

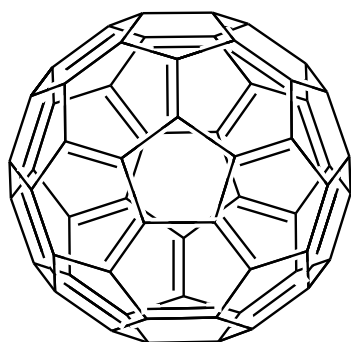
**Винницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова**

Кафедра біологічної та загальної хімії

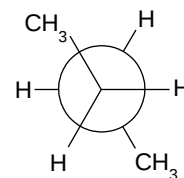
СМІРНОВА О.В.

**ПОСІБНИК ІЗ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
Частина I**

**ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**



Для студентів медичного, стоматологічного факультетів та факультету
медичної психології ВНМУ ім. М.І.Пирогова



Вінниця 2009

Посібник затверджений на Центральному методкомі
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

(протокол № від 2009р.)

Рецензенти:

Луцюк Н.Б. – професор ,
зав. кафедри
біологічної та загальної хімії

Антонюк В.С. – канд.хім.наук.,
ст. викладач
кафедри хімії
фармацевтичного
факультету

Вміст

1. Біорганічна хімія як предмет.....	4
2. Електронна будова атома карбону та його хімічних зв'язків.....	4
3. Просторова будова біологічно активних сполук.....	9
4. Супряження та ароматичність біологічно активних сполук.....	22
5. Електронні ефекти.....	31
6. Кислотність та основність біологічно активних сполук.....	35

Біоорганічна хімія як науковий напрям виникла в другій половині 20-го сторіччя, а як предмет вищої школи введена в програму у 1982 р.

Біоорганічна хімія вивчає будову, фізико–хімічні властивості та механізми реакцій, в яких беруть участь біологічно активні сполуки.

Біологічно активними називаються сполуки, які синтезуються в організмі людини або потрапляють в організм і беруть участь в біохімічних процесах.

До них належать:

Біополімери	Низькомолекулярні речовини
↓	↓
білки	вітаміни
нуклеїнові кислоти	гормони
полісахариди	
та їх похідні, що	алкалоїди
містять ліпіди	
	лікарські речовини та інші

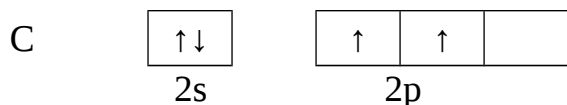
Хоча біоорганічна хімія виникла на межі органічної та біологічної хімії, вона використовує теоретичні уявлення та фізико–хімічні методи дослідження класичної органічної хімії.

Науковою основою органічної хімії є теорія Бутлерова, яка пояснює численність та різноманітність органічних сполук.

ЕЛЕКТРОННА БУДОВА АТОМА КАРБОНУ ТА ЙОГО ХІМІЧНИХ ЗВ'ЯЗКІВ

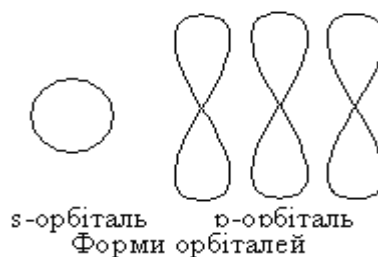
Одна з причин численності та різноманітності органічних сполук полягає в особливостях будови атома карбону.

Електронно– рафічна формула атома карбону в незбудженому стані має вигляд:



Маючи два неспарені електрони карбон може утворити два валентні зв'язки. Проте в органічних сполуках атом карбону відповідно до теорії Бутлерова завжди чотиривалентний, тобто він перебуває у збудженому стані і його електронно – графічна формула в цьому випадку має вигляд:

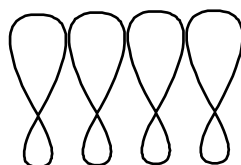




Такий атом карбону утворює чотири валентні зв'язки, але вони нерівноцінні, оскільки s- і p- орбіталі мають різну енергію та форму. В молекулах же алканів всі зв'язки рівноцінні, що досягається завдяки гібридизації.

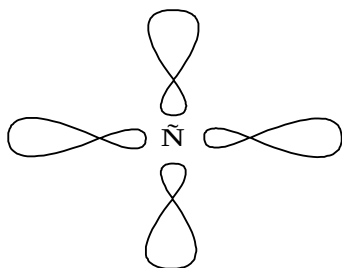
Гібридизація – це вирівнювання орбіталей за енергією та формою. Залежно від умов, в яких іде утворення хімічних зв'язків атом карбону перебуває в стані різної гібридизації.

1). Якщо умови утворення зв'язку такі, що одна s-орбіталь і три p-орбіталі гібридизуються, то утворюються чотири рівноцінних sp^3 – гібридних орбіталі. Вони мають однакову енергію та форму. В цьому випадку кажуть, що атом карбону перебуває в стані sp^3 – гібридизації.

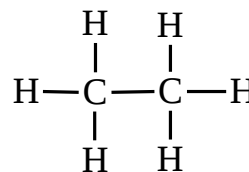


sp^3 -гібридизація

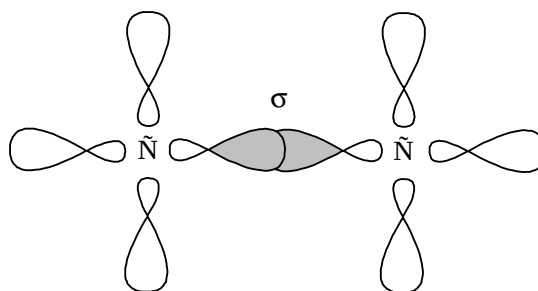
Такий атом карбону віддає на утворення хімічних зв'язків чотири рівноцінні sp^3 – гібридних орбіталі. В стані sp^3 -гібридизації карбон перебуває в алканах.



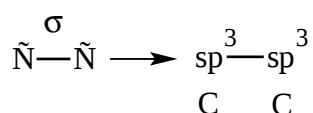
sp^3 -гібридизація



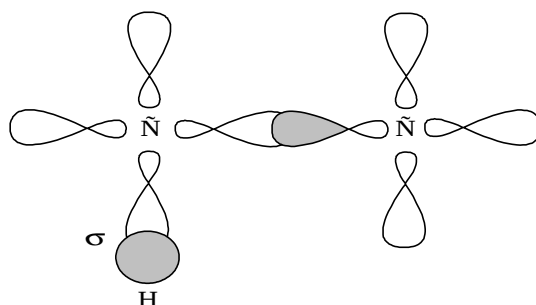
Якщо sp^3 – гібридний атом карбону утворює хімічний зв'язок з іншим sp^3 – гібридним атомом карбону, то відбувається перекривання цих гібридних орбіталей і утворюється σ - зв'язок:



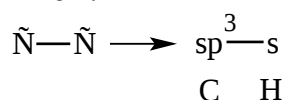
Схематично це можна записати так:



Зв'язок С-Н в алканах це σ - зв'язок і утворюється в результаті перекривання sp^3 - гібридної орбіталі карбону та s-орбіталі атома гідрогену.

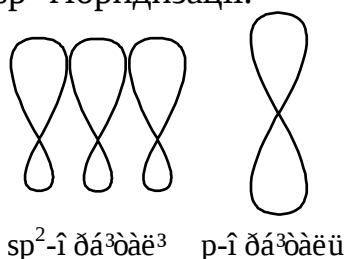


Схематично це можна записати так:

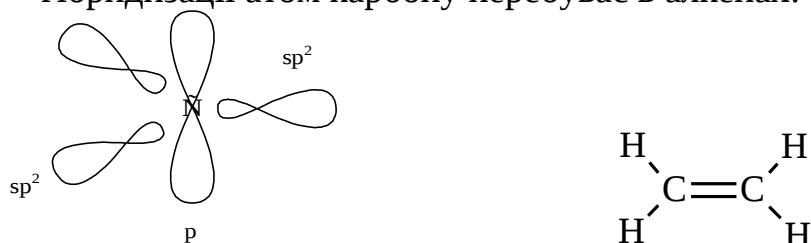


sp^3 – Гібридні орбіталі направлені під кутом $109^\circ 28'$ і обумовлюють розміщення молекули в просторі.

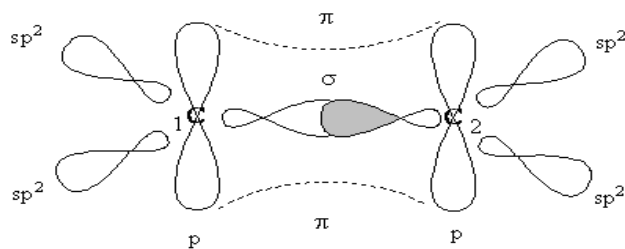
2). В інших умовах утворення хімічного зв'язку одна s-орбіталь і дві p-орбіталі гібридизуються, і утворюються три sp^2 -гібридні орбіталі, і залишається одна вільна p-орбіталь. В цьому випадку кажуть, що атом карбону перебуває в стані sp^2 -гібридизації.



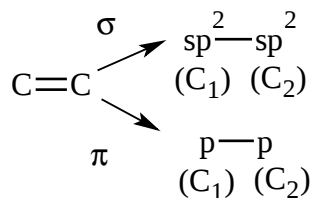
В стані sp^2 - гібридизації атом карбону перебуває в алкенах:



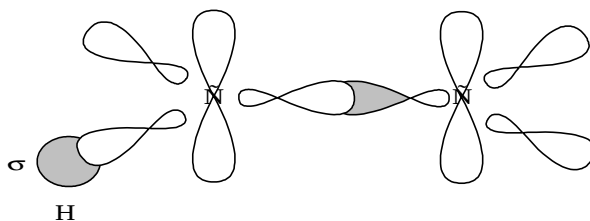
Подвійний зв'язок між атомами карбону в алкенах складається із σ - зв'язку та π - зв'язку. σ - зв'язок утворюється в результаті перекривання sp^2 - гібридних орбіталей, а π - зв'язок утворюється в результаті перекривання вільних p - орбіталей.



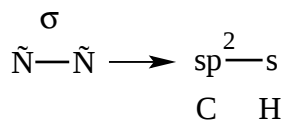
Схематично це можна записати так:



Зв'язок С-Н в алкенах це σ – зв'язок, який утворюється в результаті перекривання sp^2 - гібридної орбіталі карбону та s -орбіталі атома водню.

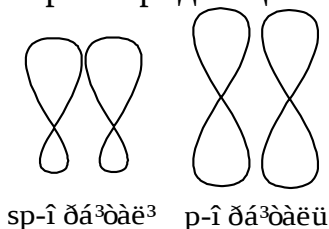


Схематично це можна записати так:

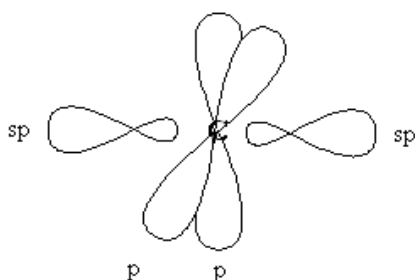


sp^2 – Гібридні орбіталі направлені під кутом 120° , тобто молекула розташована в площині.

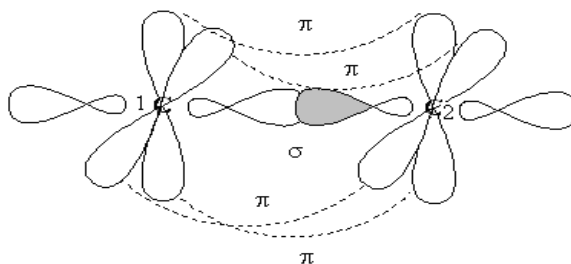
3). Умови утворення хімічного зв'язку можуть бути такими, що одна s -орбіталь і одна p -орбіталь гібридизуються, і утворюються дві sp – гібридні орбіталі та дві вільних p – орбіталі. В такому випадку кажуть, що атом карбону перебуває в sp - гібридизації.



