

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

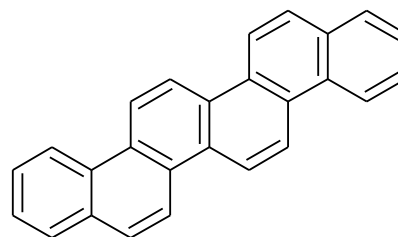
Кафедра біологічної та загальної хімії

**СМІРНОВА О.В.**

**ПОСІБНИК ІЗ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ  
Частина II**

**ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЙ ЗА УЧАСТІ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**

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



Вінниця 2011

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

(протокол №                      від    2009р.)

Рецензенти:

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

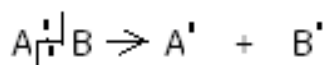
Антонюк В.С. – канд.хім.наук,  
ст. викладач  
кафедри хімії  
фармацевтичного  
факультету

**Вміст**

1. Способи розриву хімічних зв'язків ... ..	4
1. Радикальне заміщення в алканах ... ..	4
2. Електрофільне приєднання в алкенах ... ..	7
3. Електрофільне заміщення в аренах ... ..	11
4. Нуклеофільне заміщення в галогеналканах ... ..	16
5. Нуклеофільне заміщення в спиртах ... ..	19
6. Елімінування в спиртах ... ..	20
7. Нуклеофільне приєднання в альдегідах та кетонах ... ..	21
8. Кислотність карбонових кислот ... ..	38
9. Нуклеофільне заміщення в карбонових кислотах ... ..	41

Органічні реакції протікають з розривом хімічних зв'язків, який може іти різними шляхами.

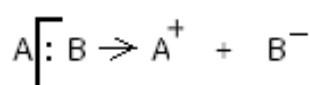
1) гомолітичний розрив зв'язку, під час якого утворюються частинки однакові за електронною будовою:



Кожна частинка, яка утворилася має один неспарений електрон.

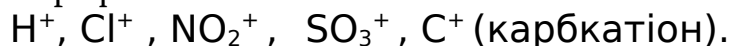
**Частинки з одним або більше неспареними електронами називаються вільними радикалами.**

2) гетеролітичний розрив зв'язку, під час якого, утворюються частинки різні за електронною будовою:



Частинка  $A^{+}$  називається **електрофіл (El)** - це частинки із нестачею електронної густини.

Прикладами електрофілів є такі частинки:



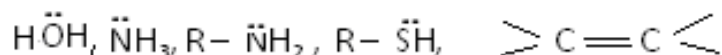
Знак «+» означає вільну орбіталь, на яку електрофіл може приймати електронну пару від нуклеофілу.

Частинка  $B^{-}$  називається **нуклеофіл (Nu)** - це частинки з надлишком електронної густини.

Прикладами нуклеофілів є такі частинки:



Це можуть бути також нейтральні молекули, в яких на атомі оксигену, нітрогену або сульфуру є неподільна пара електронів; алкени, ацени, які мають надлишок електронної густини за рахунок електронів  $\pi$  - зв'язку; наприклад:



Частинки, які ми розглянули - вільні радикали, електрофіли, нуклеофіли - мають відносно просту будову і називаються **реагентами**. Вони взаємодіють, або атакують, складніші молекули, які називаються **субстратами**.

## РЕАКЦІЇ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ $S_R$ В АЛКАНАХ

Алкани - це насичені вуглеводні із простим  $\sigma$ -зв'язком між атомами карбону. Карбон в алканах перебуває в стані  $sp^3$ -гібридизації.

Наприклад:  $CH_3 - CH_2 - CH_3$

*пропан.*

Чому в алканах ідуть реакції заміщення і чому саме радикальне заміщення?

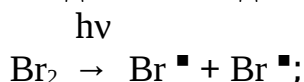
1) В алканах всі зв'язки насичені, тому можливо тільки заміщення

(а не приєднання).

