

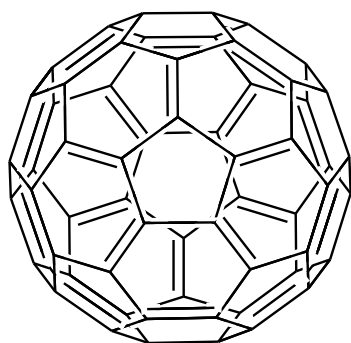
**Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова**

Кафедра биологической и общей химии

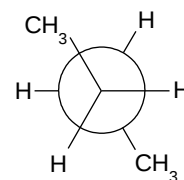
СМИРНОВА О.В.

**ПОСОБИЕ ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
Часть I**

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**



Для студентов медицинского, стоматологического факультетов и факультета
медицинской психологии ВНМУ им. Н.И.Пирогова



Винница 2009

Пособие утверждено на Центральном методкоме ВНМУ им. Н.И. Пирогова

(протокол № от 2009г.)

Рецензенты:

Луцюк Н.Б. – профессор , зав.
кафедрой общей и
биологической химии

Антонюк В.С. – канд.хим.наук,
ст. преподаватель
кафедры химии
фармацевтического
факультета

Содержание

1. Биоорганическая химия как предмет.....	4
2. Электронное строение атома углерода и его химических связей.....	4
3. Пространственное строение биологически активных соединений.....	9
4. Сопряжение и ароматичность биологически активных соединений.....	21
5. Электронные эффекты.....	33
6. Кислотность и основность биологически активных соединений.....	37

Биоорганическая химия как научное направление возникла во второй половине 20-го столетия, а как предмет высшей школы введена в программу в 1982г.

Биоорганическая химия изучает строение, физико-химические свойства и механизмы реакций, в которых принимают участие биологически активные соединения.

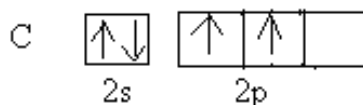
Биологически активными называются соединения, которые синтезируются в организме человека или попадают в организм и участвуют в биохимических процессах. К ним относятся:

биополимеры	низкомолекулярные вещества
↓	↓
белки	витамины
нуклеиновые кислоты	гормоны
полисахариды	алкалоиды
и их производные,	лекарственные вещества
содержащие липиды	и другие

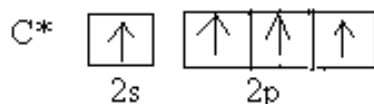
Хотя биоорганическая химия возникла на границе органической и биологической химии, она использует теоретические представления и физико – химические методы исследования классической органической химии. Научной основой биоорганической химии является теория Бутлерова, которая объясняет многочисленность и разнообразие органических соединений.

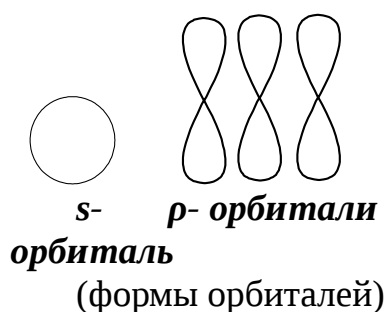
ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ АТОМА УГЛЕРОДА И ЕГО ХИМИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ

Одна из причин многочисленности и разнообразия органических соединений лежит в особенностях строения атома углерода. Электронно – графическая формула атома углерода в невозбужденном состоянии имеет вид:



Имея два неспаренных электрона углерод может образовать две валентные связи. Однако в органических соединениях атом углерода в соответствии с теорией Бутлерова всегда четырехвалентный., то есть он находится в возбужденном состоянии и его электронно – графическая формула в этом случае имеет вид:



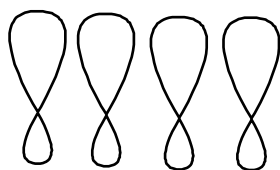


Такой атом углерода образует четыре валентные связи, но они неравноценны, так как s - и p - орбитали имеют разную энергию и форму. В молекулах же алканов все связи равноценны, что достигается благодаря гибридизации.

Гибридизация – это выравнивание орбиталей по энергии и форме.

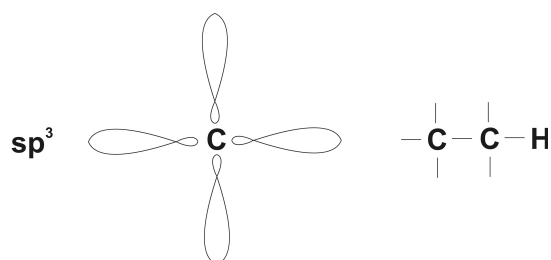
В зависимости от условий, в которых идет образование химических связей атом углерода находится в состоянии разной гибридизации.

1). Если условия образования связи такие, что одна s - орбиталь и три p - орбитали гибридизуются, то образуются четыре равноценных sp^3 – гибридных орбитали. Они имеют одинаковую энергию и форму. В этом случае говорят, что атом углерода находится в sp^3 – гибридизации.

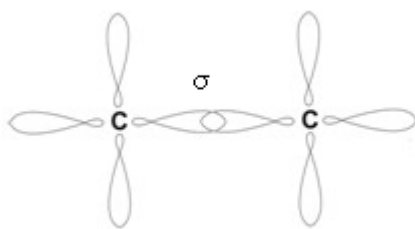


sp^3 – гибридные орбитали

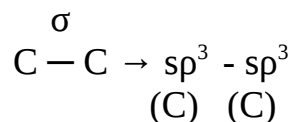
Такой атом углерода отдает на образование химических связей четыре равноценных sp^3 – гибридных орбитали.



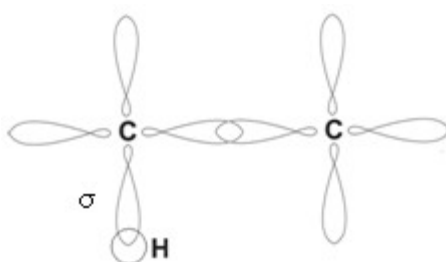
Если sp^3 – гибридный атом углерода образует химическую связь с другим sp^3 – гибридным атомом углерода, то происходит перекрывание этих гибридных орбиталей и образуется σ – связь.



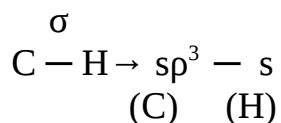
Схематически это можно записать так:



Связь C-H в алканах это σ - связь и образуется в результате перекрывания sp^3 - гибридной орбитали углерода и s-орбитали атома водорода.

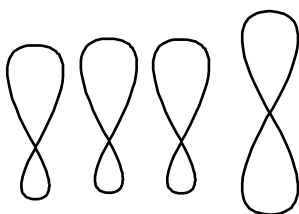


Схематически это можно записать так:



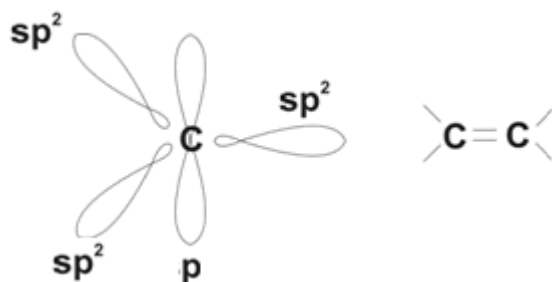
sp^3 - Гибридные орбитали направлены под углом $109^\circ 28'$ и обуславливают **пространственную конфигурацию** молекулы.

2) В других условиях образования химической связи атом углерода находится в sp^2 - гибридизации. Такой атом имеет три sp^2 - гибридных орбитали и одну свободную p – орбиталь.

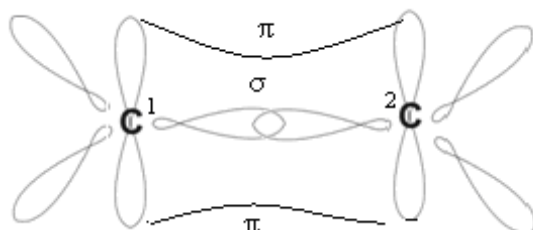


sp^2 - орбитали p – орбиталь

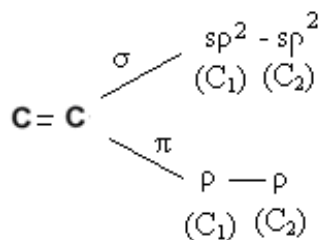
В состоянии sp^2 - гибридизации атом углерода находится в алкенах:



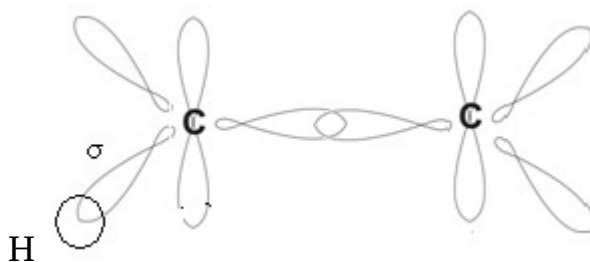
Двойная связь между атомами углерода в алкенах состоит из σ – связи и π - связи. σ - Связь образуется в результате перекрывания sp^2 - орбиталей, а π - связь образуется в результате перекрывания свободных p - орбиталей.



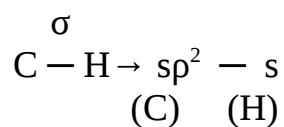
Схематически это можно записать так:



Связь C-H в алкенах это σ - связь и образуется в результате перекрывания sp^2 - гибридной орбитали углерода и s -орбитали атома водорода.



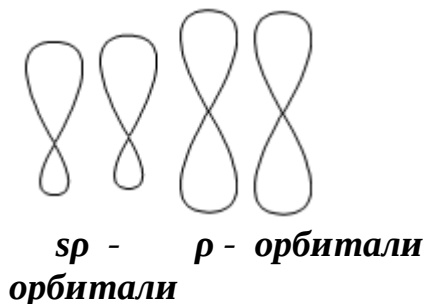
Схематически это можна записать так:



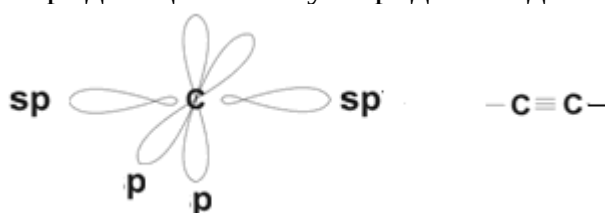
sp^2 - Гибридные орбитали направлены под углом 120° , то есть молекула расположена **в плоскости**.

3) Условия образования химической связи могут быть такими, что атом углерода находится в sp - гибридизации .

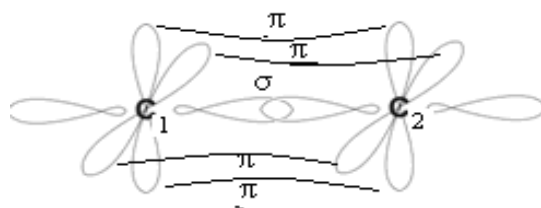
Такой углеродный атом имеет две sp - гибридных орбитали и две свободных p - орбитали.



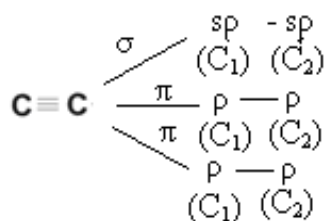
В состоянии sp - гибридизации атом углерода находится в алкинах.



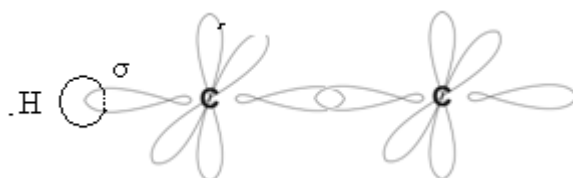
В алкинах между атомами углерода – тройная связь. Одна из них σ - связь образуется в результате перекрывания sp - гибридных орбиталей. Остальные две связи – это π - связи, которые образуются в результате перекрывания свободных p - орбиталей.



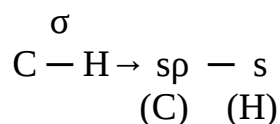
Схематически это можно записать так:



Связь C-H в алкинах – это σ - связь, которая образуется в результате перекрывания sp - гибридной орбитали атома углерода и s - орбитали атома водорода.

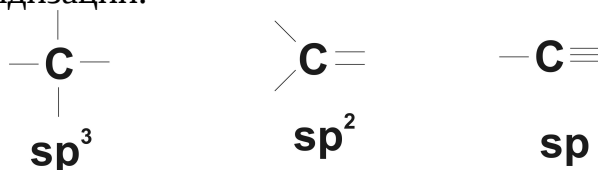


Схематически это можно записать так:



sp - Гибридные орбитали направлены под углом 180°, то есть молекула имеет **линейную конфигурацию**.