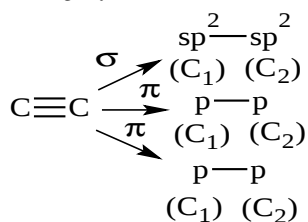
У стані sp – гібридизації атом карбону перебуває в алкінах. $\text{HC}\equiv\text{CH}$



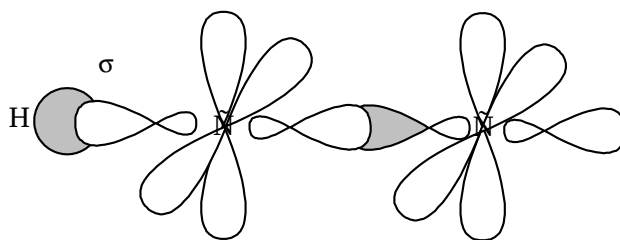
В алкінах між атомами карбону – потрійний зв’язок. Один із них σ - зв’язок утворюється в результаті перекривання sp – гібридних орбіталей. Решта два зв’язки – це π – зв’язки, які утворюються в результаті перекривання вільних p – орбіталей.



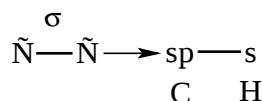
Схематично це можна записати так:



Зв’язок C-H в алкінах – це σ - зв’язок, який утворюється в результаті перекривання sp – гібридної орбіталі атома карбону та s – орбіталі атома гідрогену.

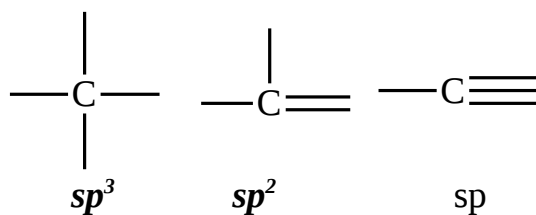


Схематично це можна записати так:



sp – Гібридні орбіталі направлені під кутом 180° , тобто молекула має лінійну конфігурацію.

Таким чином, якщо атом карбону утворює чотири простих σ - зв’язки, він перебуває в стані sp^3 – гібридизації. Якщо атом карбону утворює подвійний зв’язок із будь-яким іншим атомом, він перебуває в стані sp^2 – гібридизації. Якщо атом карбону утворює потрійний зв’язок із іншими атомами, він перебуває в стані sp – гібридизації.



В біологічно активних сполуках атом карбону в основному перебуває в стані sp^3 – гібридизації та sp^2 – гібридизації.

ІЗОМЕРІЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Іншою причиною численності та різноманітності органічних сполук є явище ізомерії.

Ізомерія – це існування органічних сполук із однаковим якісним та кількісним складом, але різними властивостями, що обумовлене різною будовою (структурою) органічних сполук.

ПРОСТОРОВА БУДОВА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

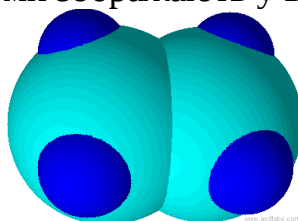
Для біоорганічної та біологічної хімії ізомерія є причиною різної біологічної активності. Тобто, тільки певні ізомери проявляють максимальну біологічну активність, яка може зникнути в процесі ізомеризації, що викликає патологічні зміни в організмі людини.

Одним із видів ізомерії є просторова ізомерія, тобто молекули органічних сполук можуть по різному розміщуватися в просторі. Засновниками просторової ізомерії є російський вчений А.М.Бутлеров, французький вчений Л. Пастер, голандський вчений Вант-Гофф (Нобелівська премія №1).

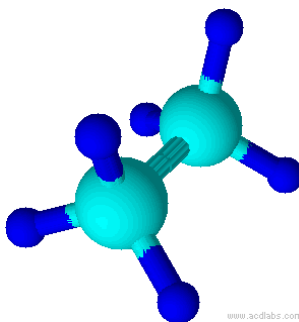
Просторове розташування молекул називається конфігурацією.

Для просторового зображення молекул використовують:

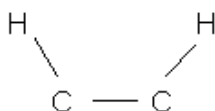
а) моделі Стюарта, в яких атоми зображають у вигляді півкуль:



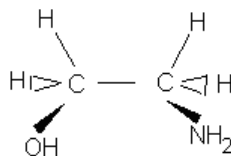
б) кульово - стержневі моделі, в яких атоми показують у вигляді сфер, які сполучені стрижнями – зв'язками:



На площині просторове розташування молекул записують за допомогою **стереохімічних** формул або **конфігурацій**. Наприклад, щоб написати конфігурацію молекули коламіну $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (утворюється в організмі людини в результаті декарбоксилування амінокислоти серин), необхідно скласти модель молекули і подивитися на неї так, щоб бачити два атоми карбону, два атоми гідрогену, які направлені вгору і лежать в одній площині з атомами карбону, зв'язки між ними і записуємо як завжди в структурній формулі, тобто однією лінією:

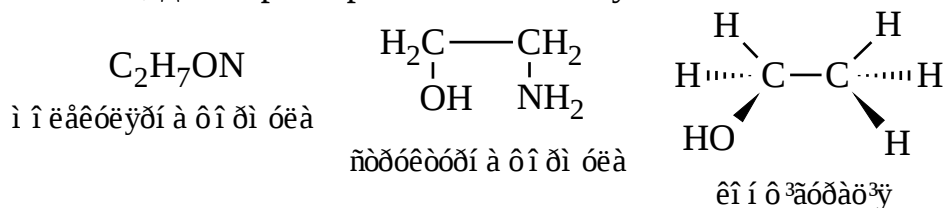


Два інші атома гідрогену направлені в просторі від спостерігача, їх записуємо на зв'язок \cdots . Функціональні групи $\text{HO}-$ та $-\text{NH}_2$ направлені в просторі до спостерігача, їх записуємо на зв'язок \blacktriangleright



конфігурація

Таким чином, для характеристики коламіну можна написати такі формули:



Характеристика деяких біологічно активних сполук подана в таблиці № 1.

Таблиця № 1

Біологічно активна речовина	Молекулярна формула	Структурна формула	Конфігурація
Етанол – антисептичний засіб; токсично діє на організм людини	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \cdots \text{C} \text{ --- } \text{C} \cdots \text{H} \\ \blacktriangleright \text{H} \quad \quad \blacktriangleright \text{OH} \end{array}$

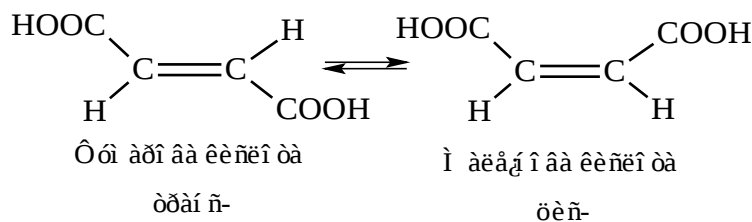
Етиленгліколь – антифриз; токсично діє на організм людини	$C_2H_6O_2$	$H_3C-CH_2-CH_2-OH$	
Хлоретан – анестезуючий засіб	C_2H_5Cl	H_3C-CH_2-Cl	
Меркаптоетиламін - радіозахисний засіб	C_2H_7SN	$\begin{array}{c} \text{Ñí}_2 - \text{Ñí}_2 \\ \quad \\ \text{HS} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	
Таурин – проміжна сполука в процесі синтезу жовчних кислот	$C_2H_7O_3SN$	$\begin{array}{c} \text{Ñí}_2 - \text{Ñí}_2 \\ \quad \\ \text{HO}_3\text{S} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	

Види просторової ізомерії

I. Цис – транс ізомерія

Цис- транс- ізомерія обумовлена різним розташуванням атомів щодо подвійного зв'язку.

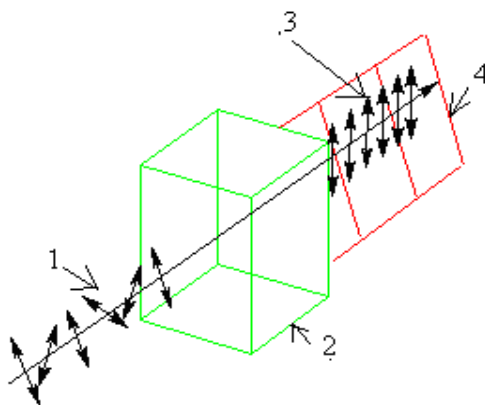
Класичним прикладом цис-транс- ізомерії є фумарова-малеїнова кислоти:



Ізомеризація проходить із розривом зв'язків.

Біологічне значення цис- транс- ізомерії

- 1) Фумарова кислота утворюється в організмі людини в нормі в циклі Кребса. Утворення в організмі людини **малеїнової** кислоти викликає захворювання шкіри – **псоріаз**.
- 2) Ретинол (вітамін А) має транс- конфігурацію. В організмі людини він ізомеризується і набуває цис- конфігурації.



Мал. 1 Проходження і поляризація променя

Якщо на шляху поляризованого променя поставити пробірку з розчином органічної сполуки, то площина поляризації (4) обертатиметься праворуч або ліворуч.

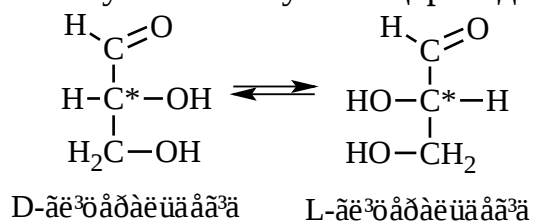
Здатність деяких речовин обернути площину поляризації називається оптичною активністю.

Оптичну активність проявляють тільки *асиметричні* молекули. *Асиметрія* – одна із основних ознак живої природи: амінокислоти, моносахариди, полісахариди, ДНК – це асиметричні молекули. Самим асиметричним тілом є рука людини. Рука з грецької – *хірос*. Звідси терміни – хірургія, хіромантія та термін в органічній хімії – хіральність.

Хіральність – це здатність речовини існувати у вигляді пари несумісних один із одним дзеркальних відображень.

Формули хіральных молекул прийнято записувати в проекції Фішера, тобто вертикально розташовують вуглецевий ланцюг, а біля верхнього карбону розміщують старшу функціональну групу.

Прикладом хіральної молекули може бути гліцеральдегід:



Ці молекули асиметричні, оскільки мають асиметричний атом карбону C^* або хіральный центр.

Хіральный центр – це атом карбону в sp^3 -гібридизації і зв'язаний із чотирма різними замісниками.

Ці дві молекули мають різну конфігурацію хірального центру. У першій молекулі функціональна група розташована праворуч, тому молекула має D-конфігурацію. У другій молекулі функціональна група розташована ліворуч, тому молекула має L-конфігурацію. D- і L- це **відносна** конфігурація.

Ці дві молекули є оптичними ізомерами.

Оптичними називаються ізомери, які обертають площину поляризації на один і той же кут тільки в різні боки.