2) В алканах всі атоми карбону перебувають в стані  $sp^3$ -гібридизації. Електронегативність їх однакова, тому в молекулі не може відбуватися зміщення електронної густини, тобто електронні ефекти не виявляються. Отже, не можуть виникати центри з надлишком або нестачею електронної густини, тому можлива атака тільки вільними радикалами.

Механізм радикального заміщення розглянемо на прикладі бромовання бутану:

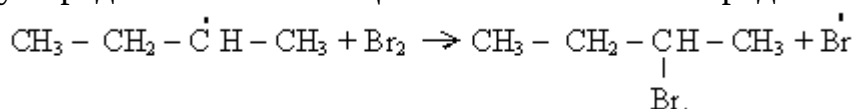
- 1) стадія ініціювання: під дією ультрафіолету молекула бромоводню гомолітично розпадається на два вільних радикали:



- 2) один вільний радикал бромоводню взаємодіє із молекулою бутану, в результаті чого утворюється вільний радикал бутану і саме вторинний радикал, тому що в ньому більш рівномірно розподіляється електронна густина, ніж в первинному, тому він термодинамічно стійкіший за первинний радикал:

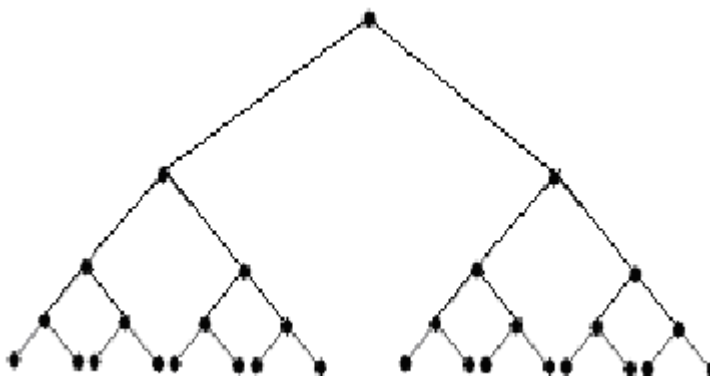


- 3) вторинний радикал бутану взаємодіє із молекулою бромоводню і утворюється продукт радикального заміщення і новий вільний радикал бромоводню:



Вільнорадикальні реакції ідуть з дуже великою швидкістю. Якщо б на третій стадії вільний радикал бутану прореагував із другим вільним радикалом бромоводню (див. першу стадію), то радикальна реакція на цьому обірвалася б. Але найчастіше такі реакції переходять в *ланцюговий процес*. Теорію ланцюгового процесу розробив російський вчений академік М.М. Семенов, за що був удостоєний Нобелівської премії в 1956 році.

Схема ланцюгового процесу

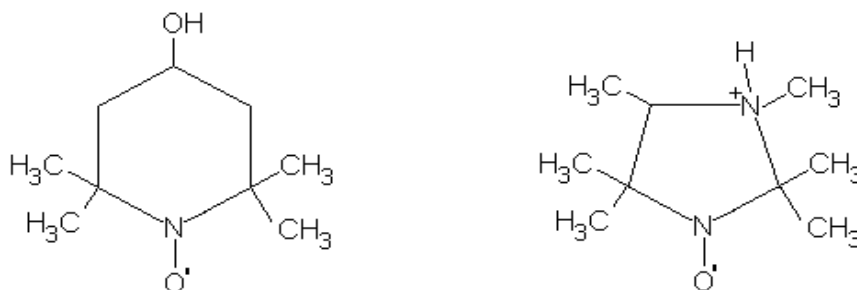


Біологічне значення вільних радикалів

Вільні радикали мають велике біологічне значення.

Взагалі це дуже реакційно здатні частинки, вони активно вступають в реакції і у вільному стані не існують. Але є деякі вільні радикали досить стійкі.

Наприклад:



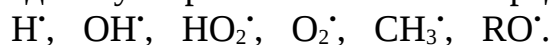
**нітроксильний радикал**

Нітроксильний радикал використовують для визначення рН клітин. Цей радикал вводять в клітину, а потім знімають ЕПР-спектр, який залежить від рН клітини.