Таким образом, если атом углерода образует четыре простых σ – связи, он находится в sp^3 - гибридизации. Если атом углерода образует двойную связь с каким-либо другим атомом, он находится в sp^2 - гибридизации. Если атом углерода образует тройную связь с другими атомами, он находится в sp -гибридизации.



В биологически активных соединениях атом углерода в основном находится в sp^3 - гибридизации и в sp^2 - гибридизации.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОДИНЕНИЙ

Другой причиной многочисленности и разнообразия органических соединений является изомерия.

Изомерия – это существование органических соединений с одинаковым качественным и количественным составом, но разными свойствами, что объясняется разным строением (структурой) органических соединений.

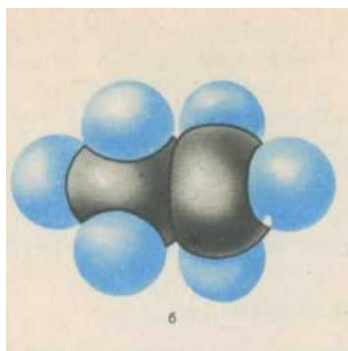
Для биоорганической и биологической химии изомерия является причиной разной биологической активности. То есть только определенные изомеры проявляют биологическую активность, которая может исчезнуть в процессе изомеризации, что вызывает патологические изменения в организме человека.

Одним из видов изомерии является пространственная изомерия. Молекулы органических соединений могут по разному располагаться в пространстве.

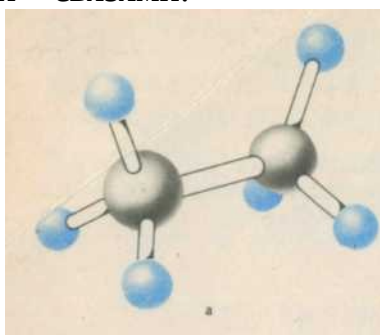
Пространственное расположение молекул называется конфигурацией.

Для пространственного изображения молекул используют:

а) модели Стюарта, в которых атомы изображаются в виде полусферы:



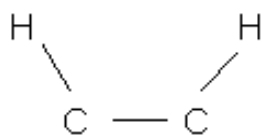
б) шаро-стержневые модели, в которых атомы изображаются в виде сферы, соединенные стержнями – связями:



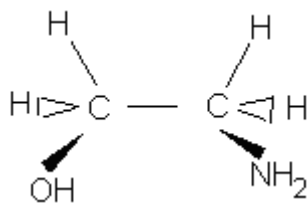
На плоскости пространственное расположение молекул записывают с помощью **стереохимических формул или конфигураций**.

Например, чтобы написать конфигурацию молекулы коламина

$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (образуется в организме человека в результате декарбоксилирования аминокислоты серин), необходимо составить модель молекулы и посмотреть на нее так, чтобы видеть два атома углерода, два атома водорода, которые направлены вверх и лежат в одной плоскости с атомами углерода, связи между ними записываем как обычно в структурной формуле, т.е. одной линией:



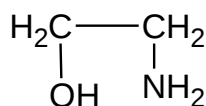
Два другие атома водорода направлены в пространстве от наблюдателя, их записываем на связь \diagup . Функциональные группы $\text{HO}-$ и NH_2 направлены в пространстве к наблюдателю, их записываем на связь \blacktriangleright .



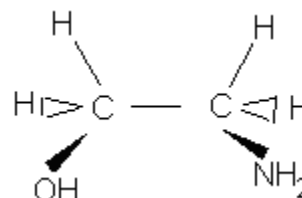
конфигурация

Таким образом, для характеристики коламина можно написать следующие формулы:

C_2H_7ON
молекулярная
формула



структурная
формула



конфигурация

Характеристика некоторых биологически активных соединений дана в таблице № 1.

Таблица № 1

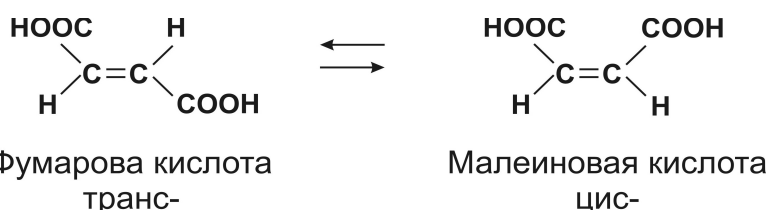
Биологически активное вещество	Молекулярная формула	Структурная формула	Конфигурация
этанол – антисептическое средство; токсическое действие на организм человека	$C_2 H_6 O$	$CH_3-CH_2 - OH$	
Этиленгликоль – антифриз; токсическое действие на организм человека	$C_2 H_6 O_2$	$\begin{array}{c} CH_2-CH_2 \\ \quad \\ HO \quad OH \end{array}$	
хлорэтан – анестезирующее средство	$C_2 H_5 Cl$	$CH_3 - CH_2 - Cl$	
таурин – промежуточное соединение в процессе синтеза желчных кислот:	$C_2 H_7 N O_3 S$	$\begin{array}{c} HO_3S - CH_2 - CH_2 - NH_2 \\ \quad \\ HO_3S \quad NH_2 \end{array}$	

Виды пространственной изомерии.

ЦИС – ТРАНС ИЗОМЕРИЯ

Цис- транс- изомерия обусловлена разным расположением атомов относительно двойной связи.

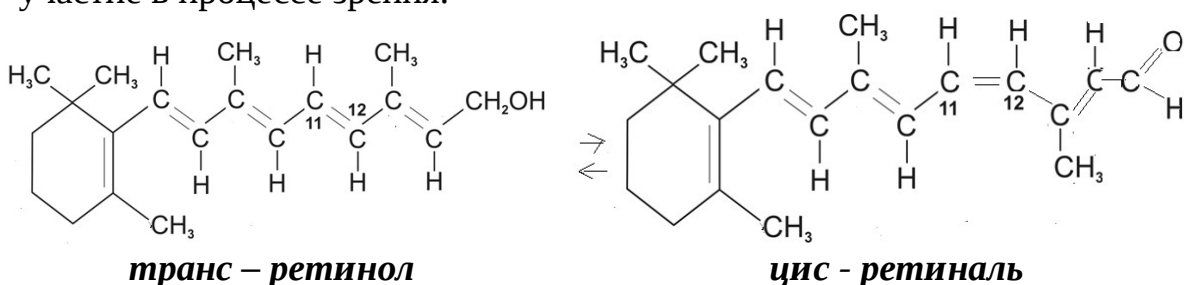
Классическим примером цис- транс- изомерии является фумаровая-малеиновая кислоты



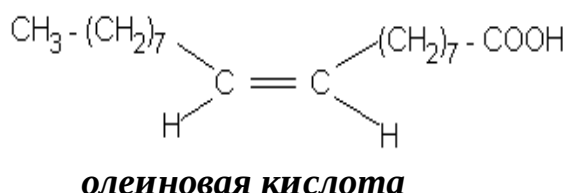
Изомеризация идет с разрывом связей.

Биологическое значения цис- транс- изомерии.

- 1) Фумаровая кислота образуется в организме человека в норме. Образование малеиновой кислоты вызывает заболевание кожи – псориаз.
- 2) Ретинол (витамин А) имеет транс- конфигурацию. В организме человека он изомеризуется и приобретает цис- конфигурацию, которая принимает участие в процессе зрения.



- 3) Высшие ненасыщенные жирные кислоты в составе липидов имеют цис- конфигурацию.



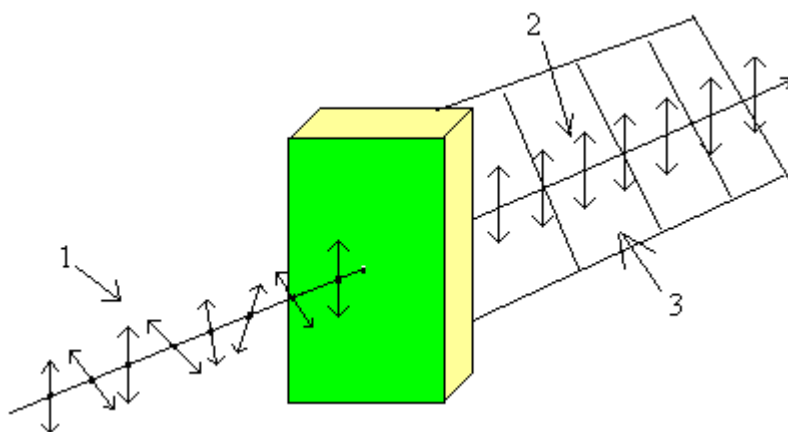
Это обуславливает их укороченный и согнутый вид, что имеет значение для поддержания структуры клеточной мембраны.

- 4) Природные соединения полипренолы, которые транспортируют углеводы в организме человека, имеют цис- конфигурацию.

ЭНАНТИОМЕРИЯ

Энантиомерия – вид изомерии обусловленный способностью веществ вращать плоскость поляризации.

Плоскость поляризации расположена перпендикулярно плоскости поляризованного луча. Поляризованный луч образуется при пропускании обыкновенного светового луча, в котором колебания происходят в разных плоскостях.(1), через призму исландского шпата. В результате электромагнитные колебания в поляризованном луче происходят в одной плоскости (2).



Если на пути поляризованного луча поставить пробирку с раствором органического соединения, то плоскость поляризации (3) будет вращаться в правую или в левую сторону.

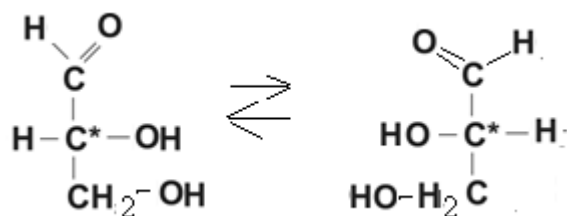
Способность некоторых веществ вращать плоскость поляризации называется *оптической активностью*.

Оптическую активность проявляют только асимметричные молекулы. Асимметрия – один из основных признаков живой природы: аминокислоты, моносахариды, полисахариды, ДНК – это асимметричные молекулы. Самым асимметричным телом является рука человека. Рука по гречески *хирос*. Отсюда термины – хирургия, хиромантия и термин в органической химии – хиральность.

Хиральность – это свойство вещества существовать в виде пары несовместимых друг с другом зеркальных отражений.

Формулы хиральных молекул принято записывать в проекции Фишера, то есть вертикально располагают углеродную цепь, а у верхнего атома углерода записывают старшую функциональную группу.

Примером хиральной молекулы может быть глицеральдегид:



D – глирецальдегид *L* – глицеральдегид

Эти молекулы асимметричны, так как имеют асимметричный атом углерода C* или хиральный центр.

Хиральный центр – это атом углерода, который находится в sp^3 - гибридизации и связан с четырьмя разными заместителями.

Эти две молекулы имеют разную конфигурацию хирального центра. В первой молекуле функциональная группа расположена справа, поэтому молекула имеет D – конфигурацию. Во второй молекуле функциональная группа расположена слева, поэтому молекула имеет L – конфигурацию. **D- и L- это относительная конфигурация.**

Эти две молекулы являются оптическими изомерами.

Оптическими называются изомеры, которые вращают плоскость поляризации на один и тот же угол только в разные стороны.

Вращение вправо обозначают знаком – «+», вращение влево обозначают «-».

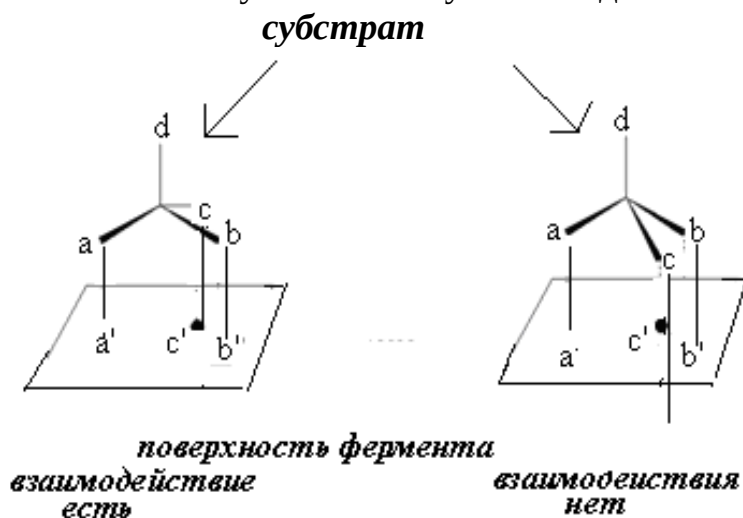
«+» и «-» это **абсолютная конфигурация**, которая определяется только экспериментально с помощью поляриметра.

Энантиомеры – это изомеры, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отражение. Смесь энантиомеров называется *рацемат*. Рацемат оптически неактивен.