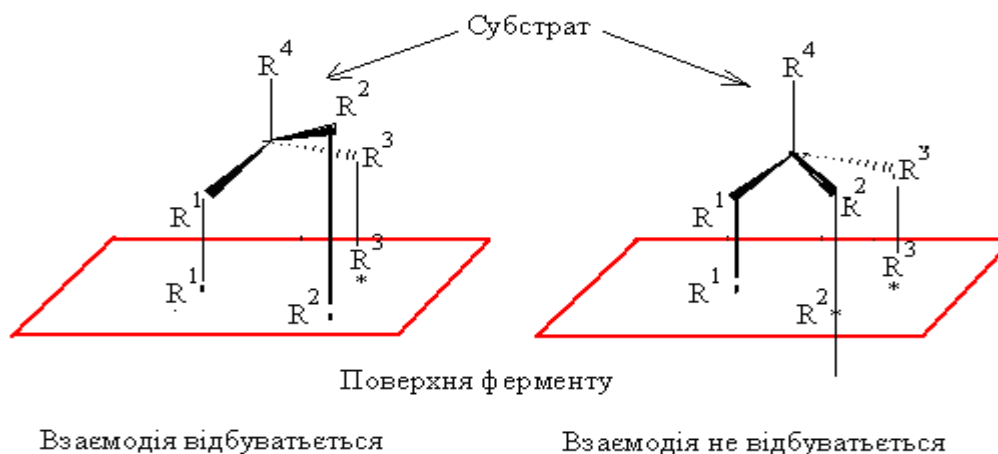
Обертання праворуч позначають знаком «+», обертання ліворуч позначають «-». «+» та «-» це **абсолютна** конфігурація, яка визначається тільки експериментально за допомогою поляриметра.

Енантіомери – це ізомери, які відносяться один до одного як предмет та його дзеркальне відбиття. Суміш енантіомерів називається *рацемат*. Рацемат оптично неактивний.

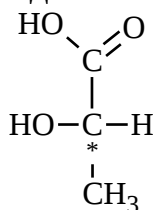
Діастереомери – це ізомери, які не відносяться один до одного як предмет та його дзеркальне відбиття.

Біологічне значення енантіомерії

А). В організмі людини субстрат та активні центри ферментів є оптичними антиподами, тобто вони підходять один до одного як «ключ до замка». Тільки в цьому випадку вони можуть взаємодіяти.

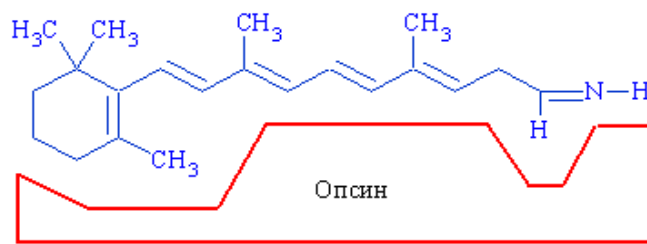


Б). Молочна кислота в організмі людини має конфігурацію L-(+).



L (+) – молочна кислота

В) Ретиналь та білок опсин є оптичними антиподами. В цьому випадку вони взаємодіють, і утворюють комплекс родопсин, який бере участь в процесі зору.



Родопсин

Г). Антиген та антитіло взаємодіють між собою, оскільки вони є оптичними антиподами і підходять один до одного як ключ до замку.

III Конформаційна ізомерія

Конформаційна ізомерія обумовлена обертанням атомних груп відносно вуглець – вуглецевого σ - зв'язків.

Ізомери, які в результаті цього утворюються називаються **конформери**. Це не різні, а одна молекула, але різні геометричні форми її.

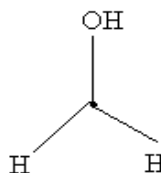
Причина обертання – це відштовхування атомів, якщо вони наближаються на відстань, яка приблизно дорівнює сумі радіусів атомів.

Конформація сполук з відкритим вуглецевим ланцюгом

Під час обертання атомів відносно σ - зв'язку можуть бути два крайні положення:

- атоми знаходяться один за одним і затінюють один одного;
- атоми знаходяться на максимальній відстані один від одного.

Для зображення конформерів використовують проєкції Ньюмена. Для цього необхідно подивитися на модель уздовж вуглець – вуглецевого σ -зв'язку. Атом карбону, який розташований ближче до спостерігача, позначають точкою; від неї під кутом $109^{\circ}28'$ проводимо зв'язки і записуємо атоми і атомні групи, які з'єднуються з цим атомом.



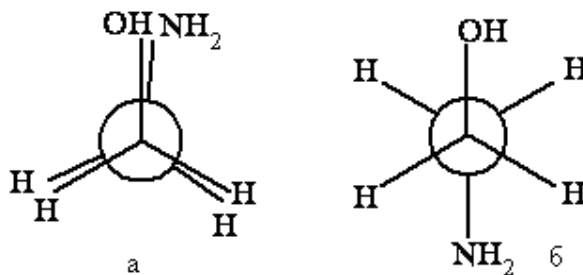
Атом карбону, який знаходиться за першим атомом, і його спостерігач не бачить, зображають колом. Оскільки його зв'язків також не видно, то для зображення їх трохи зрушують від зв'язків першого атома. Така конформація називається **затіненою** (мал. 2 а).

В затінений конформації відстань між атомами мінімальна, їх електронні оболонки взаємодіють між собою, що створює додаткову енергію в системі. Це невигідно для системи і термодинамічно вона нестійка, оскільки в ній виникає **торсійна напруга**.

Торсійна напруга – це збільшення енергії системи внаслідок затіненої конформації.

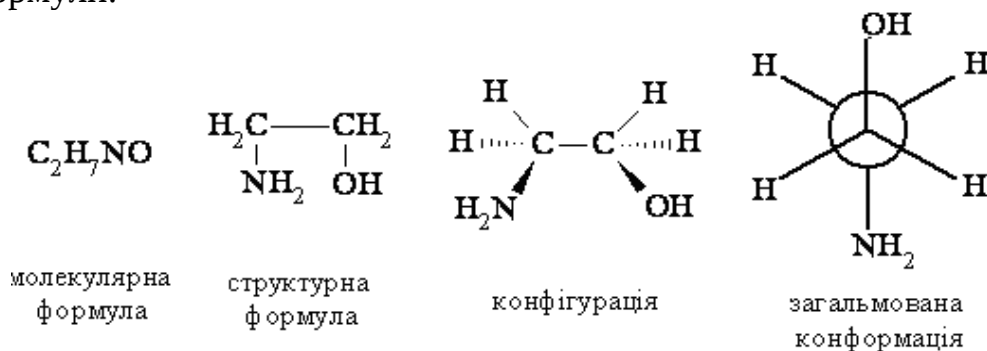
Тому атоми відштовхуються один від одного і займають інше крайнє положення, яке називається **загальмованою конформацією**. В цьому випадку атоми знаходяться на максимальній відстані один від одного, їх електронні оболонки не взаємодіють між собою, і енергія системи мінімальна. У цій конформації молекула затримується, або гальмується, тому конформація називається **загальмованою** (мал.2 б).

Затінену і загальмовану конформації в проекції Ньюмена для коламіну можна записати так:



Мал 2. Затінена конформація (а) та загальмована конформація (б)

Таким чином, для повної характеристики коламіну можна написати наступні формули:



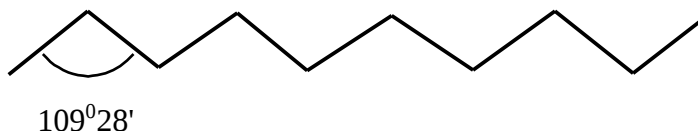
Повна характеристика деяких біологічно активних сполук подається в таблиці №2.

Таблиця №2

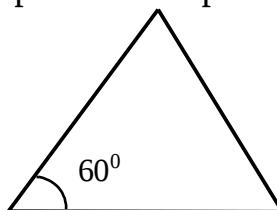
Біологічно активна речовина	Молекулярна формула	Структурна формула	Конфігурація	Загальмована конформація
Етанол – антисептичний засіб; токсично діє на організм людини	C_2H_6O	H_3C-CH_2-OH		
Етиленгліколь – антифриз; токсично діє на організм людини	$C_2H_6O_2$			
Хлоретан – анестезуючий засіб; в організмі людини розкладається з утворенням вільних радикалів	C_2H_5Cl	H_3C-CH_2-Cl		
Таурин – проміжна сполука в процесі синтезу жовчних кислот	$C_2H_7O_3SN$			
Меркаптоетиламін – радіозахисний засіб	C_2H_7SN			

Конформації сполук із замкнутим вуглецевим ланцюгом

Якщо атоми карбону утворюють довгий ланцюг, то внаслідок обертання атомних груп відносно С–С σ – зв'язку, цей ланцюг стає гнучким з величиною кута між σ – зв'язками $109^{\circ}28'$.



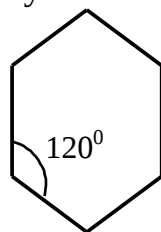
В результаті гнучкості вуглецевий ланцюг може утворити цикли. Найменший цикл утворюють три атоми карбону:



Це – циклопропан, в якому величина кута між σ –зв'язками становить 60° , що значно відрізняється від нормальної величини $109^{\circ}28'$. В результаті цього в системі виникає надлишок енергії, який називається **кутовою напругою**.

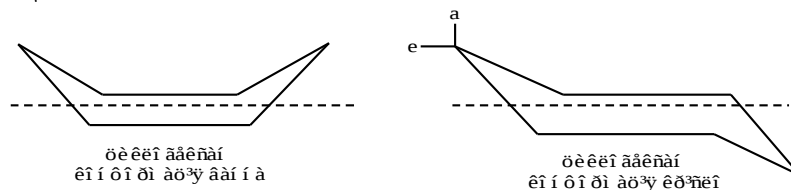
Кутова напруга – це надлишок енергії, обумовлений відхиленням кута від нормальної величини.

Найбільше значення має шестичленний цикл, оскільки він міститься в багатьох біологічно активних сполуках:



öèèèî äâêñàí

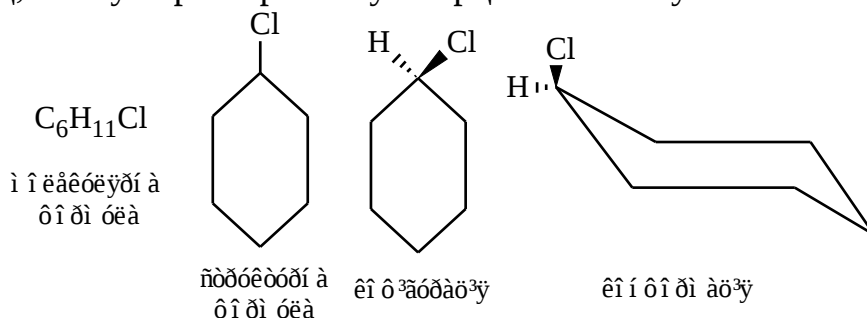
Величина кута в циклогексані 120° також відрізняється від нормальної величини, тому в ньому виникає кутова напруга. Отже, такий цикл не може розміщуватися в площині. В результаті обертання атомних груп відносно σ –зв'язків, циклогексан розміщується в просторі і утворює дві крайні конформації.



Конформація крісло енергетично вигідніша, оскільки в ній відсутні і торсійна і кутова напруга. Велике значення має спрямованість зв'язків атома карбону: **екваторіальне та аксіальне**. Екваторіальний зв'язок (e)

направлений паралельно лінії екватора. Аксиальний зв'язок (а) направлений перпендикулярно лінії екватора. Об'ємні замісники розташовуються переважно по екваторіальному зв'язку як енергетично вигіднішому, тому що по цьому напрямку замісники розміщуються далі від циклу.