В організмі людини вільні радикали утворюються в результаті дії радіації, ультрафіолету, озону, оксидів нітрогену. Вони є продуктами біохімічних реакцій. Прикладом може бути участь феруму у вільнорадикальних реакціях в організмі людини



В організмі людини утворюються такі вільні радикали:

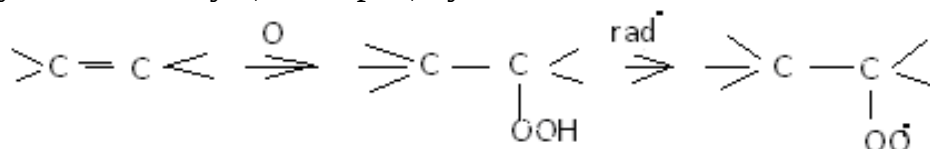


В нормі вільні радикали беруть участь в таких процесах:

- 1) пероксидного окислення ліпідів мембран, що сприяє росту клітин;
- 2) синтез простагландинів - біологічно активних речовин з широким спектром дії в організмі людини.

Але якщо вільних радикалів утворюється багато, то вони проявляють токсичну дію:

- 1) посилюється пероксидне окислення ліпідів мембран, що призводить до їх руйнування, Схему цього процесу можна показати таким чином:



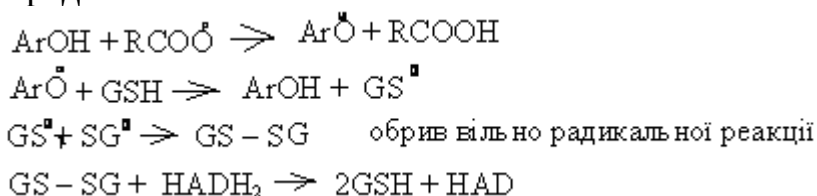
**гідропероксид**

**пероксид**

- 2) знижується рівень амінокислот метіоніну та триптофану, що призводить до уповільнення синтезу білків;
- 3) руйнуються дисульфідні зв'язки S – S в білках;
- 4) дуже чутливим до дії вільних радикалів є процес окиснювального фосфорильовання, тобто порушується синтез АТФ;

5) порушується структура ДНК та білків в результаті алкилування азотистих основ ДНК та бензольних ядер білків (алкилування - це реакція введення алкилу, тобто залишку алкану).

Організм захищається від дії вільних радикалів за допомогою **антиоксидантів - це речовини, які зв'язують вільні радикали**. В організмі людини цю роль виконують ферменти - *каталаза, глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза*. Поза організмом цю роль виконують деякі вітаміни, наприклад, *ретинол (вітамін А), аскорбінова кислота (вітамін С), α-токоферол (вітамін Е)*, який на даний час є найсильнішим антиоксидантом. До складу вітаміну Е входить фенольний гідроксил, який і зв'язує вільні радикали.



(GSH це глутатіон – трипептид, який взаємодіє із вільним радикалом.

НАД це кофермент, який переносить атоми гідрогену).

В даний час ведеться пошук нових антиоксидантів, наприклад, дібунол, похідні оксипіридинів, декстраміни та ін.