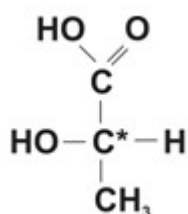
Диастереомеры - это изомеры, которые не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отражение.

Биологическое значение энантиомерии.

А). В организме человека субстрат и активные центры ферментов являются оптическими антиподами, то есть они подходят друг к другу как ключ к замку. Только в этом случае они могут взаимодействовать.

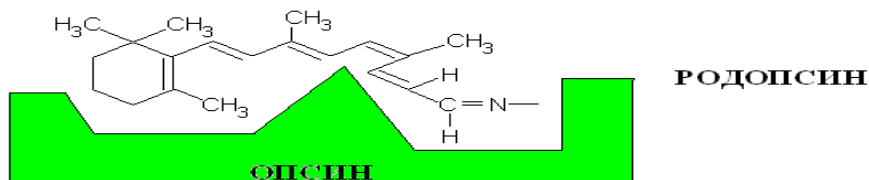


Б). Молочная кислота в организме человека имеет конфигурацию L (+).



L (+) – молочная кислота

В). Цис-ретиаль и белок опсин являются оптическими антиподами. В этом случае они взаимодействуют и образуют комплекс родопсин, который участвует в процессе зрения.



Г). Антиген и антитело взаимодействуют между собой, так как они являются оптическими антиподами и подходят друг к другу как ключ к замку.

КОНФОРМАЦИОННАЯ ИЗОМЕРИЯ

Конформационная изомерия обусловлена вращением атомных групп относительно углерод – углеродной σ – связи.

Изомеры, которые при этом образуются называются **конформеры**. Это не разные, а одна молекула, но разные геометрические формы её.

Причина вращения – это отталкивание атомов, если они находятся на расстоянии, которое приблизительно равно сумме радиусов атомов.

Конформация соединений с открытой углеродной цепью

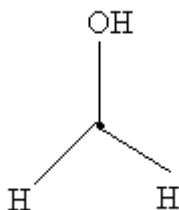
При вращении атомов относительно σ – связи могут быть два крайних положения:

а) при котором атомы находятся друг за другом и затеняют (заслоняют) друг друга;

б) при котором атомы находятся на максимальном расстоянии друг от друга.

Для изображения конформеров используют проекции Ньюмена. Для этого необходимо посмотреть на модель вдоль углерод – углеродной σ – связи.

Атом углерода, который находится ближе к наблюдателю, обозначают точкой; от нее под углом $109^\circ 28'$ проводим связи и записываем атомы и атомные группы, которые соединяются с этим атомом.



Атом углерода, который находится за первым атомом и невидим для

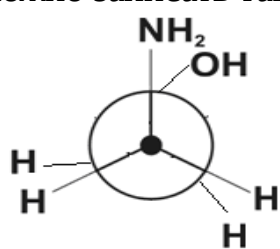
наблюдателя., изображают окружностью. Так как его связи тоже не видны, то для изображения их немного сдвигают от связей первого атома. Такая конформация называется **заслоненной** (рис.1).

В заслоненной конформации расстояние между атомами минимально, их электронные оболочки взаимодействуют между собой, что создает дополнительную энергию в системе. Это невыгодно для системы и термодинамически она неустойчива, так как в ней возникает **торсионное напряжение**.

Торсионное напряжение – это увеличение энергии системы вследствие затененной конформации..

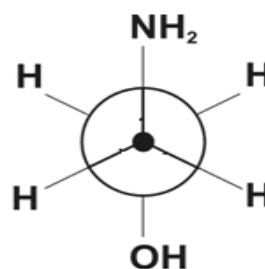
Поэтому атомы отталкиваются друг от друга и занимают другое крайнее положение, которое называется заторможенной конформацией. В этом случае атомы находятся на максимальном расстоянии друг от друга, их электронные оболочки не взаимодействуют между собой, и энергия системы минимальна. В этой конформации молекула задерживается или тормозится, поэтому конформация называется **заторможенной** (рис.2).

Заслоненную и заторможенную конформации в проекции Ньюмена для коламина можно записать так:



**заслоненная
конформация**

рис. 1



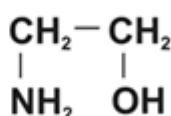
**заторможенная
конформация**

рис. 2

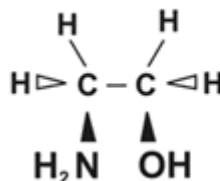
Таким образом, для полной характеристики коламина можно написать следующие формулы:



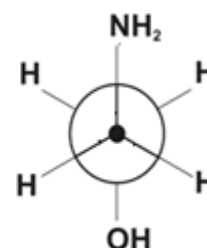
**молекулярная
формула**



**структурная
формула**



конфигурация

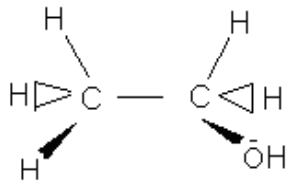
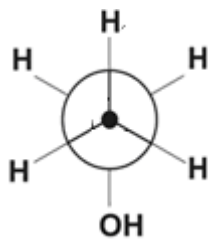
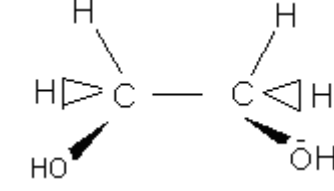
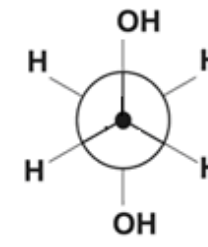
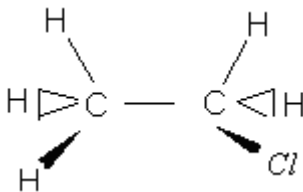
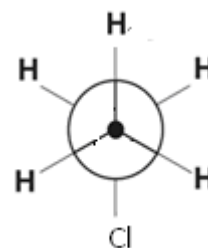
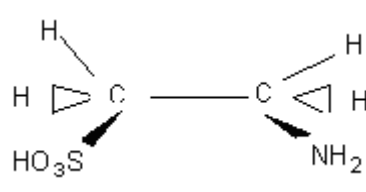
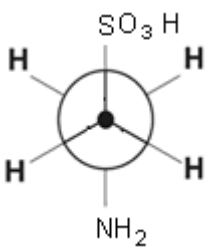


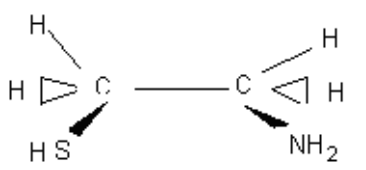
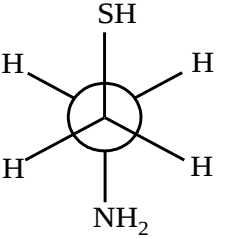
**заторможенная
конформация**

Полная характеристика некоторых биологически активных соединений дана в таблице 2.

Таблица №2

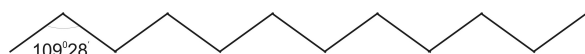
Биологически активное вещество	Молекулярная формула	Структурная формула	Конфигурация	Заторможенная конформация

<p>этанол – антисептическое средство; токсическое действие на организм человека</p>	$C_2 H_6 O$	CH_3-CH_2-OH		
<p>Этиленгликоль – антифриз; токсическое действие на организм человека</p>	$C_2 H_6 O_2$	$\begin{array}{c} CH_2-CH_2 \\ \quad \\ HO \quad OH \end{array}$		
<p>Хлорэтан – анестезирующее средство; в организме разлагается с образованием свободных радикалов</p>	$C_2 H_5 Cl$	$CH_3 - CH_2 - Cl$		
<p>Таурин – промежуточное соединение в процессе синтеза желчных кислот:</p>	$C_2 H_7 N O_3 S$	$\begin{array}{c} HO_3S - NH_2 \\ \quad \\ HO_3S \quad NH_2 \end{array}$		

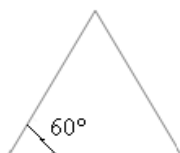
Меркаптоэтил-амин радиозащитное средство	– C ₂ H ₇ SN	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{HS} \quad \text{NH}_2 \end{array}$		
--	------------------------------------	--	--	---

Конформации соединений с замкнутой углеродной цепью

Если атомы углерода образуют длинную цепь, то вследствие вращения атомных групп относительно С-С σ – связи, эта цепь становится гибкой с величиной угла между σ – связями $109^\circ 28'$.



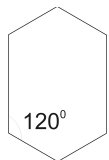
В результате гибкости углеродная цепь может образовать циклы. Самый малый цикл образуют три атома углерода



Это – циклопропан, в котором величина угла между σ - связями составляет 60° , что значительно отличается от нормальной величины $109^\circ 28'$. В результате этого в системе возникает избыток энергии, который называется *угловым напряжением*.

Угловое напряжение – это избыток энергии, обусловленный отклонением угла от нормальной величины.

Наибольшее значение имеет шестичленный цикл, так как он содержится во многих биологически активных соединениях.

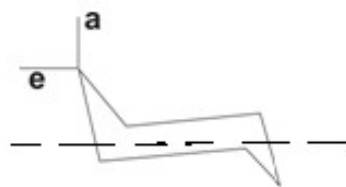


циклогексан

Величина угла в циклогексане 120° также отличается от нормальной величины, поэтому в нем возникает угловое напряжение. Следовательно, такой цикл не может располагаться в плоскости. В результате вращения атомных групп относительно σ -связи, циклогексан располагается в пространстве и образует две крайние конформации.



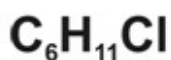
ванна



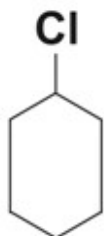
кресло

Конформация *кресло* энергетически более выгодная, так как в ней отсутствуют торсионное и угловое напряжения. Большое значение имеет направленность связей атома углерода: **экваториальное и аксиальное**. Экваториальная связь (e) направлена параллельно линии экватора. Аксиальная связь (a) направлена перпендикулярно линии экватора. Объемные заместители располагаются по экваториальной связи как энергетически более выгодной.

Например, полную характеристику хлорциклогексана можно написать так:



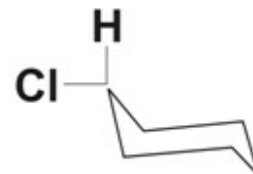
молекулярная формула



структурная формула



конфигурация

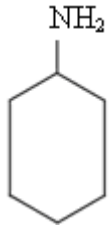

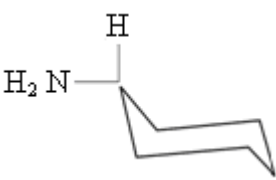
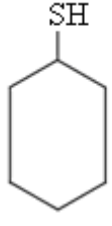
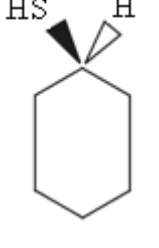
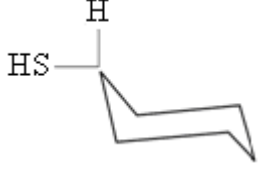
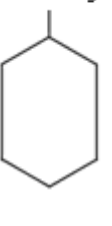
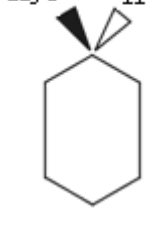
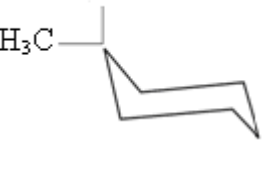


конформация

Полная характеристика некоторых производных циклогексана дана в таблице № 3.