Наприклад, повну характеристику хлорциклогексану можна записати так:



Повна характеристика деяких похідних циклогексану дана в таблиці № 3

Таблица №3

Речовина	Молекулярна формула	Структурна формула	Конфігурація	Конформація
Циклогексанол – розчинник; вихідна речовина для отримання адіпінової кислоти для синтезу лавсану	$C_6H_{12}O$			
Аміноциклогексан	$C_6H_{13}N$			
Меркаптоциклогексан	$C_6H_{12}S$			
Метилциклогексан	C_7H_{14}			

Два конденсованих ядра циклогексану утворюють **декалін**, який є основою багатьох біологічно активних речовин. Стійкішою формою декаліну є його транс-конфігурація, в якій кожне циклогексанове ядро має конформацію крісла

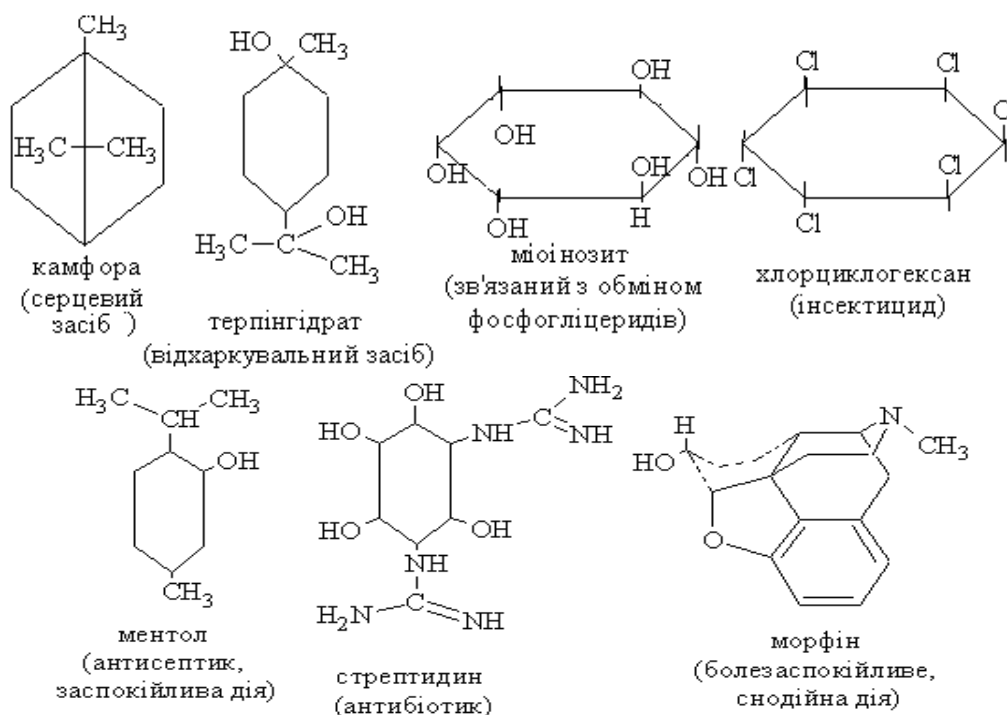


декалін

Декалінове ядро зустрічається в таких біологічно активних сполуках: холестерин, жовчні кислоти, гормони **кори наднирків** (кортикостероїди), статеві гормони (жіночі – естрадіол, естрон; чоловічі – тестостерон, андростерон).

Біологічне значення конформаційної ізомерії

Лікарські речовини на основі циклогексану:



СУПРЯЖЕННЯ ТА АРОМАТИЧНІСТЬ В БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУКАХ

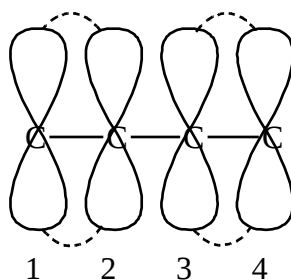
Ще одним чинником, який впливає на реакційну здатність біологічно активних сполук є явища супряження та ароматичності.

Супряженими називаються системи, в яких чергуються подвійні та прості зв'язки.

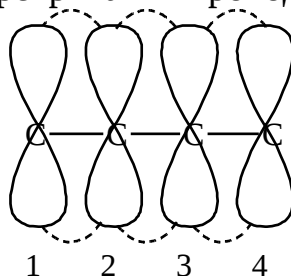
Супряжені системи з відкритим ланцюгом супряження

Класичним прикладом таких систем є бутадієн-1,3 або просто бутадієн $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$.

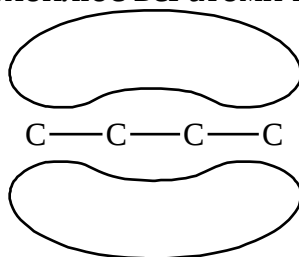
Атом карбону в бутадієні перебуває у sp^2 -гібризованому стані, молекула розташована в площині. Подвійний зв'язок складається із σ -зв'язку, який утворюється в результаті перекривання sp^2 -гібридних орбіталей атомів карбону та π -зв'язку, що утворюється перекриванням вільних p -орбіталей між $\text{C}_1 - \text{C}_2$ та $\text{C}_3 - \text{C}_4$ атомами, тобто подвійні зв'язки ізольовані:



p – Орбіталі, які утворюють π - зв'язок називають також π – орбіталями або π – електронною густиною. π – Електронна густина розташована в просторі, тому вона дуже рухлива, і перекривання проходить також між $\text{C}_2 - \text{C}_3$



Тобто електронна густина не зосереджена між двома сусідніми атомами карбону, а делокалізована по всій системі, і утворюється чотирицентрова єдина супряжена хмара, яка охоплює всі атоми карбону:



Системи з такою безперервною електронною густиною термодинамічно стійкіші, ніж з ізольованими зв'язками.

Такий перерозподіл електронної густини в системі π -зв'язків, що призводить до стабілізації молекули, називається супряженням.

Оскільки в супряження вступають тільки π -орбіталі, то такий вид супряження називається π, π – супряженням.

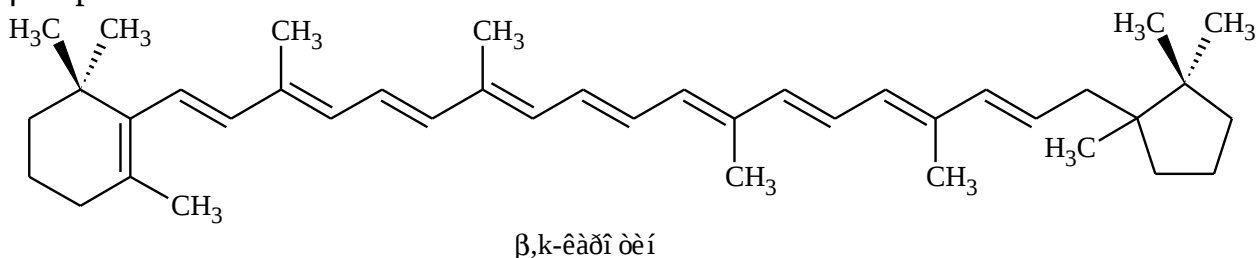
Ступінь стійкості або стабілізації системи характеризується величиною енергії делокалізації.

Енергія делокалізації – це зменшення енергії системи внаслідок делокалізації. Наприклад, енергія бутадієну із ізольованими подвійними зв'язками становить 250 кДж/моль, а із супряженою хмарою –

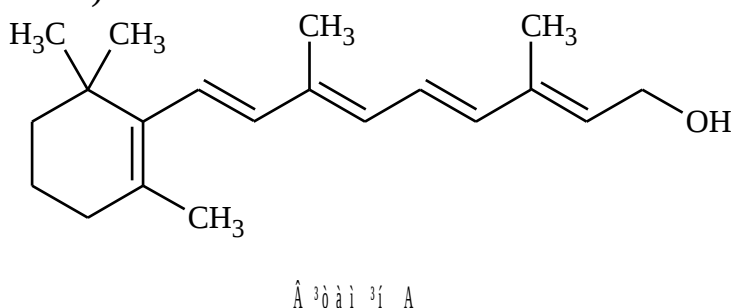
235 кДж/моль. Тобто, енергія делокалізації становить:
250 – 235 = 15кДж/моль

Біологічне значення супряжених систем із відкритим ланцюгом супряження

Прикладами біологічно активних сполук з відкритим ланцюгом супряження є β -каротин:

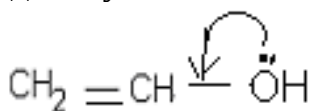


та вітамін А (ретинол):



Чим довший ланцюг супряження, тим стійкіша система, що має значення для функціонування біологічно активної сполуки.

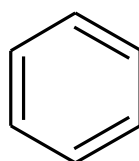
Існує інший вид супряження в системах, в яких чергується подвійний зв'язок, простий зв'язок та неподільна електронна пара. Наприклад, у вініловому спирті електронна пара атома кисню вступає в супряження із π -електронною густиною радикалу:



Графічно це показують стрілкою, яка починається від електронної пари і направлена на середину σ -зв'язку. Такий вид супряження називається **p, π – супряженням** і має найбільше значення в гетероциклічних сполуках.

Супряжені системи із замкнутим ланцюгом супряження

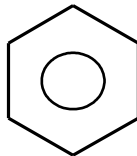
Класичним прикладом такої системи є бензол:



Атом карбону в бензолі перебуває в sp^2 – гібридизації, молекула розташована в площині. Подвійний зв'язок складається із σ -зв'язку, який

утворюється в результаті перекривання sp^2 -гібридних орбіталей атомів карбону та

π -зв'язку, що утворюється за допомогою вільних p -орбіталей, які, зважаючи на високу рухливість перекриваються між всіма атомами карбону, тобто делокалізуються по всій системі. В результаті утворюється безперервна електронна хмара, яка охоплює всі атоми карбону:



Безперервна замкнута електронна густина обумовлює високу енергію делокалізації – 227,8кДж/моль. Така висока стійкість системи при високому ступені ненасиченості є основним критерієм ароматичності.

Ароматичність – це надзвичайно низька енергія незбудженого стану, яка обумовлена делокалізацією π – електронів.

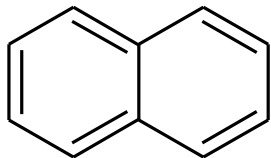
Існують три ознаки ароматичності:

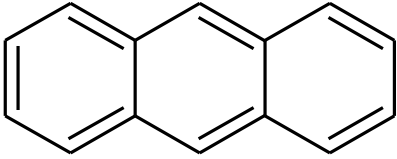
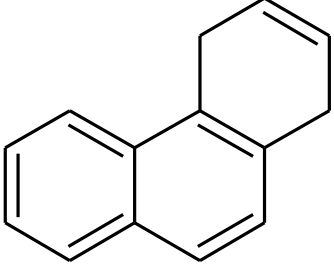
- 1) плоский скелет молекули (обумовлений sp^2 – гібридизацією атома карбону);
- 2) безперервний ланцюг супряження (в результаті наявності π , π – або σ , π – супряження);
- 3) число делокалізованих електронів повинне відповідати правилу Хюккеля: число делокалізованих електронів $N=4n+2$, де n повинне бути ціле число).

Знайдемо ці три ознаки ароматичності в молекулі бензолу:

- 1) бензол має плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в sp^2 -гібридизація;
- 2) в молекулі бензолу безперервний ланцюг супряження внаслідок π , π – супряження;
- 3) число делокалізованих електронів в молекулі бензолу дорівнює 6, тобто кожен із атомів карбону віддає в супряження по одному π електрону. Значить, $6=4n+2$, звідси $n=1$. Отже, правило Хюккеля підтверджується.