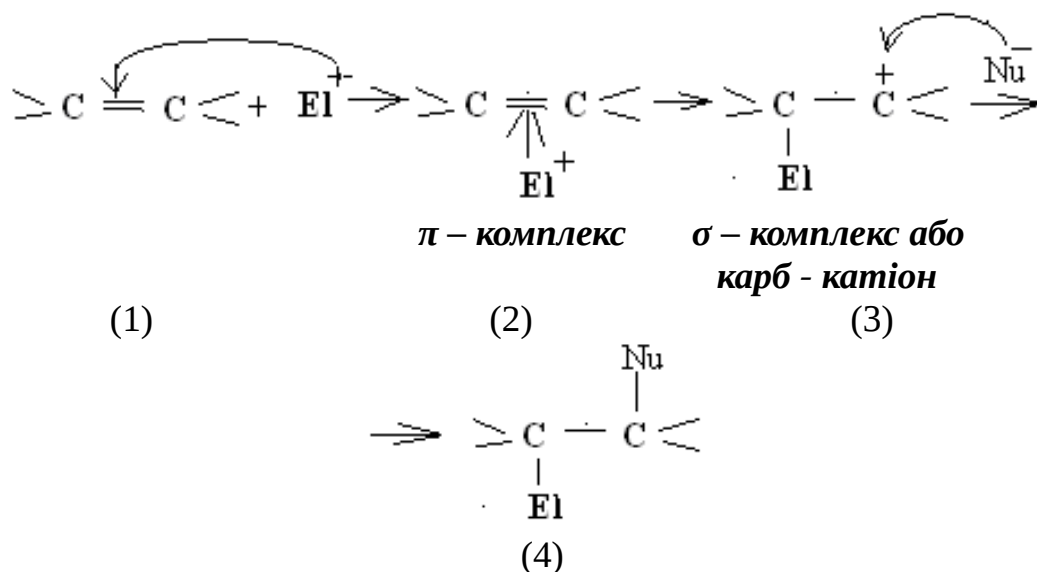
## РЕАКЦІЇ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ПРИЄДНАННЯ А<sub>Е</sub> В АЛКЕНАХ

Алкени - це ненасичені вуглеводні із подвійним зв'язком між атомами карбону. Найпростіший представник - етен  $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$ .

Чому в алкенах ідуть реакції **приєднання** і чому іде атака **електрофілом**:

- 1) подвійний зв'язок ненасичений, тому ідуть реакції приєднання;
- 2) внаслідок π-електронної густини подвійного зв'язку алкени є електрононасиченими, тому атакуються електрофілами, тобто частинками із нестачею електронної густини.

Схема механізму електрофільного приєднання:

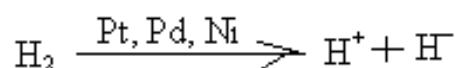


На етапі (1) електрофіл атакує подвійний зв'язок, потім підходить до подвійного зв'язку алкена і утворюється  $\pi$  – комплекс (2). Далі подвійний зв'язок розривається, електрофіл приєднується, а на другому атомі карбону виникає повний позитивний заряд (тобто вільна орбіталь) і утворюється  $\sigma$  – комплекс (3). Позитивний заряд на атомі карбону нейтралізується нуклеофілом (частинкою із надлишком електронної густини), і утворюється кінцевий продукт електрофільного приєднання (4).

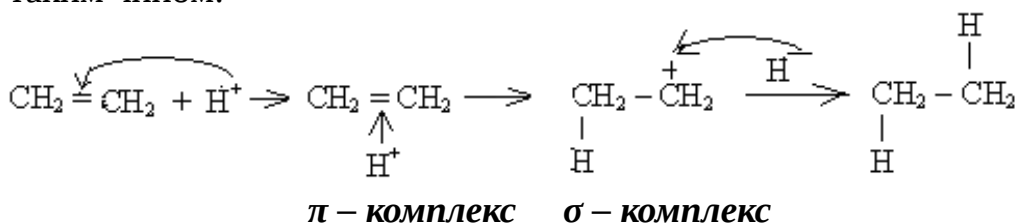
Розглянемо конкретні реакції, які протікають із алкенами, і вкажемо їх біологічне значення.

