один из 300 компонентов, создающих запах какао.
-
- CC(C)CC(O)c1ccccc1
- К какому классу органических соединений он относится?
- A. Кетон
 - B. Спирт третичный
 - C. Фенол
 - D. Спирт вторичный
 - E. Спирт первичный
21. 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. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$

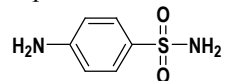
22. Природные жиры имеют жидкую или твердую консистенцию. Укажите главную причину существования жиров в том или ином агрегатном состоянии.

- A. Соотношение насыщенных и ненасыщенных кислот.
- B. Размеры молекул.
- C. Наличие водородных связей.
- D. Способ получения.
- E. Сольватация молекул.

23. Укажите, к какому классу органических соединений относится мочевины:

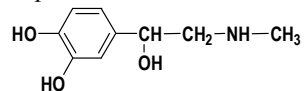
- A. Альдегид
- B. Кетон
- C. Аминокислота
- D. Диаминокислота
- E. Диамид кислоты

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



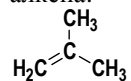
- A. Ароматическая кислота
- B. Ароматическая сульфокислота
- C. Карбоциклический амин
- D. Ароматический амин
- E. Амид ароматической сульфокислоты

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

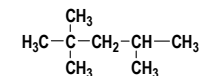


- A. Фенольный гидроксил
- B. Вторичная аминогруппа
- C. Первичный спиртовый гидроксил
- D. Ароматическое ядро
- E. Вторичный спиртовый гидроксил

26. Укажите соединение, которое образуется при гидратации следующего алкена:

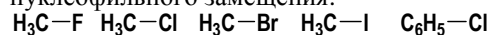


- A. Изобутанол
 B. 2-метилпропанол-1
 C. Пропанол-2
 D. 2-Метилпропандиол-1,2
 E. 2-Метилпропанол-2
27. Изооктан – стандарт моторного топлива с октановым числом 100, имеющий следующее строение:



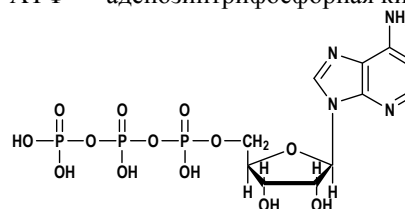
Выберите название алкана по номенклатуре IUPAC.

- A. Изопропилнеопентан
 B. 2,2,4-Триметилпептан
 C. Триметилизобутилметан
 D. Изооктан
 E. 2,4,4-Триметилпентан
28. Какое из приведенных ниже соединений будет легче вступать в реакции нуклеофильного замещения:



1 **2** **3** **4** **5**

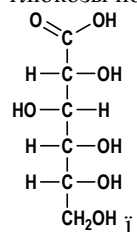
- A. 5
 B. 3
 C. 1
 D. 2
 E. 4
29. АТФ — аденозинтрифосфорная кислота:



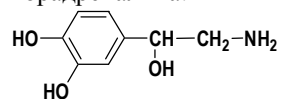
Укажите тип связи между остатками фосфорной кислоты в молекуле АТФ.

- A. Амидная.
 B. О-Гликозидная.
 C. Сложноэфирная.
 D. Простая эфирная.
 E. Ангидридная.

30. Укажите наиболее приемлемый реагент, с помощью которого можно из глюкозы получить глюконовую кислоту:

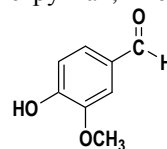


- A. KMnO_4
B. H_2SO_4
C. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
D. HNO_3
E. Бромная вода
31. Выберите оптимальные условия получения этилацетата.
- A. Нагревание уксусной кислоты с избытком этилового спирта в присутствии конц. H_2SO_4 .
B. Нагревание уксусной кислоты с эквимолярным количеством этилового спирта 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.
32. Укажите количество асимметрических атомов углерода в молекуле норадреналина:



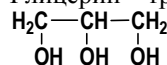
- A. 3
B. 2
C. 0
D. 4
E. 1

33. 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
34. Глицерин – трехатомный спирт, входящий в состав жиров:



Укажите количество асимметрических атомов углерода (центров хиральности) в его молекуле.

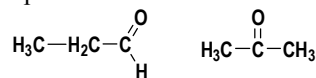
- A. 2
 B. 1
 C. 3
 D. 0
 E. 4

35. С помощью какого реагента можно качественно отличить пропин от пропена?



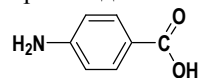
- A. Cl_2
 B. $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$
 C. O_3
 D. Br_2
 E. KMnO_4

36. Укажите реагент, с помощью которого можно отличить пропаналь и пропанон:



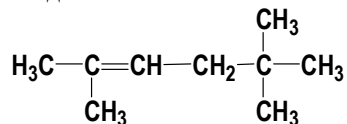
- A. KOH
 B. CuSO_4
 C. $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$
 D. $\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})$
 E. HBr

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

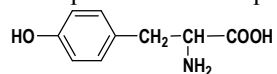


Укажите реагент, с помощью которого можно получить ее гидразид:

- 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. $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$
38. 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
39. 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.
40. Укажите вид и знак электронных эффектов атома азота в молекуле анилина:
f_27
A. -I

СОДЕРЖАНИЕ

№	Тема	Стр.
1.	Основные методы выделения и очистки; элементный анализ органических соединений.....	3
2.	ИК-, УФ-, ПМР- спектроскопия в органической химии. Коллоквиум: «Методы выделения, очистки и идентификации органических соединений».....	10
3.	Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом. Синтезы ацетанилида.....	21
4.	Гетероциклические пятичленные соединения с двумя гетероатомами. Синтез ацетилсалициловой кислоты.....	29
5.	Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза.....	32
6.	Шестичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами. Нетиповые синтезы.....	35
7.	Конденсированные гетероциклические соединения. Алкалоиды. Контрольная работа по теме “Гетероциклические соединения”.....	47
8.	Моносахариды. Малый практикум.....	57
9.	Олиго- и полисахариды. Малый практикум. Нетиповые синтезы.....	64
10.	Углеводы. Контрольная работа №2. Продолжение синтеза.....	73
11.	Аминокислоты. Пептиды. Белки. Малый практикум.....	80
12.	« α -Аминокислоты, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты».....	90
13.	«Триацилглицериды, фосфолипиды».....	99
14.	«Изопреноиды».....	108
15.	«Стероиды».....	113
16.	«Низкомолекулярные биологически активные соединения: липиды, терпены, стероиды».....	123
17.	«Элементорганические соединения».....	127
18.	Итоговый модульный контроль: «Биологически важные классы биоорганических соединений. Биополимеры и их структурные компоненты.».....	137