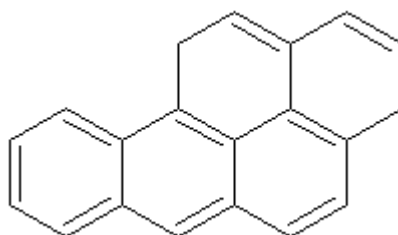
Знайдемо ознаки ароматичності в похідних бензолу

Сполуки	Ознаки ароматичності
	а) плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в sp^2 – гібридизації; б) безперервний ланцюг супряження внаслідок π , π – супряження;

<p>Нафталін –застосовується для синтезу лікарських речовин, розчинників</p>	<p>в) число делокалізованих електронів в молекулі нафталіну дорівнює 10. Тобто, $10 = 4n+2$, звідси $n = 2$. Отже, правило Хюккеля підтверджується.</p>
	<p>а) плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в sp^2 – гібридизації; б) безперервний ланцюг супряження внаслідок π, π – супряження;</p>
<p>Антрацен – застосовується для синтезу барвників, входить до складу лікарських речовин</p>	<p>в) число делокалізованих електронів в молекулі антрацену дорівнює 14. Тобто, $14 = 4n+2$, звідси $n = 3$. Отже, правило Хюккеля підтверджується.</p>
	<p>а) плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в sp^2 – гібридизації; б) безперервний ланцюг супряження внаслідок π, π – супряження;</p>
<p>фенантрен – в основі алкалоїдів</p>	<p>в) число делокалізованих електронів в молекулі фенантрена дорівнює 14. Тобто, $14 = 4n+2$, звідси $n = 3$. Отже, правило Хюккеля підтверджується.</p>

Біологічне значення супряжених систем бензольного ряду

Бензол та його похідні – канцерогенні речовини. Сполуки із конденсованими бензольними ядрами, або **поліциклічні ароматичні вуглеводні**, є результатом діяльності цілого ряду галузей промисловості: металургії, нафтохімії, коксохімії, теплових електростанцій. З відпрацьованими газами в повітря потрапляє величезна кількість канцерогенних речовин. Але навіть в тих містах, де немає підприємств цих галузей, повітря містить високу концентрацію цих речовин. І основним джерелом їх є вихлопні гази автомобілів, які містять один із найсильніших канцерогенів – **бензпірен**.

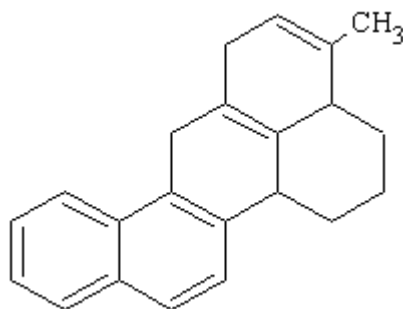


бензпірен

Його крайня допустима концентрація становить 10^{-9} г в 1 м^3 повітря. У деяких містах його концентрація більше в 3–8 разів. Висока концентрація

бензпирену і в тютюновому димі. Кожен курець отримує певну порцію цієї канцерогенної речовини.

В організмі людини в результаті порушення обміну речовин із холестерину може утворитися дуже сильний канцероген – **метилхолантрен**:

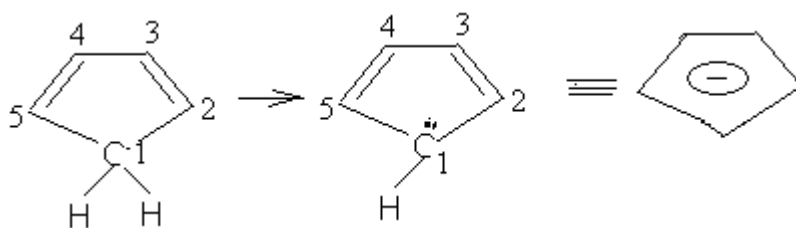


метилхолантрен

Супряжені небензоїдні системи

В даний час відоме велике число сполук, які не містять бензольне ядро, але проявляють ароматичність.

До них належить **циклопентадієніл – аніон**, який утворюється в результаті депротонування (відщеплення H^+) циклопентадієну:



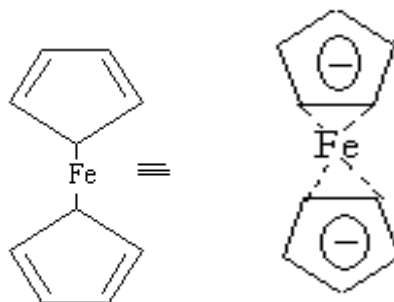
циклопентадієн

циклопентадієніл-аніон

Цей аніон ароматичний оскільки:

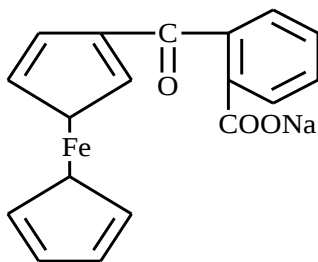
- скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизація атомів карбону;
- безперервний ланцюг супряження завдяки p, π – супряженню;
- в супряженні беруть участь 6 електронів (2,3,4,5 атоми карбону віддають у супряжену систему по 1 електрону, а перший карбон дає два електрони). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.

Циклопентадієніл – аніон з катіонами важких металів дає сполуки із так званою «сендвічевою» структурою – **металоцени**. Якщо комплекс містить атом феруму, то він називається **фероцен**

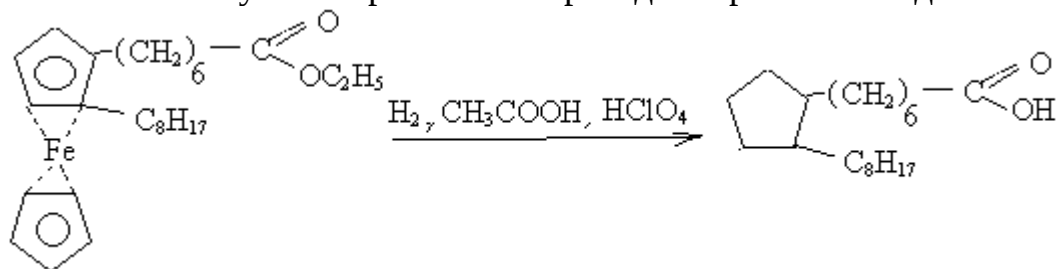


Біологічне значення мають похідні фероцену:

а) лікарський препарат органічного феруму:



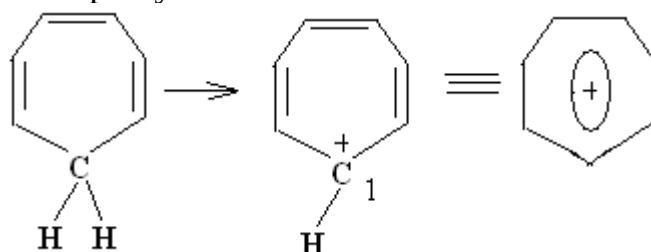
б) похідні фероцену використовуються як проміжні сполуки для синтезу **простанової кислоти**, яка є основою **простагландинів** – біологічно активних сполук із широким спектром дії в організмі людини.



фероцерон

простанова кислота

Ще однією небензоїдною системою є **циклогептатрієніл – катіон** або **тропілій – катіон**, який утворюється в результаті відщеплення гідрид – аніону H^- від циклогептатрієну:



циклогептатрієн **циклогептатрієніл – катіон**

Цей катіон ароматичний оскільки:

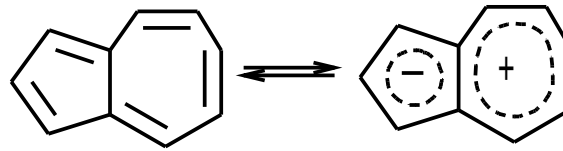
- скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів карбону;
- безперервний ланцюг супряження завдяки π, π – супряженню (π – електронна густина перетікає на вільну орбіталь C_1 і замикається супряжена система);
- в супряженні беруть участь 6 електронів (всі атоми карбону, окрім першого, віддають в супряжену систему по 1 електрону).

Отже, $6 = 4n + 2$, звідси $n = 1$.

Біологічне значення мають похідні тропілій – катіону:

- антибіотики, які затримують гниття деревини, наприклад, **туяпліцин**;
- колхамін** використовується для лікування раку шкіри;
- колхіцин** викликає розділення хромосом, тому його використовують для вивчення генетики рослин.

Конденсоване ядро, що складається із циклопентадієніл– аніону та тропілій – катіону називається **азулен**



який також є ароматичною системою, оскільки:

- скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів карбону;
 - безперервний ланцюг супряження завдяки π, π – супряженню;
 - в супряженні беруть участь 10 електронів. Отже, $10 = 4n+2$, звідси $n = 2$.
- В природі азулен не існує; він отриманий синтетично.

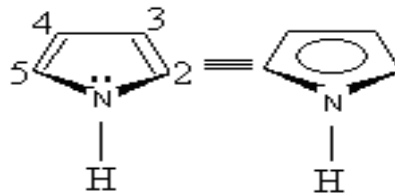
Біологічне значення мають алкілзаміщені азулену, які містяться в ефірних оліях лікарських рослинах – **римська ромашка, евкаліпт, полин** – чим і пояснюється їх протизапальна дія.

АРОМАТИЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

Ароматичність характерна для гетероциклічних сполук. Вони є основою багатьох біологічно активних сполук, стійкість яких пояснюється ароматичністю.

Ароматичність п`ятичленних гетероциклів

Прикладом п`ятичленного гетероциклу є **пірол**



В молекулі піролу є три ознаки ароматичності:

- скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів карбону та нітрогену;
- безперервний ланцюг супряження завдяки p, π – супряженню (нітроген віддає в супряження електронну пару);
- в супряженні беруть участь 6 електронів (2, 3, 4, 5 атоми карбону віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом нітрогену дає неподілену електронну пару). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.

Отже, пірол це ароматичне ядро.

*Атом нітрогену, який віддає на супряження неподілену електронну пару, називається **пірольним нітрогеном**.*

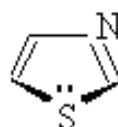
До п`ятичленних ароматичних ядер належать наступні гетероцикли:



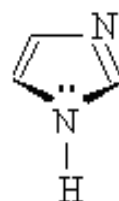
фуран



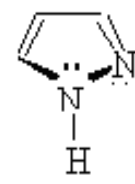
тіофен



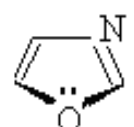
тіазол



імідазол

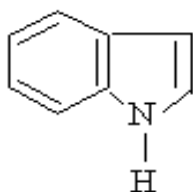


піразол



оксазол

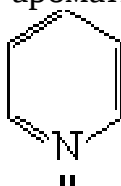
а також гетероцикли, що конденсуються з бензолом:



індол

Ароматність шестичленних гетероциклів

Прикладом шестичленного ароматичного гетероциклу є **піридин**



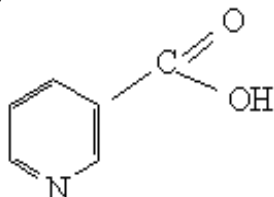
В молекулі піридину є три ознаки ароматичності:

- скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів карбону та нітрогену;
- безперервний ланцюг супряження завдяки π, π – супряженню;
- в супряженні беруть участь 6 електронів (кожний із п'яти атомів карбону та атом нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону).

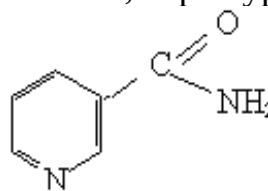
Значить, $6 = 4n + 2$, звідси $n = 1$. Отже, піридин це ароматичне ядро.

*Атом нітрогену, який не віддає неподілену електронну пару на супряження, називається **піридиновим нітрогеном**.*

Прикладами **біологічно активних** сполук на основі піридинового ядра є вітаміни РР, В₆, ніотинова кислота, фолієва кислота, барбітурати та ін.