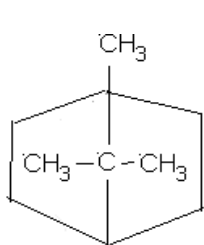
Таблица №3

Вещество	Молекулярная формула	Структурная формула	Конфигурация	Конформация
Циклогексанол – растворитель; исходное вещество для получения адипиновой кислоты для синтеза лавсана	$C_6H_{12}O$			

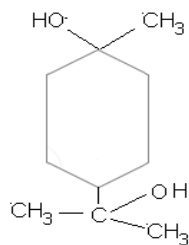
аминоциклогексан	$C_6H_{13}N$			
меркаптоциклогексан	$C_6H_{12}S$			
метилциклогексан	C_7H_{14}			

Биологическое значение конформационной изомерии

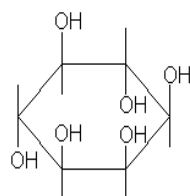
Лекарственные вещества на основе циклогексана:



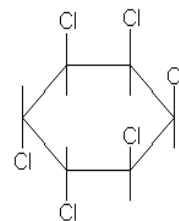
камфора
(сердечное средство)



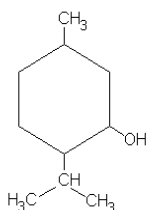
терпингидрат
(отхаркивающее)



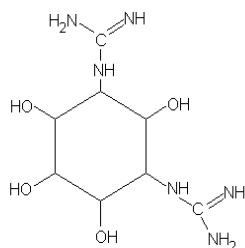
миоинозит
(связан с обменом фосфолипидов)



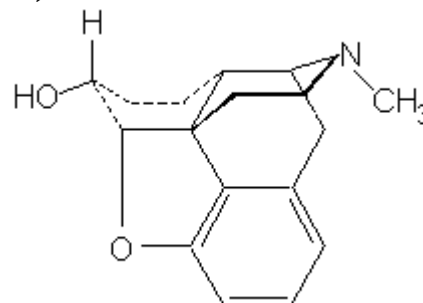
хлорциклогексан
(инсектицид)



ментол
(антисептик, успокаивающее действие)



стрептидин
(антибиотик)



морфин
(болеутоляющее, снотворное действие)

СОПРЯЖЕНИЕ И АРОМАТИЧНОСТЬ В БИОЛОГИЧЕСКИ

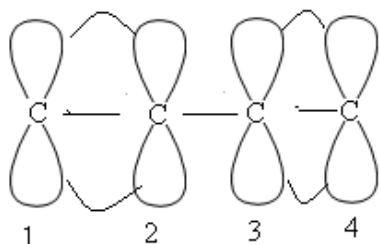
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ

Еще одним фактором, который влияет на реакционную способность биологически активных соединений являются явления сопряжения и ароматичности.

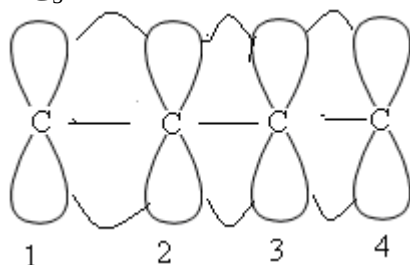
Сопряженными называются системы, в которых чередуются двойные и простые связи.

Сопряженные системы с открытой цепью сопряжения

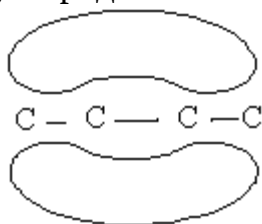
Классическим примером таких систем является бутадиен-1,3 или просто бутадиен $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$. Атом углерода в бутадиене находится в sp^2 – гибридизации, молекула расположена в плоскости. Двойная связь состоит из σ – связи, которая образуется в результате перекрывания sp^2 – гибридных орбиталей атомов углерода, и π – связи, образующейся с помощью свободных p – орбиталей, которые перекрываются между $\text{C}_1 - \text{C}_2$ и $\text{C}_3 - \text{C}_4$ атомами, т.е. двойные связи изолированы:



p – Орбитали, которые образуют π – связь называют также π – орбиталями или π - электронной плотностью. π - Электронная плотность расположена в пространстве, поэтому она очень подвижна, и перекрывание происходит также между $\text{C}_2 - \text{C}_3$



То есть электронная плотность не сосредоточена между двумя соседними атомами углерода, а **делокализована** по всей системе (т.е. молекуле), и образуется **четырёхцентровое единое сопряженное облако**, которое охватывает все атомы углерода:



Системы с такой непрерывной электронной плотностью термодинамически более устойчивы, чем с изолированными связями.

Такое перераспределение электронной плотности в системе π - связей,

приводящее к стабилизации молекулы, называется *сопряжением*.

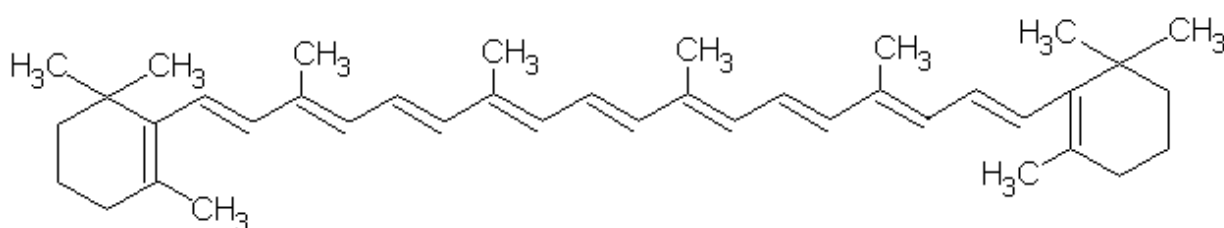
Так как в сопряжение вступают только π - орбитали, то такой вид сопряжения называется π, π – *сопряжением*.

Степень устойчивости или стабилизации системы характеризуется величиной энергии делокализации.

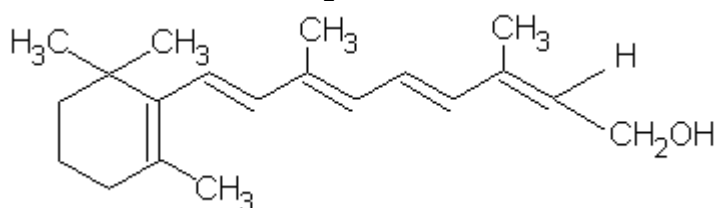
Энергия делокализации – это уменьшение энергии системы вследствие **делокализации**. Например, для бутадиена энергия делокализации составляет 15 кЖд/моль.

Биологическое значение сопряженных систем с открытой цепью сопряжения

Примерами биологически активных соединений с открытой цепью сопряжения являются **каротин и ретинол**:



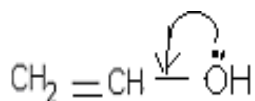
каротин



ретинол (витамин А)

Чем длиннее цепь сопряжения, тем устойчивее система, что имеет значение для функционирования биологической системы.

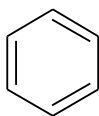
Существует другой вид сопряжения в системах, в которых чередуется **двойная связь – простая – электронная пара**, например, в виниловом спирте



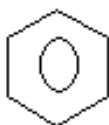
электронная пара атома кислорода вступает в сопряжение с π – электронной плотностью радикала. Графически это показывают стрелкой, которая начинается от электронной пары и направлена на середину σ – связи. Такой вид сопряжения называется ρ, π – *сопряжением*, и имеет наибольшее значение в гетероциклических соединениях.

Сопряженные системы с замкнутой цепью сопряжения

Классическим примером такой системы является бензол.



Атом углерода в бензоле находится в sp^2 – гибридизации, молекула расположена в плоскости. Двойная связь состоит из σ – связи, которая образуется в результате перекрывания sp^2 – гибридных орбиталей атомов углерода, и π – связи, образующейся с помощью свободных p – орбиталей, которые, ввиду высокой подвижности перекрываются между всеми атомами углерода, то есть делокализуются по всей системе. В результате образуется **непрерывное сопряженное электронное облако**, которое охватывает все атомы углерода. Графически ее показывают окружностью внутри цикла:



Непрерывная замкнутая электронная плотность обуславливает высокую энергию делокализации – 227,8 кДж/моль. Такая высокая устойчивость системы при высокой степени ненасыщенности является основным критерием *ароматичности*.

Ароматичность - это необычайно низкая энергия невозбужденного состояния, которая обусловлена делокализацией π – электронов.

Существует три признака ароматичности:

- плоский скелет молекулы* (обусловленный sp^2 - гибридизацией атома углерода);
- непрерывная цепь сопряжения* (в результате наличия π , π – или σ , π – сопряжения);
- число делокализованных электронов должно соответствовать правилу Хюккеля* (число делокализованных электронов = $4n+2$, где n должно быть целое число).

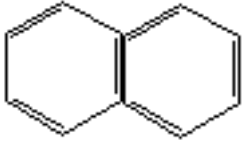
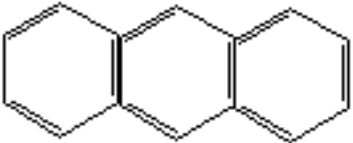
Найдем эти три признака ароматичности в молекуле бензола:

- бензол имеет плоский скелет молекулы, так как атомы углерода в sp^2 – гибридизации;
- в молекуле бензола непрерывная цепь сопряжения вследствие π , π – сопряжения;
- число делокализованных электронов в молекуле бензола равно 6, т.е. каждый атом углерода отдает в сопряжение по одному π электрону. Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$. Следовательно, правило Хюккеля подтверждается.

Следовательно бензол является ароматической системой.

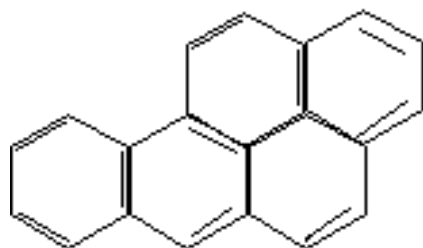
Найдем признаки ароматичности в производных бензола.

Соединение	Признаки ароматичности
------------	------------------------

 <p>нафталин (применяется для синтеза лекарственных веществ, растворителей)</p>	<p>а) плоский скелет молекулы, так как атомы углерода в sp^2 – гибридизации; б) непрерывная цепь сопряжения вследствие π, π – сопряжения; в) число делокализованных электронов в молекуле нафталина равно 10. Значит, $10 = 4n + 2$, отсюда $n = 2$. Следовательно, правило Хюккеля подтверждается.</p>
 <p>антрацен (применяется для синтеза красителей, входит в состав лекарственных веществ)</p>	<p>а) плоский скелет молекулы, так как атомы углерода в sp^2 – гибридизации; б) непрерывная цепь сопряжения вследствие π, π – сопряжения; в) число делокализованных электронов в молекуле антрацена равно 14. Значит, $14 = 4n + 2$, отсюда $n = 3$. Следовательно, правило Хюккеля подтверждается.</p>

Биологическое значение сопряженных систем бензольного ряда.

Бензол и его производные – канцерогенные вещества. Соединения с конденсированными бензольными ядрами или **полициклические ароматические углеводороды** являются результатом деятельности целого ряда отраслей промышленности: металлургии, нефтехимии, коксохимии, тепловых электростанций. С отработанным газом в воздух попадает огромное количество канцерогенных веществ. Но даже в тех городах, где нет предприятий этих отраслей, воздух содержит высокую концентрацию этих веществ. И основным источником их являются выхлопные газы автомобилей, которые содержат один из сильнейших канцерогенов – **бензпирен**

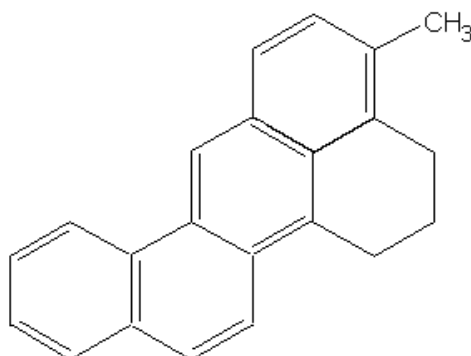


Его предельно допустимая концентрация составляет 10^{-9} г в 1 м^3 воздуха. В некоторых городах эта концентрация больше в 3 – 8 раз.

Высокая концентрация бензпирена и в табачном дыме.

Каждый курильщик получает определенную порцию этого канцерогенного вещества.

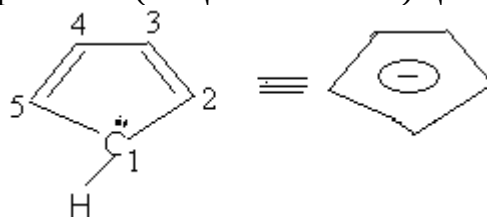
В организме человека при нарушении обмена веществ из холестерина может образоваться очень сильный канцероген – **метилхолантрен**



СОПРЯЖЕННЫЕ НЕБЕНЗОИДНЫЕ СИСТЕМЫ

В настоящее время известно большое число соединений, которые не содержат бензольное ядро, но обладают ароматичностью.

А). К ним относится **циклопентадиенил – анион**, который образуется в результате депротонирования (отщепление H^+) циклопентадиена

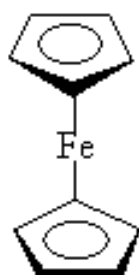


циклопентадиенил - анион

Этот анион ароматичный так как:

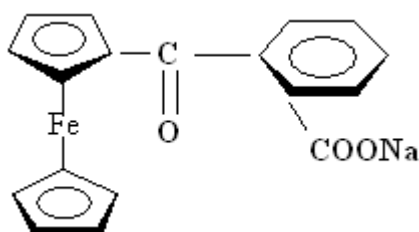
- а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов углерода;
- б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, π – сопряжению (электронная пара углерода C_1 перекрывается с π – электронами атомов углерода C_2 и C_5);
- в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (2, 3, 4, 5 атомы углерода отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а первый углерод дает два электрона). Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.