1) *гідрування алкенів (приєднання водню).*

In vitro реакція іде в присутності каталізатора Pt, Pd або Ni, що розщеплює молекулу водню на електрофіл  $H^+$  та нуклеофіл  $H^-$ :

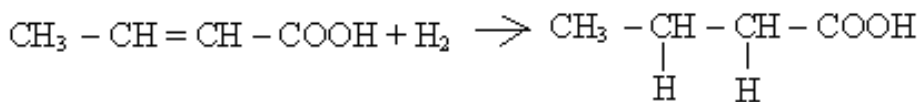


На прикладі гідрування етену механізм реакції можна написати графічно таким чином:



Біологічне значення гідрування алкенів:

а) в процесі синтезу жирів іде гідрування кротонової кислоти:

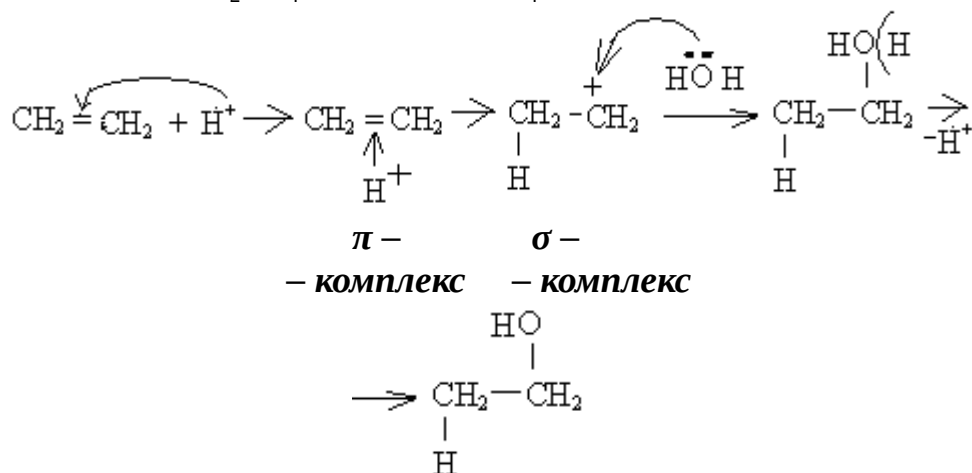
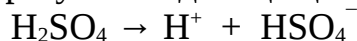


**кротонова кислота**

**масляна кислота**

2) *Гідратація алкенів (приєднання води).*

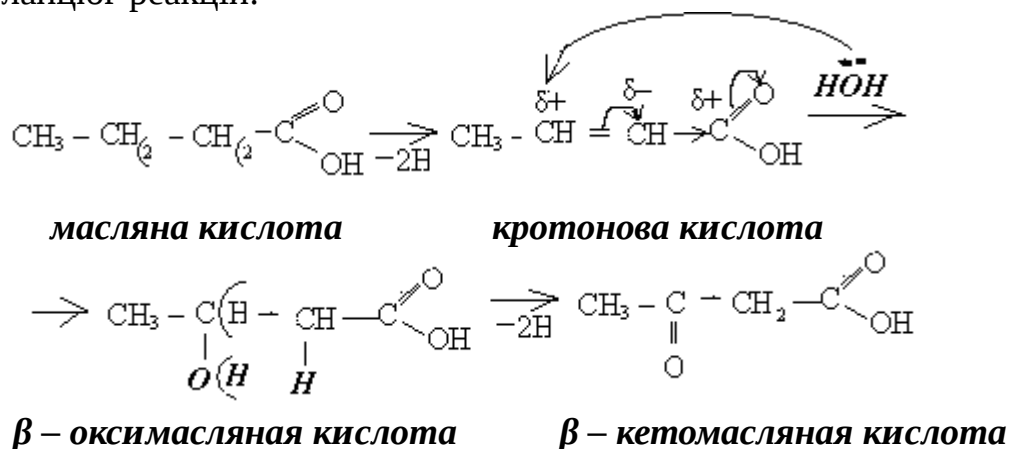
Вода - слабкий електроліт. Вона не дає достатньої кількості протонів як електрофілів, тому in vitro реакція іде в присутності каталізатора  $H^+$ , який утворюється в результаті дисоціації  $H_2SO_4$  конц.:



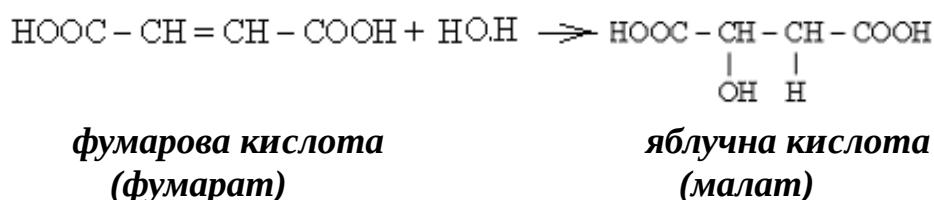


Біологічне значення гідратації алкенів:

а) в організмі людини гідратація алкенів - одна з головних реакцій процесу **тканинного дихання або біологічного окислення**. Прикладом може бути такий ланцюг реакцій:

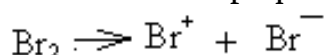


б) в циклі Кребса іде гідратація фумарової кислоти до яблучної:

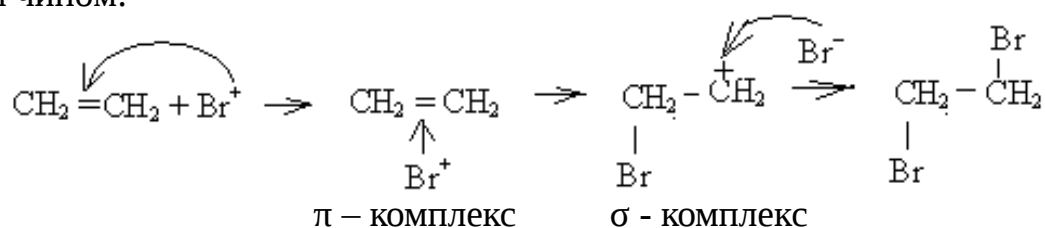


3) Галогенування алкенів (приєднання галогенів).

Під дією π-електронної густини подвійного зв'язку молекула бромиду гетеролітично розпадається на електрофіл  $\text{Br}^+$  та нуклеофіл  $\text{Br}^-$ :



На прикладі бромованні етену механізм реакції можна написати графічно таким чином:

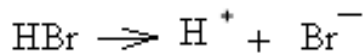


В результаті реакції іде **збелення бромної води**. Тому ця реакція використовується як **якісна на ненасиченість**.

Галогенування алкенів використовується для синтезу лікарських речовин. Так як галоген легко відщеплюється, то його можна замінити на інші функціональні групи.

4) Гідрогалогенування алкенів (приєднання галогеноводнів).

Під дією π-електронної густини подвійного зв'язку молекула бромоводню гетеролітично розпадається на електрофіл  $\text{H}^+$  та нуклеофіл  $\text{Br}^-$ :



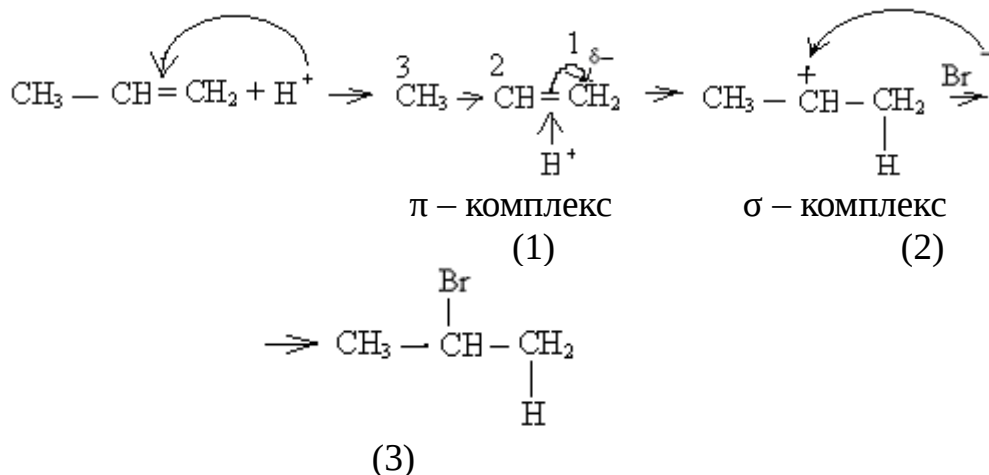
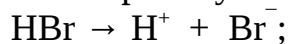
На прикладі гідробромування етену механізм реакції можна написати графічно таким чином:



Реакція гідрогалогенування алкенів використовується під час синтезу лікарських речовин.