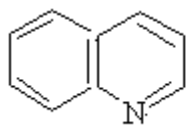


ніотинова кислота

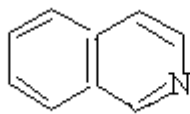


вітамін РР

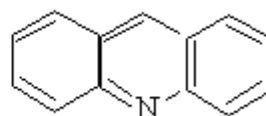
До шестичленних ароматичних ядер із піридиновим атомом нітрогену належать гетероцикли, що конденсуються із бензолом, і мають один атом нітрогену:



хінолін

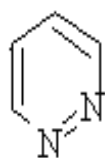


ізохінолін

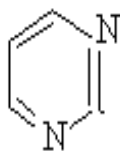


акридин

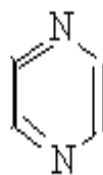
з двома атомами нітрогену:



піридазин

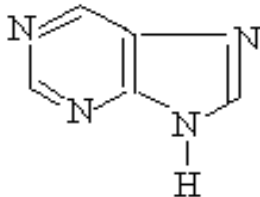


піримідин



піразин

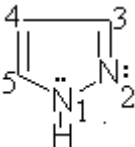
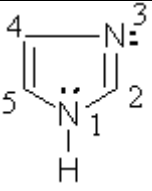
а також системи із пірольним та піридиновим атомами нітрогену, найважливішим із яких є пурин:


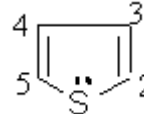
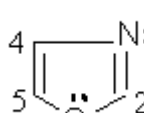
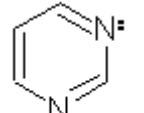


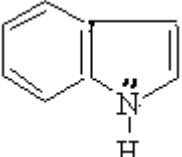
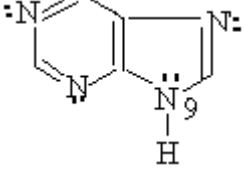
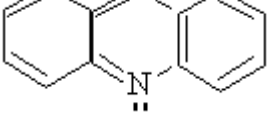
пурин

Дуже важливими біологічно активними сполуками, що містять гетероцикли із пірольним та піридиновим атомами нітрогену є **хлорофіл, гемоглобін, вітамін В₁₂**. Довгий ланцюг супряження в цих сполуках обумовлює високу стійкість цих молекул, що має велике значення для виконання важливих функцій в організмі людини.

Знайдемо ознаки ароматичності гетероциклічних сполук

 <p>піразол (основа лікарських речовин: амідопірин, аналгін, бутадіон)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, π – супряженню (N_1 віддає в супряження електронну пару); в) в супряженні беруть участь 6 електронів (3, 4, 5 атоми карбону та N_2 віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом N_1 дає неподілену електронну пару). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.</p>
 <p>імідазол (в пурині, гістидині, алкалоїдах)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, π – супряженню (N_1 віддає в супряження електронну пару); в) в супряженні беруть участь 6 електронів (2, 4,5 атоми карбону та N_3 віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом N_1 дає неподілену електронну пару). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.</p>

 <p>фуран (у складі фурфуролу, фурациліну)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню (окисген віддає в супряженню електронну пару); в) в супряженні беруть участь 6 електронів (2, 3, 4, 5 атоми карбону віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом окисгену дає неподілену електронну пару). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.</p>
 <p>тіофен (у складі іхтіолу)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню (сульфур віддає в супряженню електронну пару); в) в супряженні беруть участь 6 електронів (2, 3, 4, 5 атоми карбону віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом сульфурі дає неподілену електронну пару). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.</p>
 <p>тіазол (у складі норсульфазолу, пеніциліну)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню (сульфур віддає в супряженню електронну пару); в) в супряженні беруть участь 6 електронів (2, 4, 5 атомів карбону і нітроген 3 віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом сульфурі дає неподілену електронну пару). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.</p>
 <p>піримідин (основа азотистих основ: урацил, тимін, цитозин)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню; в) в супряженні беруть участь 6 електронів (всі атоми карбону та нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, $6 = 4n+2$, звідси $n = 1$.</p>

 <p>індол(в складі триптофану, серотоніну, індиго)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню (нітроген віддає в супряження електронну пару); в) в супряженні беруть участь 10 електронів (всі атоми карбону віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом нітрогену дає неподілену електронну пару). Значить, $10 = 4n+2$, звідси $n = 2$.</p>
 <p>хінолін (в складі алкалоїдів, лікарських речовин – цинхофен – для лікування подагри)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню; в) в супряженні беруть участь 10 електронів (всі атоми карбону і нітроген віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, $10 = 4n+2$, звідси $n = 2$.</p>
 <p>пурин (в складі азотистих основ – аденін, гуанін; алкалоїдів – теофілін, теобромін, кофеїн; сечової кислоти)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню (нітроген 9 віддає в супряження електронну пару); в) в супряженні беруть участь 10 електронів (атом нітрогену 9 дає неподілену електронну пару, решта всіх атомів карбону та нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, $10 = 4n+2$, звідси $n = 2$.</p>
 <p>акридин (в складі акрихіну – протималярійного засобу)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок sp^2 – гібридизації атомів; б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, p – супряженню; в) в супряженні беруть участь 14 електронів (всі атоми карбону та нітроген віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, $14 = 4n+2$, звідси $n = 3$.</p>

ЕЛЕКТРОННІ ЕФЕКТИ В БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУКАХ

Електронний ефект – це зсув електронної густини в системі(молекулі). Такий зсув відбувається в тому випадку, якщо в молекулі є різні за електронегативністю атоми. В ряду електронегативності елементи розташовуються таким чином:



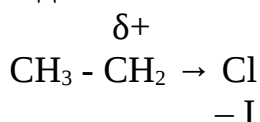
Існує два види електронних ефектів: індуктивний(індукційний) та мезомерний.

1) Індуктивний ефект (I) - це зсув електронної густини до електронегативнішого атома по σ - зв'язку.

Індуктивний ефект виявляється в будь-якій системі (молекулі), де є різні за електронегативністю атоми.

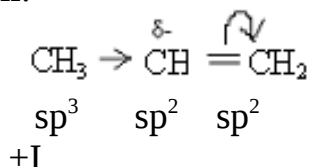
Наприклад:

а) в молекулі хлоретану електронегативнішим елементом є хлор, тому він стягує на себе електронну густину від карбону; графічно це показують стрілкою, яка іде по σ - зв'язку:



На атомі карбону виникає частковий позитивний заряд, тобто в системі (радикалові) зменшується електронна густина. В цьому випадку кажуть, що виявляється *негативний індуктивний ефект* – *-I*.

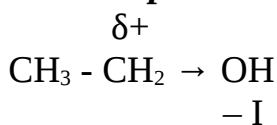
б) в молекулі пропену електронегативнішим атомом є карбон в sp^2 – гібридизації, тому він стягує на себе електронну густину від карбону в sp^3 – гібридизації:



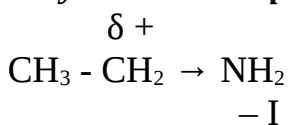
На атомі карбону виникає частковий негативний заряд, тобто в системі (радикалові з подвійним зв'язком) збільшується електронна густина. В цьому випадку кажуть, що виявляється *позитивний індуктивний ефект* +I. (Треба відзначити, що метильна група завжди відштовхує від себе електронну густину, оскільки карбон в sp^3 - гібридизації має низьку електронегативність).

Характерним для індуктивного ефекту є швидке його зменшення по ланцюгу σ – зв'язків.

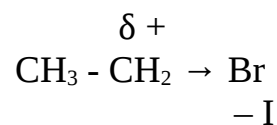
Приклади прояву індуктивного ефекту.



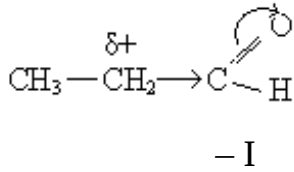
етанол



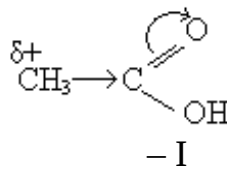
метиламін



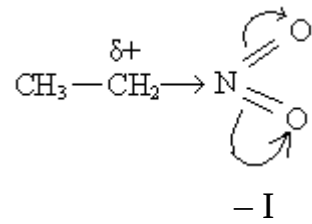
брометан



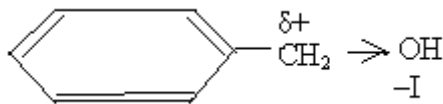
пропаналь



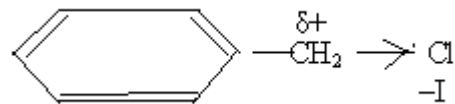
**ацетат
(оцтова кислота)**



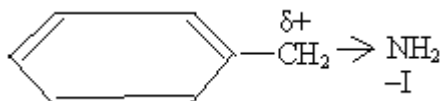
нітроетан



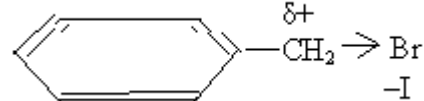
бензиловий спирт



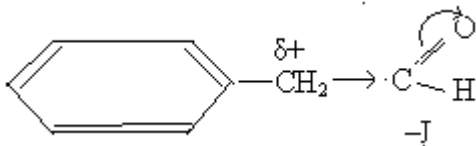
хлорбензил



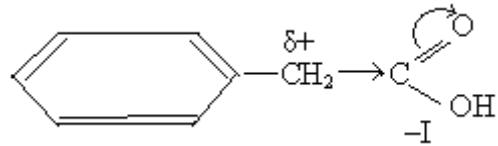
бензиламін



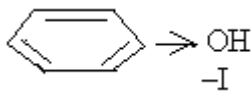
бромбензил



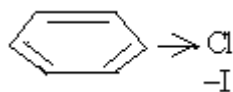
фенілетаналь



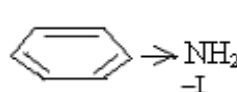
фенілоцтова кислота



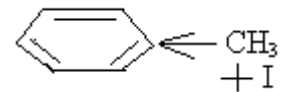
фенол



хлорбензол



анілін

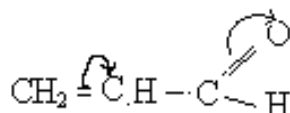


толуол

2). Мезомерний ефект (М) або ефект супряження - зсув електронної густини по супряженій системі.

В супряжених системах можуть чергуватися подвійні і прості зв'язки: $= - =$ (наприклад: $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$), тобто це π, π - супряження, або чергуються подвійний зв'язок - простий зв'язок - електронна пара: $= - :$ (наприклад: $\text{CH}_2 = \text{CH} - \ddot{\text{O}}\text{H}$), тобто це ρ, π - супряження.

Наприклад, в молекулі акрилового альдегіду, в якій спостерігається π, π - супряження, до електронегативного атома кисню зміщується електронна густина від карбону по π - зв'язку, оскільки вона рухоміша, ніж електронна густина σ - зв'язку; графічно це показують зігнутою стрілкою, яка починається від середини подвійного зв'язку і направлена на атом кисню:

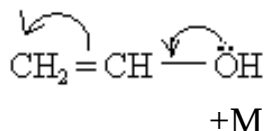


– М

акриловий альдегід

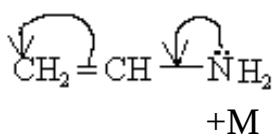
Але в супряженній системі зсув іде по всій системі π – зв'язків, тому що це єдина супряжена хмара; графічно це показують зігнутою стрілкою, яка починається від середини подвійного зв'язку між атомами карбону і направлена на сусідній атом карбону у напрямку до кисню. В результаті впливу альдегідної групи електронна густина в системі, тобто в радикалові, зменшується, значить, виявляється *негативний мезомерний ефект – М*.

В системі із ρ, π – супряженням, наприклад, у *вініловому спирті*

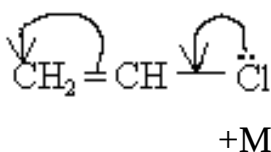


електронна пара атома кисню іде на супряження із ρ – орбіталями атома карбону. Графічно це показують зігнутою стрілкою, яка починається від електронної пари і направлена на середину зв'язку С – О. Так як в супряженній системі зсув електронної густини іде по всій молекулі, то наступне зрушення π – електронної густини подвійного зв'язку показують зігнутою стрілкою від середини подвійного зв'язку на атом карбону. В результаті в системі (в ненасиченому радикалі) збільшується електронна густина, тобто, кажуть, що виявляється *позитивний мезомерний ефект +М*. Мезомерний ефект розповсюджується по супряженому ланцюгу без загасання.