Циклопентадиенил – анион с катионами тяжелых металлов дает соединения с так называемой «сэндвичевой» структурой - **металлоцены**. Если комплекс содержит атом железа, то он называется **ферроцен**



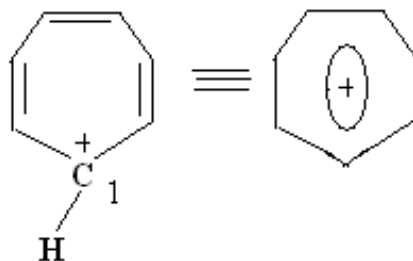
Биологическое значение имеют производные ферроцена:

- а) лекарственный препарат органического железа используется для лечения железодефицитной анемии



- б) производные ферроцена используются как промежуточные соединения для синтеза биологически активных веществ, например, простановой кислоты.

Б). Еще одной небензоидной системой является **циклогептатриенил – катион или тропилий – катион**, который образуется в результате отщепления гидрид – аниона H^- от циклогептатриена:



циклогептатриенил – катион

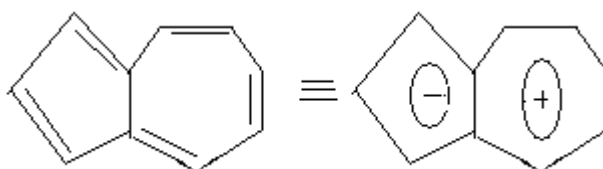
Этот катион ароматичный так как:

- а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов углерода;
б) непрерывная цепь сопряжения благодаря π, π – сопряжению (π – электронная плотность перераспределяется на свободную орбиталь C_1);
в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (все атомы углерода, кроме первого, отдают в сопряженную систему по 1 электрону).
Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.

Биологическое значение имеют производные тропилий – катиона:

- а) **антибиотики**, которые задерживают гниение древесины, например, туяплицин;
б) **колхамин** используется для лечения рака кожи;
в) **колхицин** вызывает деление хромосом, поэтому его используют для изучения генетики растений.

В). Конденсированное ядро, состоящее из циклопентадиенил – аниона и тропилий – катиона называется **азулен**



который также является ароматической системой, так как:

- а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов углерода;
- б) непрерывная цепь сопряжения благодаря π, π – сопряжению;
- в) в сопряжении принимают участие 10 электронов.

Значит, $10 = 4n + 2$, отсюда $n = 2$.

В природе азулен не существует; он получен синтетически.

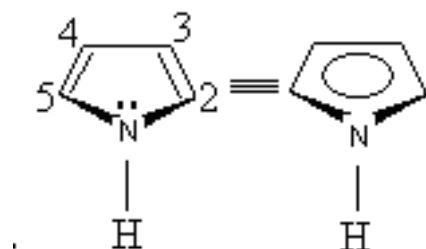
Биологическое значение имеют алкилзамещенные азулена, которые содержатся в эфирных маслах лекарственных растений – **римская ромашка, эвкалипт, полынь** – чем и объясняется их противовоспалительное действие.

АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Ароматичность характерна для гетероциклических соединений. Они являются основой многих биологически активных соединений, устойчивость которых объясняется ароматичностью.

Ароматичность пятичленных циклов

Примером пятичленного цикла является **пиррол**



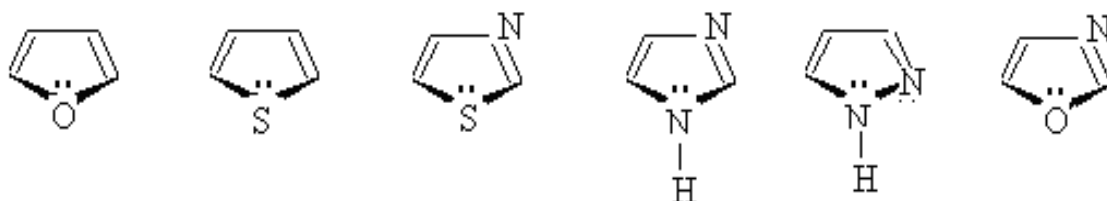
В молекуле пиррола есть три признака ароматичности:

- а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов;
- б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению (азот отдает в сопряжение электронную пару);
- в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (2, 3, 4, 5 атомы углерода отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом азота дает неподеленную электронную пару). Значит, $6 = 4n + 2$, отсюда $n = 1$.

Следовательно, пиррол это ароматическое ядро.

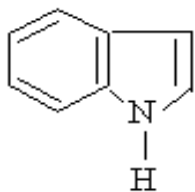
*Атом азота, который отдает на сопряжение неподеленную электронную пару, называется **пиррольным азотом**.*

К пятичленным ароматическим ядрам относятся следующие гетероциклы:



фуран тиофен тиазол имидазол пиразол оксазол

а также гетероциклы, конденсированные с бензолом:



индол

Ароматичность шестичленных циклов

Примером шестичленного ароматического гетероцикла является **пиридин**

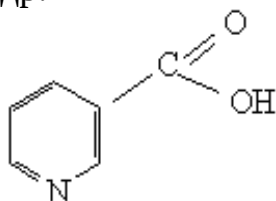


В молекуле пиридина есть три признака ароматичности:

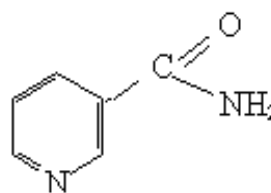
- а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов углерода и азота;
- б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению;
- в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (каждый из пяти атомов углерода отдает в сопряженную систему по 1 электрону и атом азота отдает 1 электрон). Значит, $6 = 4n + 2$, отсюда $n = 1$. Следовательно, пиридин это ароматическое ядро.

*Атом азота, который не отдает неподеленную электронную пару на сопряжение, называется **пиридиновым азотом**.*

Примерами **биологически активных** соединений на основе пиридинового ядра являются витамины РР, В₆, никотиновая кислота, фолиевая кислота, барбитураты и др.

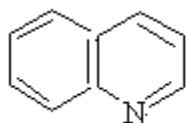


никотиновая кислота

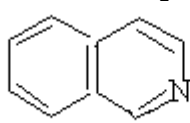


витамин РР

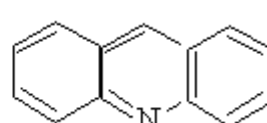
К шестичленным ароматическим ядрам с пиридиновым атомом азота относятся конденсированные гетероциклы с одним атомом азота:



хинолин

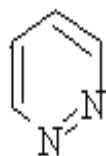


изохинолин

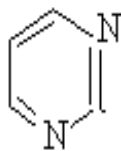


акридин

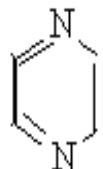
с двумя атомами азота:



пиридазин

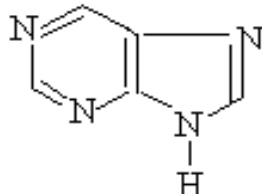


пиримидин



пиразин

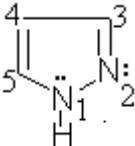
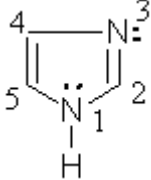
а также конденсированные системы с пиррольным и пиридиновым атомами азота, важнейшим из которых является пурин:


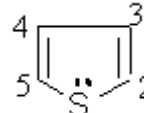
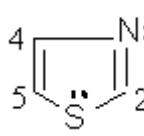


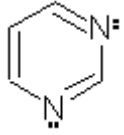
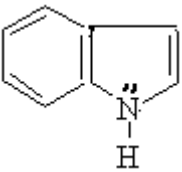
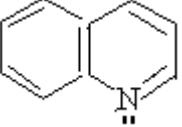
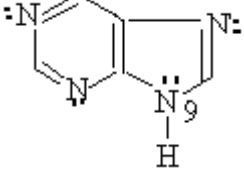
пурин

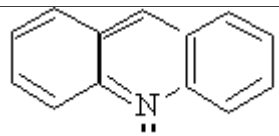
Очень важными биологически активными соединениями, содержащими гетероциклы с пиррольным и пиридиновым атомами азота являются **хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂**. Длинная цепь сопряжения в этих соединениях обуславливает высокую устойчивость этих молекул, что имеет большое значение для выполнения важных функций в организме человека.

Найдем признаки ароматичности гетероциклических соединений

 <p>пиразол (основа лекарственных веществ: амидопирин, аналгин, бутадион)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря р,л – сопряжению (азот 1 отдает в сопряжение электронную пару); в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (3, 4, 5 атомы углерода и азот 2 отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом азота 1 дает неподеленную электронную пару). Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.</p>
 <p>имидазол (в пурине, гистидине, алкалоидах)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря р,л – сопряжению (азот 1 отдает в сопряжение электронную пару); в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (2, 4, 5 атомы углерода и азот 3 отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом азота 1 дает неподеленную электронную пару). Значит, $6 = 4n+2$,</p>

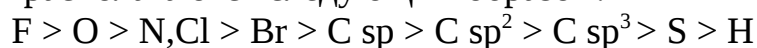
	отсюда $n = 1$.
 <p>фуран (в составе фурфурола, фурациллина)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридации атомов;</p> <p>б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, π – сопряжению (кислород отдает в сопряжение электронную пару);</p> <p>в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (2, 3, 4, 5 атомы углерода отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом кислорода дает неподеленную электронную пару). Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.</p>
 <p>тиофен (в составе ихтиола)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридации атомов;</p> <p>б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, π – сопряжению (сера отдает в сопряжение электронную пару);</p> <p>в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (2, 3, 4, 5 атомы углерода отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом серы отдает неподеленную электронную пару). Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.</p>
 <p>тиазол (в составе норсульфазола, пенициллина)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридации атомов;</p> <p>б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, π – сопряжению (сера отдает в сопряжение электронную пару);</p> <p>в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (2, 4, 5 атомы углерода и азот 3 отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом серы отдает неподеленную электронную пару). Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.</p>

 <p>пириимидин (основа азотистых оснований: урацил, тимин, цитозин)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению; в) в сопряжении принимают участие 6 электронов (все атомы углерода и азота отдают в сопряженную систему по 1 электрону). Значит, $6 = 4n+2$, отсюда $n = 1$.</p>
 <p>индол(в составе триптофана, серотонина, индиго)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению (азот отдает в сопряжение электронную пару); в) в сопряжении принимают участие 10 электронов (все атомы углерода отдают в сопряженную систему по 1 электрону, а атом азота дает неподеленную электронную пару). Значит, $10 = 4n+2$, отсюда $n = 2$.</p>
 <p>хинолин (в составе алкалоидов, лекарственных веществ – цинхофен – для лечения подагры)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению; в) в сопряжении принимают участие 10 электронов (все атомы углерода и азот отдают в сопряженную систему по 1 электрону). Значит, $10 = 4n+2$, отсюда $n = 2$.</p>
 <p>пурин (в составе азотистых оснований – аденин, гуанин; алкалоидов – теofilлин, теобромин, кофеин; мочевой кислоты)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению (азот 1 отдает в сопряжение электронную пару); в) в сопряжении принимают участие 10 электронов (атом азота 9 дает неподеленную электронную пару, все остальные атомы углерода и азота отдают в сопряженную систему по 1 электрону). Значит, $10 = 4n+2$, отсюда $n = 2$.</p>

 <p>акриди н(в составе акрихина – противомаларийного средства)</p>	<p>а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 – гибридизации атомов; б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, p – сопряжению; в) в сопряжении принимают участие 14 электронов (все атомы углерода и азот отдают в сопряженную систему по 1 электрону). Значит, $14 = 4n+2$, отсюда $n = 3$.</p>
--	--

ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ

Электронный эффект – это смещение электронной плотности в системе (молекуле). Такое смещение происходит в том случае, если в молекуле есть разные по электроотрицательности атомы. В ряду электроотрицательности элементы располагаются следующим образом:



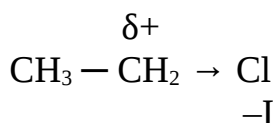
Существует два вида электронных эффектов: индуктивный и мезомерный.

Индуктивный эффект (I) - это смещение электронной плотности к более электроотрицательному атому по σ – связи.

Индуктивный эффект проявляется в любой системе (молекуле), где есть разные по электроотрицательности атомы.

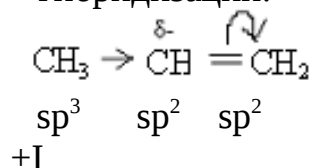
Например:

а) в молекуле хлорэтана более электроотрицательным элементом является хлор, поэтому он стягивает на себя электронную плотность от углерода; графически это показывают стрелкой, которая идет по σ – связи:



На атоме углерода возникает частичный положительный заряд, то есть в системе (радикале) уменьшается электронная плотность. В этом случае говорят, что проявляется *отрицательный индуктивный эффект -I*.