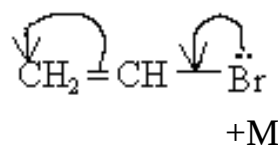
Приклади прояву мезомерного ефекту.



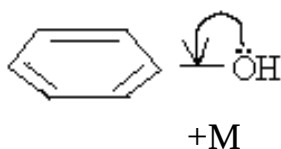
вініламін



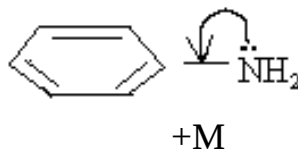
хлорвініл



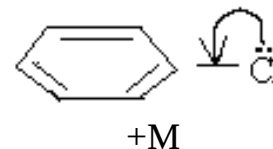
бромвініл



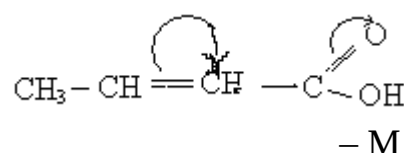
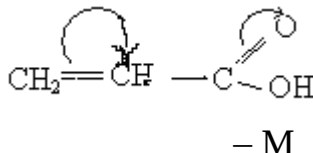
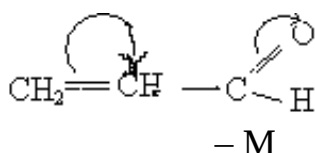
фенол



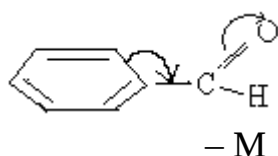
анілін



хлорбензол

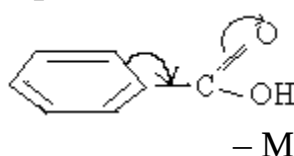


акриловий альдегід



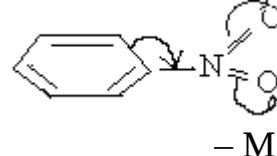
бензальдегід

акрилова кислота



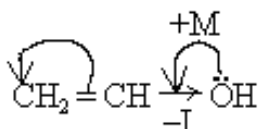
бензойна кислота

кротонова кислота

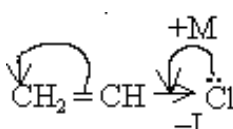


нітробензол

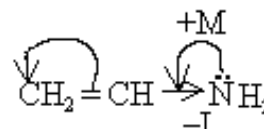
Приклади одночасного прояву індуктивного та мезомерного ефектів



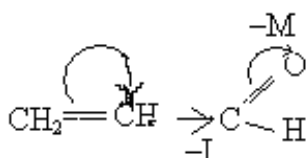
вініловий спирт



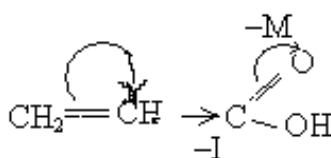
хлорвініл



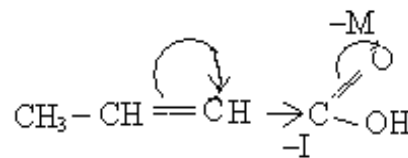
вініламін



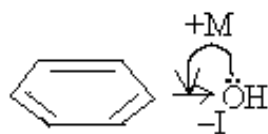
акриловий альдегід



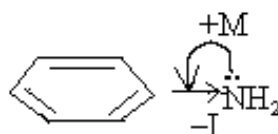
акрилова кислота



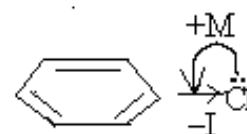
кротонова кислота



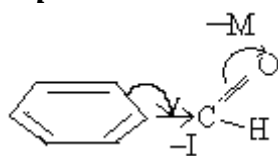
фенол



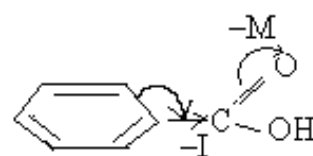
анілін



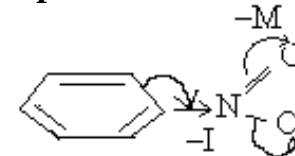
хлорбензол



бензальдегід



бензойна кислота



нітробензол

Замісники, які збільшують електронну густину в системі, називаються електродонори.

Замісники, які зменшують електронну густину в системі, називаються електроакцептори.

Один і той же замісник може бути в одній молекулі електродонор а в іншій – електроакцептор.

Електронні ефекти мають велике значення для реакційної здатності органічних сполук.

КИСЛОТНІСТЬ ТА ОСНОВНІСТЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

В неорганічній хімії кислотно–осно́вні властивості пояснює теорія

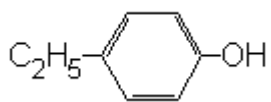
електролітичної дисоціації Ареніуса (Нобелівська премія з хімії №2), згідно якої кислоти під час дисоціації дають протон H^+ , а основи – гідроксид-аніон OH^- . Але органічні сполуки не дисоціюють, тому для пояснення їх кислотно-основних властивостей використовують дві теорії – Бренстеда та Льюїса.

1. Згідно протонної теорії Бренстеда кислоти - це донори протонів, а основи – це акцептори протонів.

Тобто, будь-яка речовина, що містить атом гідрогену, може відщеплювати його у вигляді протону, таким чином проявляючи кислотні властивості (табл.4)

Кислотність різних класів органічних сполук

Таблиця 4

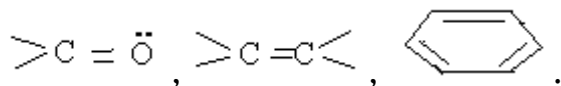
Кислота	pKa
$C_2H_5CH_3$	48 - 60
$C_2H_5NH_2$	30
C_2H_5OH	18
H_2O	14
	12
CH_3COOH	4,7
HCl	1

2. Згідно електронної теорії Льюїса кислоти – це акцептори електронної пари, а основи – це донори електронної пари.

Кислоти мають вільну орбіталь, на яку вони приймають електронну пару від основи.

Приклади кислот Льюїса: $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$ та ін., в яких атоми металів мають вільну орбіталь, на яку вони приймають електронну пару від основ Льюїса.

Приклади основ Льюїса: H^- , Cl^- , OH^- , Cl^- , $\ddot{O}H$, $\ddot{N}H_3$, $R-\ddot{O}H$, $R-\ddot{N}H_2$



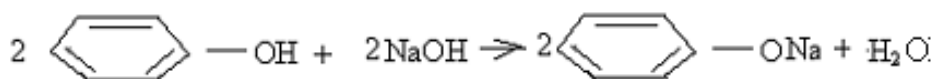
Тобто, основами Льюїса є частинки із негативним зарядом, або нейтральні молекули із неподільною електронною парою, а також ненасичені сполуки із надлишком електронної густини завдяки подвійному зв'язку.

Розглянемо кислотно-основні властивості деяких класів сполук.

1. Кислотність спиртів.

Кислотні властивості спиртів залежать від сили тяжіння протону до атома кисню. Це у свою чергу залежить від величини електронної густини на

Феноли дають солі *феноляты* під час взаємодії із металами, оксидами металів, основами:



Біологічне значення кислотності фенолу в тому, що завдяки високим кислотним властивостям фенол або *карболова кислота* використовується як *антисептик*.

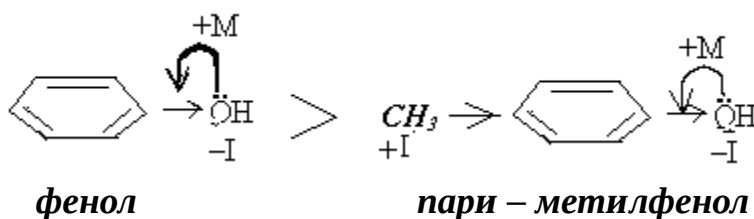
Наявність замісників в бензольному ядрі впливає на кислотні властивості фенолів (табл.№5).

Таблиця №5

Формула сполуки	pKa
o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -OH	10,28
п-CH ₃ -C ₆ H ₄ -OH	10,19
м-CH ₃ -C ₆ H ₄ -OH	10,08
C ₆ H ₅ -OH	9,95
м-NO ₂ -C ₆ H ₄ -OH	8,35
o-NO ₂ -C ₆ H ₄ -OH	7,20
п--NO ₂ -C ₆ H ₄ -OH	7,14
2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃ -OH	4,01
2,4,6-(NO ₂) ₃ -C ₆ H ₂ -OH	1,02

Електронодонорні замісники зменшують кислотність фенолів:

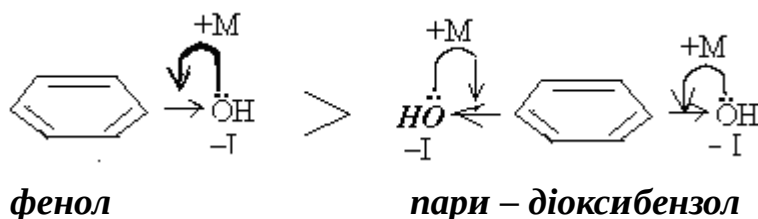
а) радикал – мітил в пара – метилфеноле збільшує електронну густину в бензольному ядрі, тому електронна пара кисню слабо зміщується до ядра на супряження (зменшується +M), в результаті на атомі кисню зберігається досить висока електронна густина, і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою, ніж пара – метилфенол::



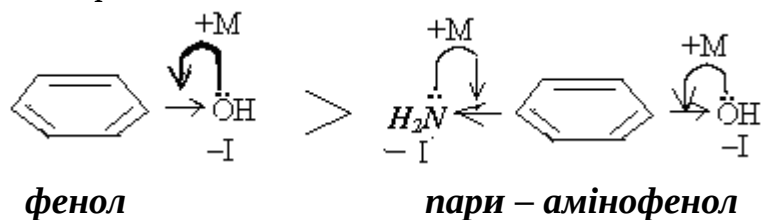
- сильніший мезомерний ефект;
- слабший мезомерний ефект.