б) в молекуле пропена более электроотрицательным атомом является углерод в sp^2 – гибридизации, поэтому он стягивает на себя электронную плотность от углерода в sp^3 –гибридизации:

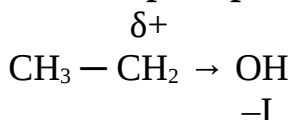


На атоме углерода возникает частичный отрицательный заряд, то есть в системе (радикале с двойной связью) увеличивается электронная плотность. В

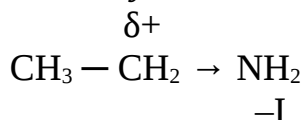
этом случае говорят, что проявляется *положительный индуктивный эффект* +I. (Надо отметить, что метильная группа всегда отталкивает от себя электронную плотность, так как углерод в sp^3 - гибридизации имеет низкую электроотрицательность).

Характерным для индуктивного эффекта является быстрое его уменьшение по цепи σ - связей.

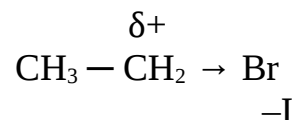
Примеры проявления индуктивного эффекта.



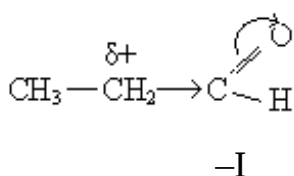
этанол



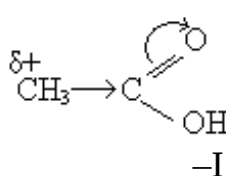
метиламин



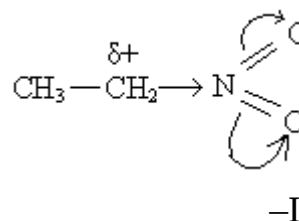
бромэтан



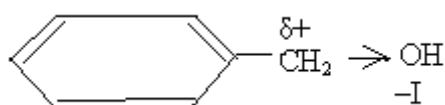
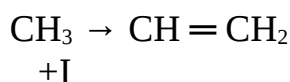
пропаналь



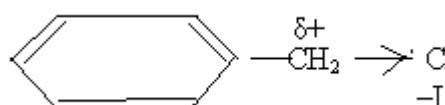
**ацетат
(уксусная кислота)**



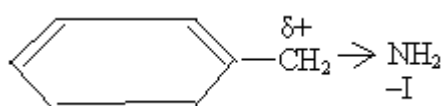
нитроэтан



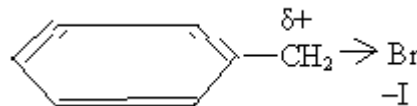
бензиловый спирт



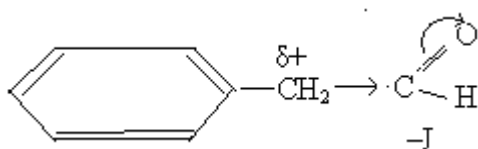
хлорбензил



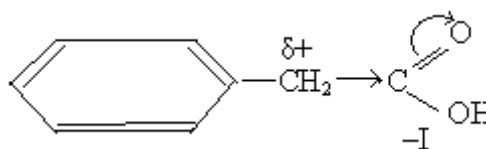
бензиламин



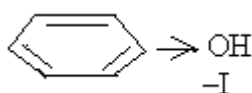
бромбензил



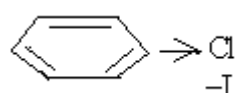
бензилэтаналь



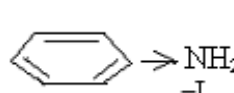
фенилуксусная кислота



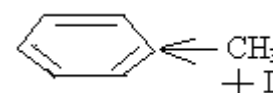
фенол



хлорбензол



анилин

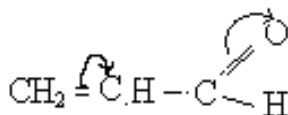


толуол

2). Мезомерный эффект (M) или эффект сопряжения - смещение электронной плотности по сопряженной системе.

В сопряженных системах могут чередоваться двойные и простые связи: $= - =$ (например: $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$), т.е. π, π – сопряжение или двойная связь – простая связь – электронная пара: $= - :$ (например: $\text{CH}_2 = \text{CH} - \ddot{\text{O}}\text{H}$), т.е. ρ, π – сопряжение.

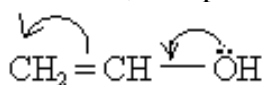
Например, в молекуле акрилового альдегида, в которой наблюдается π, π – сопряжение, к электроотрицательному атому кислорода смещается электронная плотность от углерода по π – связи, так как она более подвижна, чем электронная плотность σ – связи; графически это показывают изогнутой стрелкой, которая начинается от середины двойной связи и направлена на атом кислорода.



–M

акриловый альдегид

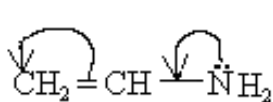
Но в сопряженной системе смещение идет по всей системе π – связей; графически это показывают изогнутой стрелкой, которая начинается от середины двойной связи между атомами углерода и направлена на соседний атом углерода по направлению к кислороду. В результате влияния альдегидной группы электронная плотность в системе, т.е. в радикале, уменьшается, значит, проявляется *отрицательный мезомерный эффект –M*. В системе с ρ, π – сопряжением, например, в **виниловом спирте**



+M

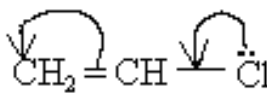
электронная пара атома кислорода идет на сопряжение с π – орбиталями атома углерода. Графически это показывают изогнутой стрелкой, которая начинается от электронной пары и направлена на середину связи C – O. Так как в сопряженной системе смещение электронной плотности идет по всей молекуле, то следующий сдвиг π – электронной плотности двойной связи показывают изогнутой стрелкой от середины двойной связи на атом углерода. В результате в системе увеличивается электронная плотность, то есть, говорят, что проявляется *положительный мезомерный эффект +M*.

Примеры проявления мезомерного эффекта.



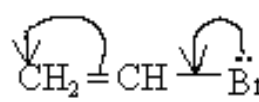
+M

виниламин



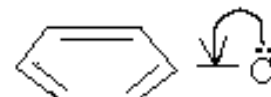
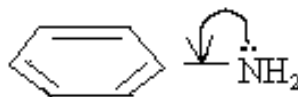
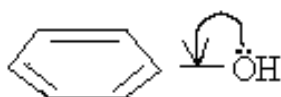
+M

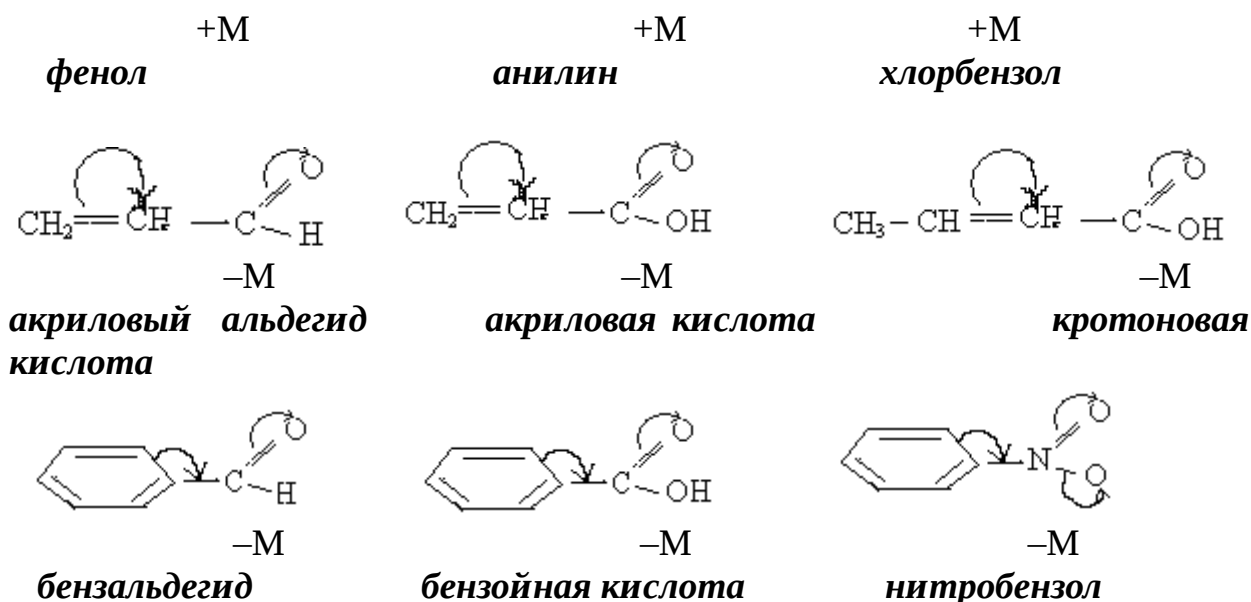
хлорвинил



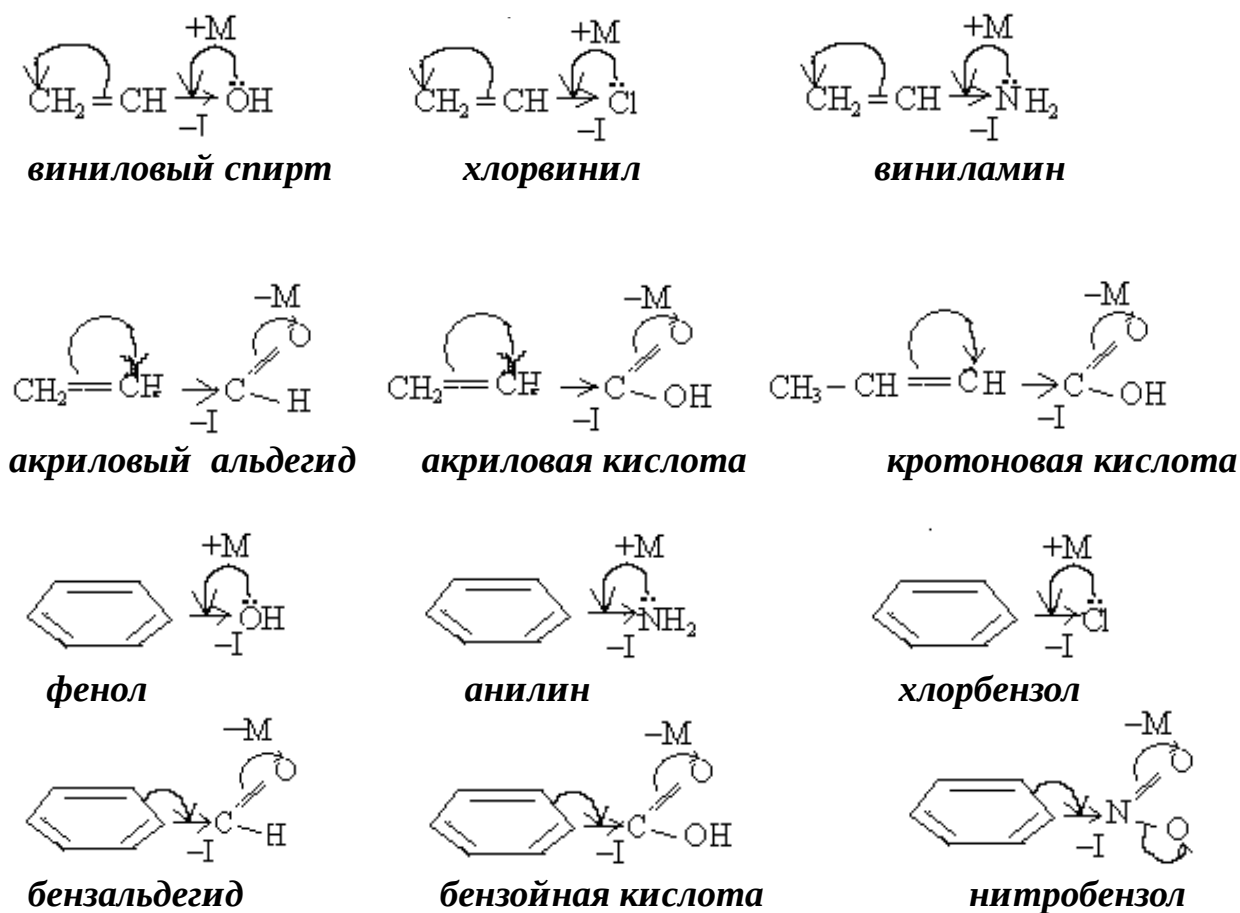
+M

бромвинил





Примеры одновременного проявления индуктивного и мезомерного эффектов



Мезомерный эффект распространяется по сопряженной цепи без затухания. Заместители, которые увеличивают электронную плотность в системе, называются **электронодоноры**.

Заместители, которые уменьшают электронную плотность в системе, называются электроноакцепторы.

Один и тот же заместитель может быть в одной молекуле электронодонор, а в другой – электроноакцептор.

Электронные эффекты имеют большое значение для реакционной способности органических соединений.

КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

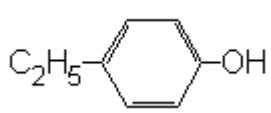
В неорганической химии кислотно – основные свойства объясняет теория электролитической диссоциации Аррениуса, согласно которой кислоты при диссоциации дают протон H^+ , а основания – гидроксид-анион OH^- . Но органические соединения не диссоциируют, поэтому для объяснения их кислотно – основных свойств используют две теории – Бренстеда и Льюиса.

1. Согласно протонной теории Бренстеда кислоты - это доноры протонов, а основания – это акцепторы протонов.

То есть любое вещество, которое содержит атом водорода, может отщеплять его в виде протона, таким образом проявляя кислотные свойства (табл.4)

Кислотность разных классов органических соединений

Таблица 4

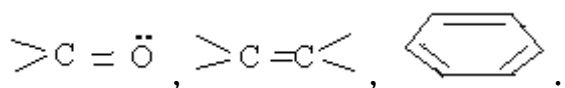
Кислота	pKa
$C_2H_5CH_3$	48 - 60
$C_2H_5NH_2$	30
C_2H_5OH	18
H_2O	14
	12
CH_3COOH	4,7
HCl	1

1. Согласно электронной теории Льюиса кислоты – это акцепторы электронной пары, а основания – это доноры электронной пары.

Кислоты имеют свободную орбиталь, на которую они принимают электронную пару от основания.

Примеры кислот Льюиса: $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$ и др., в которых атомы металлов имеют свободную орбиталь.

Примеры оснований Льюиса: H^- , Cl^- , OH^- , Cl^- , $\ddot{O}H$, $\ddot{N}H_3$, $R-\ddot{O}H$, $R-\ddot{N}H_2$

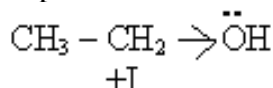


Рассмотрим кислотно – основные свойства некоторых классов соединений.

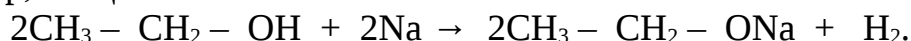
1. Кислотность спиртов.

Кислотные свойства спиртов зависят от силы притяжения протона к атому кислорода, Это в свою очередь зависит от величины электронной плотности на атоме кислорода, которая обусловлена наличием неподеленной электронной пары кислорода и электронным эффектом радикала.

Спирты проявляют кислотные свойства в результате отщепления протона оксигруппы. Но это слабые кислоты, так как на атоме кислорода создается высокая электронная плотность в результате наличия неподеленной электронной пары и положительного индуктивного эффекта радикала. К такому кислороду сильно притягивается положительно заряженный протон:

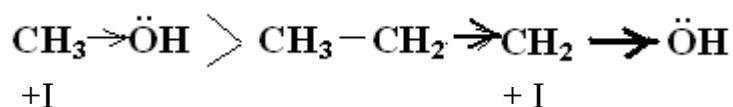


Поэтому спирты дают соли *алкоголяты* только с сильными основаниями, например, со щелочными металлами:



Наличие заместителей и структурных фрагментов в радикале влияет на кислотные свойства спиртов:

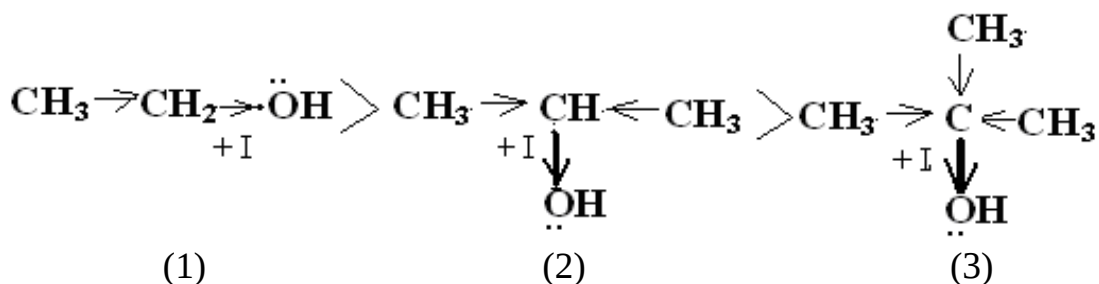
а) в гомологическом ряду кислотность уменьшается, так как увеличивается положительный индуктивный эффект более длинного радикала, электронная плотность на кислороде становится больше и протон сильнее притягивается к такому кислороду



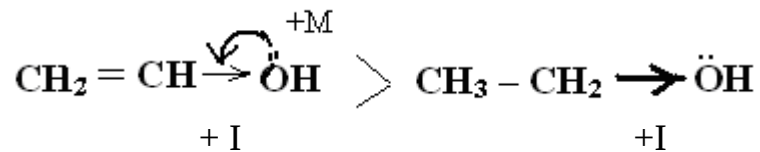
(\rightarrow – сильнее индуктивный электронный эффект)

(\rightarrow – слабее индуктивный электронный эффект)

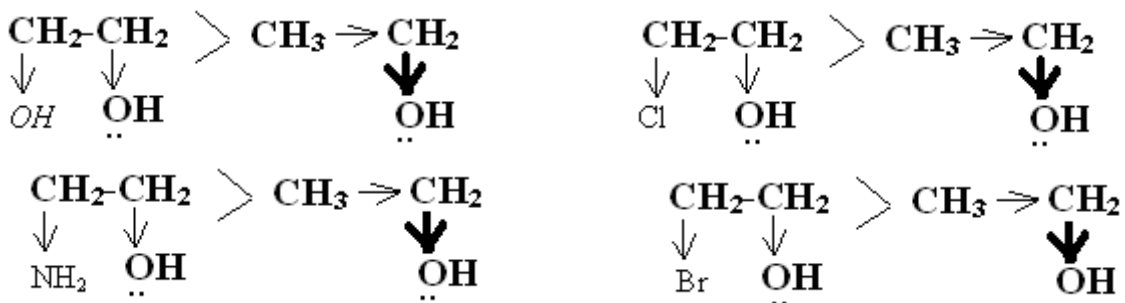
б) первичные спирты (1) кислее, чем вторичные (2) и третичные (3), так как увеличивается положительный индуктивный эффект соседних радикалов, электронная плотность на кислороде становится больше и протон сильнее притягивается к такому кислороду



в) ненасыщенные спирты кислее, чем насыщенные, так как положительный индуктивный эффект радикала с sp^2 – гибридным углеродом меньше, чем радикала с sp^3 – гибридным углеродом, а неподеленная электронная пара кислорода идет на ρ, π – сопряжение, в результате чего электронная плотность на кислороде уменьшается и протон легче отщепляется



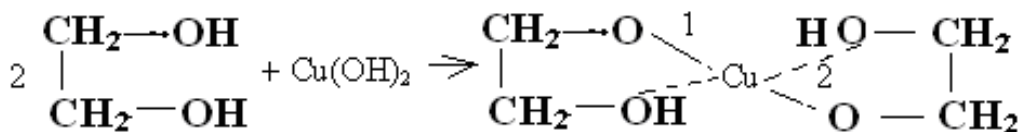
г) электроноакцепторные заместители в радикале ($-\text{OH}, \text{Cl}-, \text{NH}_2-$) увеличивают кислотные свойства, так как они стягивают на себя часть электронной плотности от радикала, в результате чего электронная плотность на кислороде уменьшается и протон легче отщепляется:



(\Downarrow - электронный эффект сильнее)

(\downarrow - электронный эффект слабее)

В результате повышенной кислотности многоатомные спирты могут взаимодействовать с купрум(II) гидроксидом. Продуктом этой реакции являются *хелаты* – *голубой раствор*.



этиленгликоль

хелат

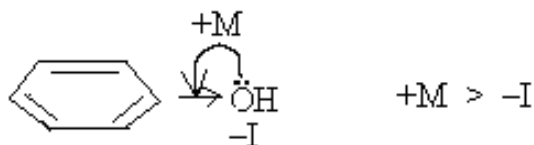
В хелатах два типа связи - ионный (1) и ковалентный по донорно – акцепторному механизму (2).

Образование хелатов используется как качественная реакция на многоатомные спирты, а в клиническом анализе для обнаружения моносахаридов в биологических жидкостях.

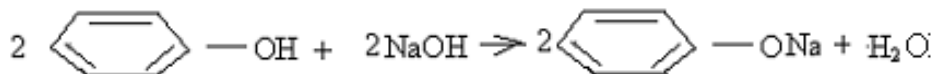
2. Кислотность фенолов.

Фенолы проявляют сильнее кислотные свойства, чем спирты, так как оксигруппа проявляет сильный положительный мезомерный эффект (неподеленная электронная пара кислорода идет на ρ, π – сопряжение), в

результате чего электронная плотность на кислороде уменьшается и протон легче отщепляется



Фенолы дают соли *феноляты* при взаимодействии с металлами, оксидами металлов, основаниями:



Биологическое значение кислотности фенола в том, что благодаря высоким кислотным свойствам фенол или *карболовая кислота* используется как антисептик.

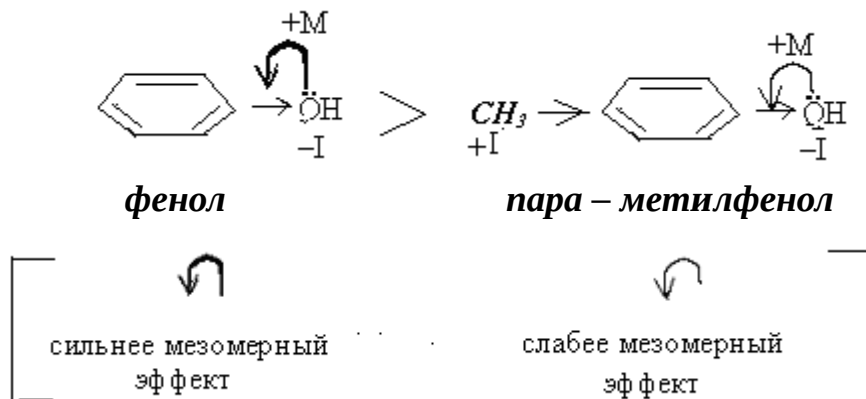
Наличие заместителей в бензольном ядре влияет на кислотные свойства фенолов (табл.№5).

Таблица №5

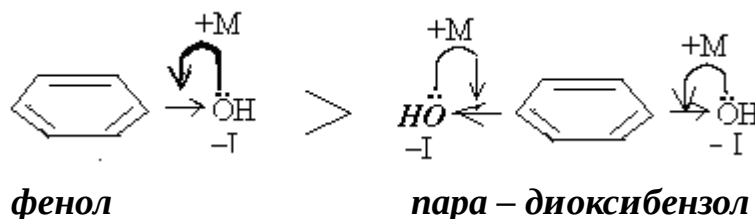
Формула соединения	pKa
o-CH₃-C₆H₄-OH	10,28
п-CH₃-C₆H₄-OH	10,19
м-CH₃-C₆H₄-OH	10,08
C₆H₄-OH	9,95
м-NO₂-C₆H₄-OH	8,35
o-NO₂-C₆H₄-OH	7,20
п-NO₂-C₆H₄-OH	7,14
2,4-(NO₂)₂-C₆H₃-OH	4,01
2,4,6-(NO₂)₃-C₆H₂-OH	1,02

Электронодонорные заместители уменьшают кислотность фенолов:

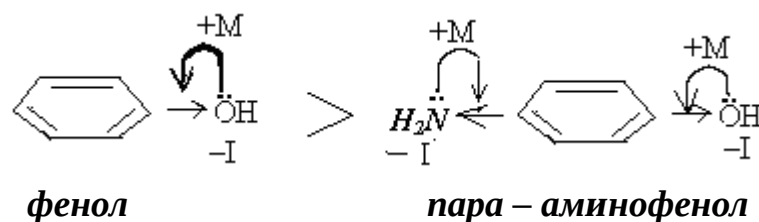
а) радикал – метил в пара – метилфеноле увеличивает электронную плотность в бензольном ядре, поэтому электронная пара кислорода слабо смещается на сопряжение (уменьшается +M), в результате на атоме кислорода сохраняется довольно высокая электронная плотность и протон сильнее к нему притягивается. Следовательно, фенол является более сильной кислотой, чем пара – метилфенол::



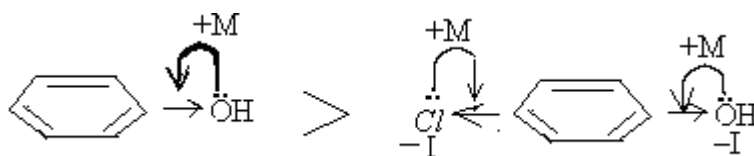
б) в молекуле пара – диоксибензола вследствие +M эффекта второй оксигруппы уменьшается +M первой оксигруппы, в результате на атоме кислорода сохраняется довольно высокая электронная плотность и протон сильнее к нему притягивается. Следовательно, фенол является более сильной кислотой, чем пара - диоксифенол::



в) в молекуле пара – аминофенола вследствие +M эффекта аминогруппы уменьшается +M оксигруппы, в результате на атоме кислорода сохраняется довольно высокая электронная плотность и протон сильнее к нему притягивается. Следовательно, фенол является более сильной кислотой, чем пара - аминофенол::



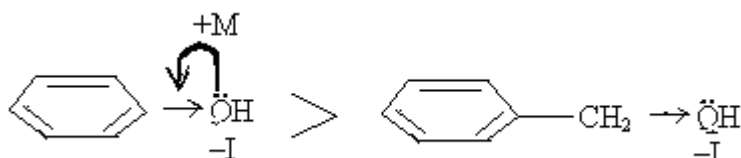
г) в молекуле пара – хлорфенола вследствие +M эффекта атома хлора уменьшается +M оксигруппы, в результате на атоме кислорода сохраняется довольно высокая электронная плотность и протон сильнее к нему притягивается. Следовательно, фенол является более сильной кислотой, чем пара - хлорфенол::



фенол

пара – хлорфенол

д)) в молекуле бензилового спирта проявляется только $-I$ (как в спиртах жирного ряда), в результате на атоме кислорода сохраняется довольно высокая электронная плотность и протон сильнее к нему притягивается. Следовательно, фенол является более сильной кислотой, чем бензиловый спирт::

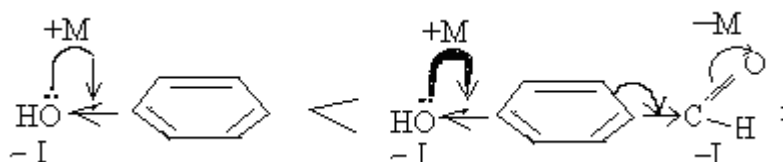


фенол

бензиловый спирт

Электроноакцепторные заместители увеличивают кислотность фенолов.

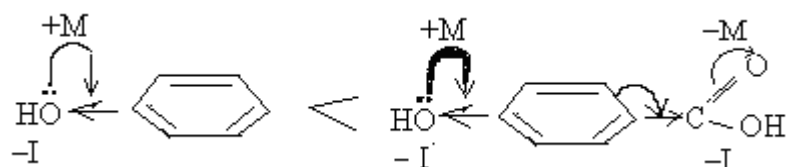
а) в молекуле пара – оксибензальдегида альдегидная группа по отрицательному индуктивному и мезомерному эффектам уменьшает электронную плотность в бензольном ядре, в результате увеличивается $+M$ оксигруппы и уменьшается электронная плотность на кислороде оксигруппы, поэтому протон легко отщепляется; значит, пара – оксибензальдегид является более сильной кислотой, чем фенол:



фенол

пара – оксибензальдегид

б) в молекуле пара – оксибензойной кислоты карбокси - группа по отрицательному индуктивному и мезомерному эффектам уменьшает электронную плотность в бензольном ядре, в результате увеличивается $+M$ оксигруппы и уменьшается электронная плотность на кислороде оксигруппы, поэтому протон легко отщепляется; значит, пара – оксибензойная кислота является более сильной кислотой, чем фенол:

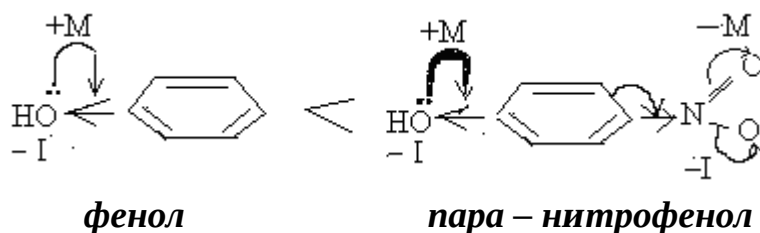


фенол

пара – оксибензойная кислота

в) в молекуле пара – нитрофенола нитро - группа по отрицательному индуктивному и мезомерному эффектам уменьшает электронную плотность в бензольном ядре, в результате увеличивается $+M$ оксигруппы и уменьшается электронная плотность на кислороде оксигруппы, поэтому протон легко

отщепляется; значит, пара – нитрофенол является более сильной кислотой, чем фенол:

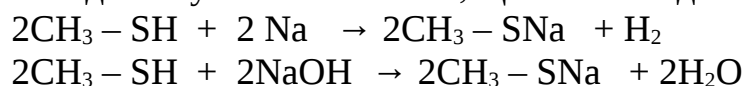


3) Кислотность тиолов

Тиолы проявляют сильнее кислотные свойства, чем спирты, так как атом серы менее электроотрицательный, чем кислород, и меньше стягивает на себя электронную плотность от радикала. Поэтому на атоме серы создается не очень высокая электронная плотность, и протон не так сильно с ним связан.



Тиолы взаимодействуют с металлами, щелочами и дают соли *тиоляты*:



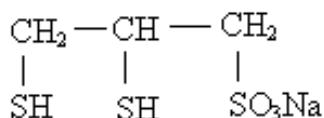
метилмеркапид

натрия

Тиолы образуют соли с тяжелыми металлами, что имеет большое *биологическое* значение:

а) тяжелые металлы (Pb, Hg, Bi), которые называются тиоловыми ядами, связывают SH – группы белков – ферментов и уничтожают их каталитическое действие;

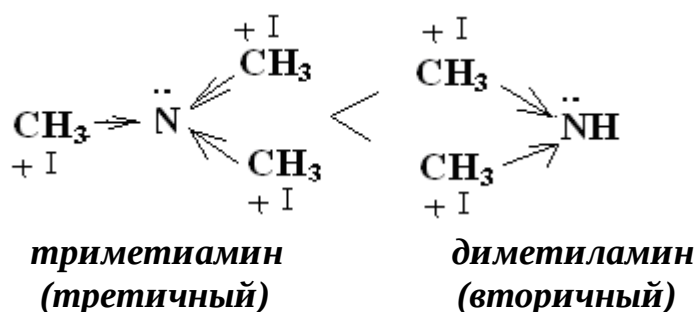
б) тиолы используются как антидоты (противоядие) при отравлении тяжелыми металлами, например, *унитиол*



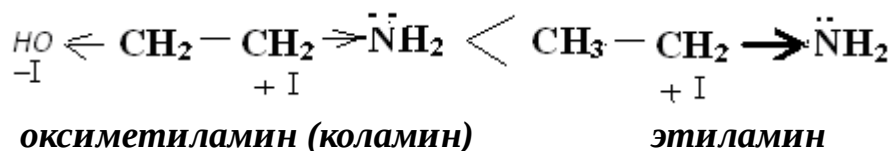
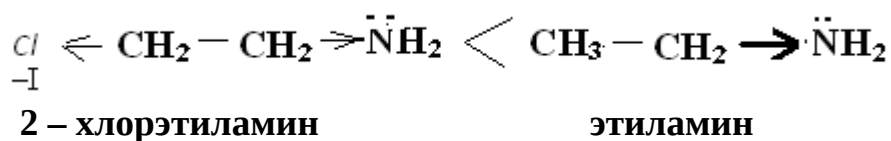
унитиол

4) Оснóвность аминов.

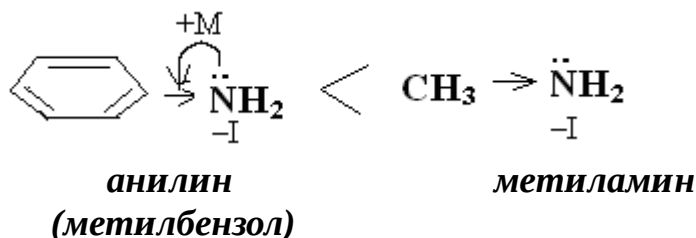
Амины это органические основания. Оснóвные свойства аминов зависят от наличия неподеленной электронной пары на атоме азота и электронных эффектов радикалов и заместителей. Амины жирного ряда проявляют довольно сильные оснóвные свойства (по сравнению с аммиаком), так как по Льюису являются донором неподеленной электронной пары (на атоме азота) и, кроме того, электронная плотность на атоме азота увеличивается в результате положительного индуктивного эффекта радикала. Поэтому на атоме азота создается высокая электронная плотность и он легко притягивает



в) электроноакцепторные заместители (ОН-, Cl-) уменьшают основность аминов, так как часть электронной плотности от радикала стягивают на себя, в результате чего на атоме азота уменьшается электронная плотность и протон не так активно его атакует:



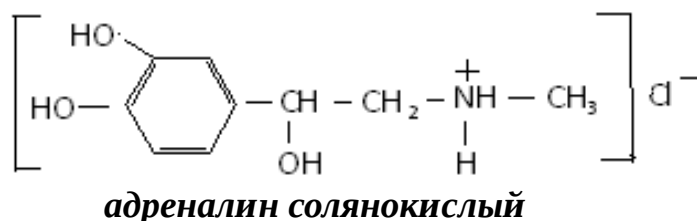
г) ароматические амины (анилин) проявляют слабые основные свойства, так как электронная пара атома азота идет на р,л – сопряжение, (а неподеленная электронная пара азота в аминах жирного ряда свободна, мезомерный эффект отсутствует) и легко атакуется протоном:

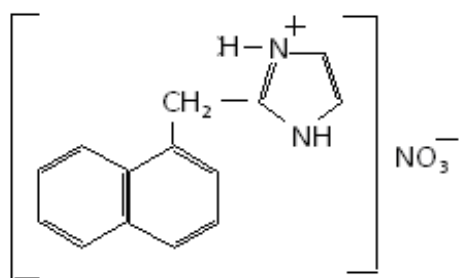


Биологическое значение основности аминов

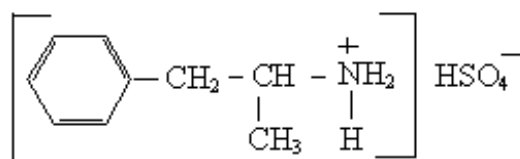
1. Основность аминов имеет очень большое значение для всасывания лекарственных веществ – аминов. Они используются в виде солей неорганических и органических кислот. Это увеличивает их растворимость в воде и скорость всасывания.

2. *Амины – лекарственные вещества*

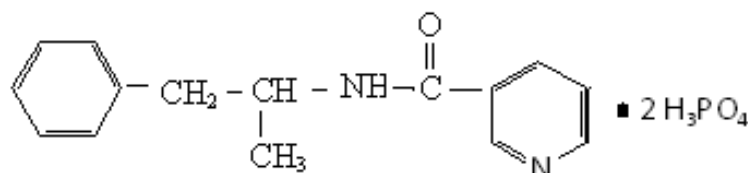




нафтизин азотнокислый



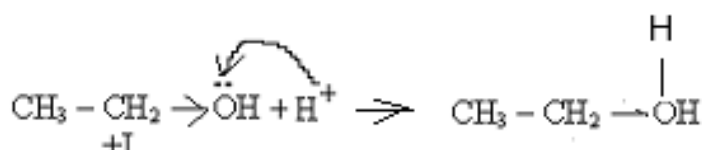
фенамин сернокислый



фенатин дифосфат

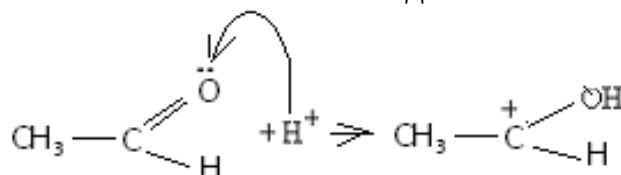
Основность отдельных атомов в различных органических соединениях:

а) спирты могут проявлять основные свойства за счет неподеленной пары электронов атома кислорода, Такой атом кислорода может быть атакован протоном, то есть протонироваться:



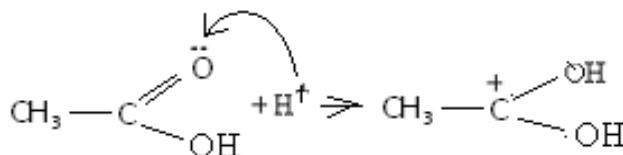
Такой процесс может идти в реакциях нуклеофильного замещения или элиминирования (отщепления) окси – группы.

б) в альдегидах протонируется атом кислорода альдегидной группы, который проявляет основные свойства за счет неподеленной электронной пары:



Такой процесс идет в реакциях нуклеофильного присоединения в альдегидах.

в) в карбоновых кислотах протонируется атом кислорода оксо – группы:



Такой процесс идет в реакциях нуклеофильного замещения в карбоновых кислотах и их производных.

Таким образом, выше изложенные теоретические представления используются для объяснения механизмов реакций, в которых участвуют биологически активные вещества.