б) в молекулі пара-діоксибензолу внаслідок +M ефекту другої оксигрупи зменшується +M першої оксигрупи, в результаті на атомі кисню зберігається досить висока електронна густина, і протон

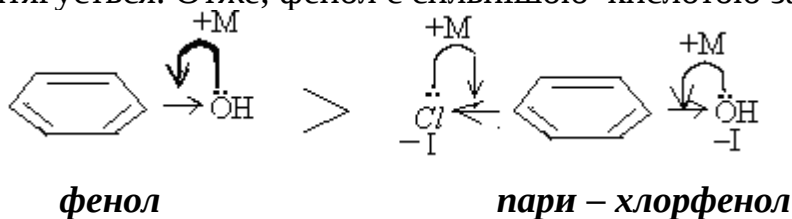
сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за пара - діоксибензол::



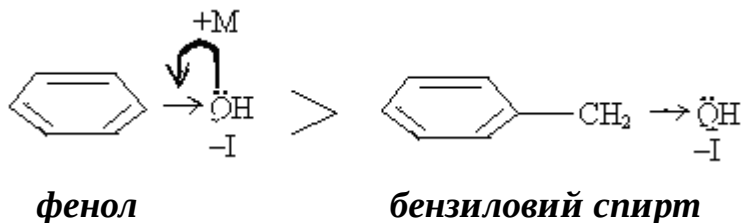
в) в молекулі пара-амінофенолу внаслідок +M ефекту аміногрупи зменшується +M оксигрупи, в результаті на атомі оксигену зберігається досить висока електронна густина, і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за пара - амінофенол::



г) в молекулі пара-хлорфенолу внаслідок +M ефекту атома хлору зменшується +M оксигрупи, в результаті на атомі оксигену зберігається досить висока електронна густина і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за пара - хлорфенол::

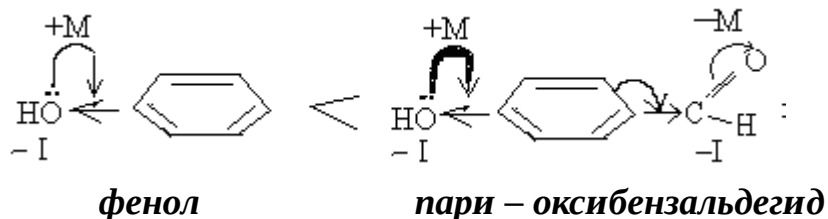


д)) в молекулі бензилового спирту виявляється тільки – I (як в спиртах жирного ряду), в результаті на атомі оксигену зберігається досить висока електронна густина, і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за бензильовий спирт::

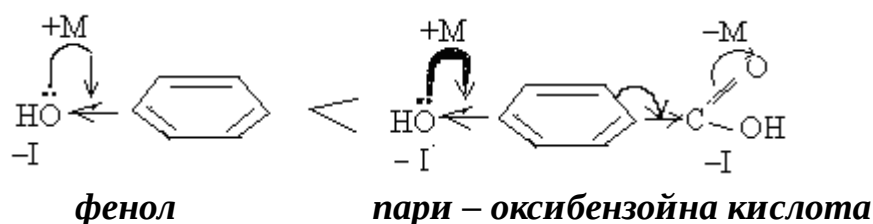


Електроноакцепторні замісники збільшують кислотність фенолів.

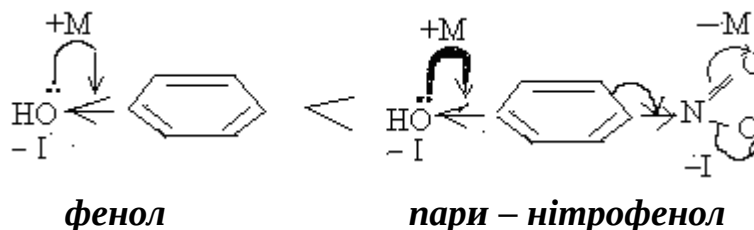
а) в молекулі пара – оксибензальдегіду альдегідна група за негативним індуктивним та мезомерним ефектами зменшує електронну густина в бензольному ядрі, в результаті збільшується +M оксигрупи і зменшується електронаая густина на оксигені оксигрупи, тому протон легко відщеплюється; отже, пара-оксибензальдегід сильніша кислота за фенол:



б) в молекулі пара-оксибензойної кислоти карбокси - група за негативним індуктивним та мезомерним ефектами зменшує електронну густину в бензольному ядрі, в результаті збільшується +M оксигрупи, і зменшується електронна густина на оксигені оксигрупи, тому протон легко відщеплюється; отже, пара - оксибензойна кислота є сильнішою кислотою за фенол:



в) в молекулі пара-нітрофенолу нітро- група за негативним індуктивним та мезомерним ефектами зменшує електронну густину в бензольному ядрі, в результаті збільшується +M оксигрупи, і зменшується електронна густина на оксигені оксигрупи, тому протон легко відщеплюється; отже, пара - нітрофенол є сильнішою кислотою за фенол:



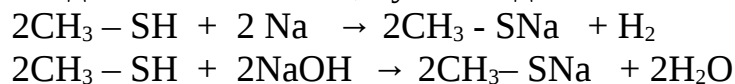
3) Кислотність тіолів

Тіоли проявляють сильніші кислотні властивості, ніж спирти. Атом сульфуру менш електронегативний за кисень, і менше стягує на себе електронну густину від радикалу. Тому на атомі сульфуру створюється не дуже висока електронна густина, і протон не так сильно з ним зв'язаний:



Крім того, внаслідок низької електронегативності сульфуру негативний заряд меркаптід-аніону RS^- делокалізований в більшій мірі, ніж в алкоксид-аніоні RO^- , тому RS^- -аніон стабільніший, і кислотність тіолів вища.

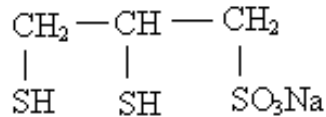
Тіоли взаємодіють із металами, лугами і дають солі *тіоляти*:



**метилмеркаптид
натрію**

Тіоли також утворюють солі із важкими металами, що має велике біологічне значення:

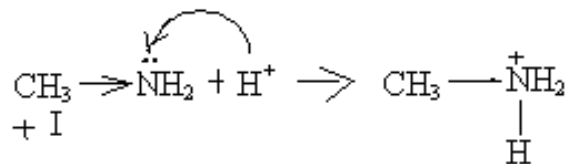
- а) важкі метали (Pb, Hg, Bi), які називаються *тіоловими отрутами*, зв'язують SH-групи білків-ферментів і знищують їх каталітичну дію;
- б) тіоли використовуються як антидоти (протиотрута) під час отруєння важкими металами, наприклад, *унітіол*



унітіол

4) *Оснóвність амінів*

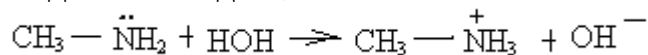
Аміни це органічні основи. Оснóвні властивості амінів залежать від наявності неподіленої електронної пари на атомі нітрогену та електронних ефектів радикалів та замісників. Аміни жирного ряду проявляють досить сильні оснóвні властивості (в порівнянні із аміаком), оскільки за Льюїсом є донорами неподіленої електронної пари (на атомі нітрогену) і, крім того, електронна густина на атомі нітрогену збільшується в результаті позитивного індуктивного ефекту радикалу. Тому на атомі нітрогену створюється висока електронна густина, і він легко притягає до себе протон (тобто є основою за Бренстедом):



сіль аміну

Крім того, в результаті нижчої електронегативності нітрогену в порівнянні із киснем, нітроген не так сильно притягує до себе неподільну електронну пару і легко віддає її протону як кислоти.

Аміни взаємодіють із водою, кислотами:



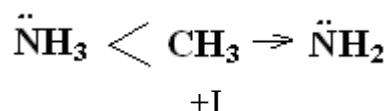
(гідроксид-аніон можна виявити в розчині за допомогою фенолфталеїну)



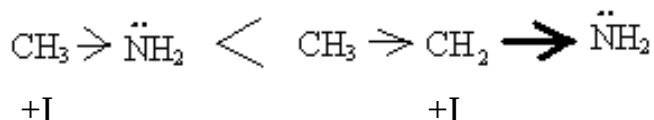
(хлорид-аніон можна виявити в розчині за допомогою аргентум нітрату).

Наявність замісників та структурних фрагментів в радикалі впливають на оснóвність амінів:

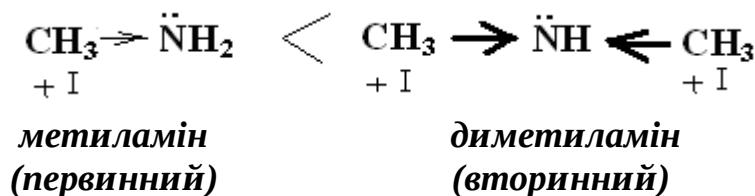
- а) аміни сильніші основи за аміак, оскільки в результаті позитивного індуктивного ефекту радикалу на атомі нітрогену збільшується електронна густина, і він легко притягає до себе протон (за Бренстедом):



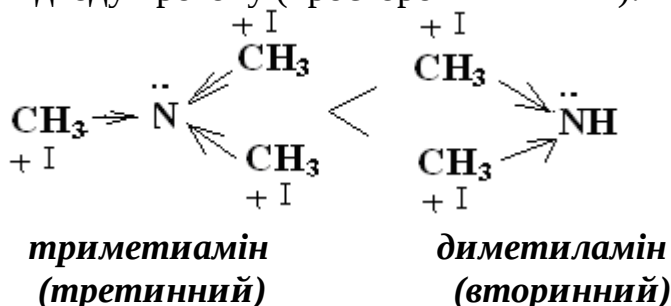
б) в гомологічному ряду основність амінів збільшується, оскільки збільшується позитивний індуктивний ефект довшого радикалу, електронна густина на нітрогені стає більшою, і амін активніше взаємодіє із протоном кислоти:



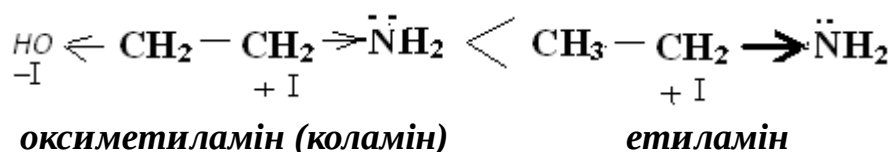
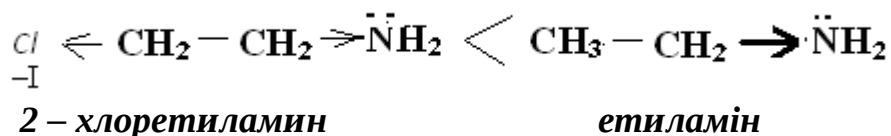
в) вторинні аміни сильніші основи за первинні, оскільки збільшується позитивний індуктивний ефект двох радикалів, електронна густина на нітрогені стає більшою, і вторинний амін активніше взаємодіє із протоном кислоти:



Третинні аміни менш основні за вторинні, оскільки три метильні групи перешкоджають підходу протону (просторовий чинник):

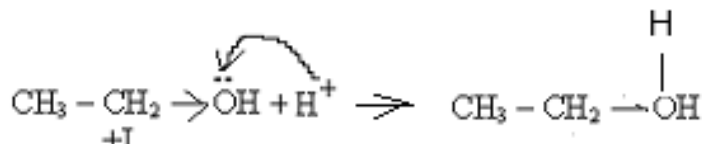


в) електроноакцепторні замісники (ОН-, Cl-) зменшують основність амінів, оскільки частину електронної густини від радикалу стягують на себе, внаслідок чого на атомі нітрогену зменшується електронна густина, і протон не так активно його атакує:



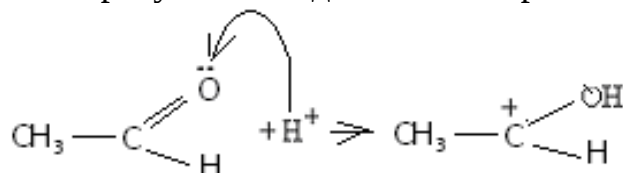
г) ароматичні аміни (анілін) проявляють слабкі основні властивості, оскільки електронна пара атома нітрогену іде на р,л – супряження, (а неподілена

протоном, тобто *протонуватися*:



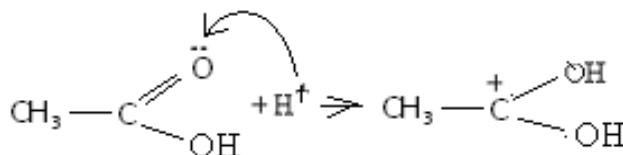
Такий процес може іти в реакціях нуклеофільного заміщення або елімінування (відщеплення) окси – групи.

б) в альдегідах протонується атом оксигену альдегідної групи, який проявляє оснóвні властивості за рахунок неподіленої електронної пари:



Такий процес іде в реакціях нуклеофільного приєднання в альдегідах.

в) в карбонових кислотах протонується атом оксигену оксо – групи:



Такий процес іде в реакціях нуклеофільного заміщення в карбонових кислотах та їх похідних.

Таким чином, вище викладені теоретичні уявлення використовуються для пояснення механізмів реакцій, в яких беруть участь біологічно активні речовини різних класів органічних сполук.