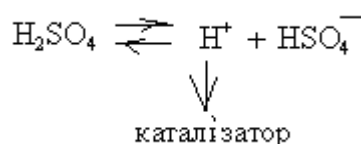
Гідрогалогенування та гідратація *несиметричних* алкенів іде за правилом Марковникова, тобто водень приєднується до більш гідрованого атома карбону. Це можна пояснити за допомогою електронних ефектів. Наприклад:

а) механізм гідробромування пропену можна написати таким чином:



В π - комплексі (1) іде перерозподіл електронної густини таким чином: за індуктивним ефектом електронна густина від С<sub>3</sub> (sp<sup>3</sup> - гібридний карбон) зміщується до електронегативнішого карбону С<sub>2</sub> (sp<sup>2</sup> - гібридний карбон), від якого вона відштовхує π-електронну гуστину подвійного зв'язку на С<sub>1</sub>. На першому атомі карбону створюється надлишок електронної густини, тому протон як частинка із нестачею електронної густини приєднується до нього (2). На другому атомі карбону виникає позитивний заряд, і він атакується бромід-аніоном як нуклеофілом. В результаті утворюється кінцевий продукт (3).

б) механізм гідратації пропену можна написати таким чином:

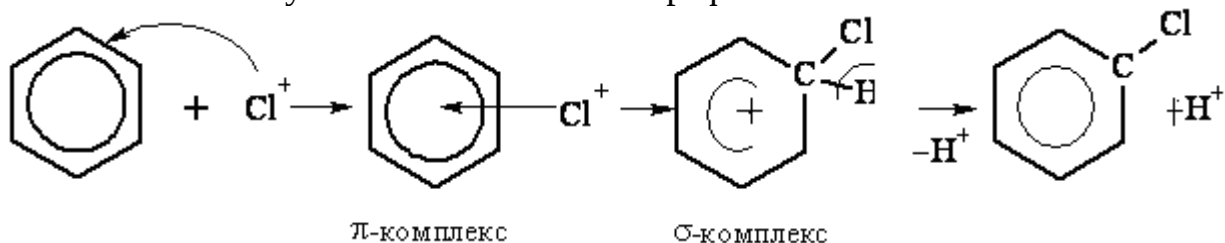




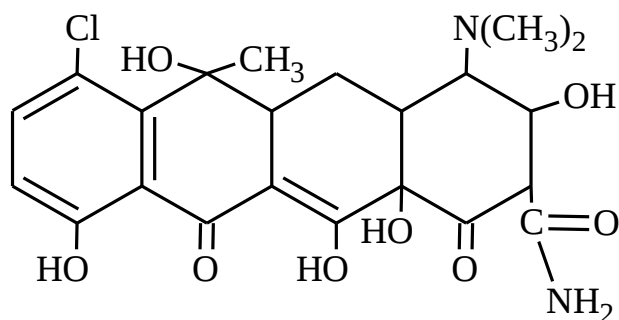
### 1) Галогенування аренів

Внаслідок ароматичності галогенування відбувається в присутності каталізатора, за допомогою якого утворюється електрофіл. Каталізаторами є кислоти Льюїса:  $Cl_2 + FeCl_3 \rightarrow Cl^+ + FeCl_4^-$

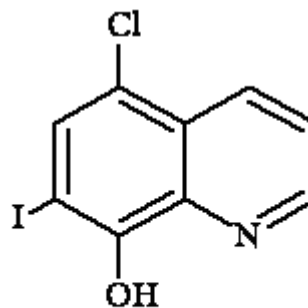
Механізм галогенування можна написати графічно таким чином:



Галогенування аренів використовується для синтезу лікарських речовин:

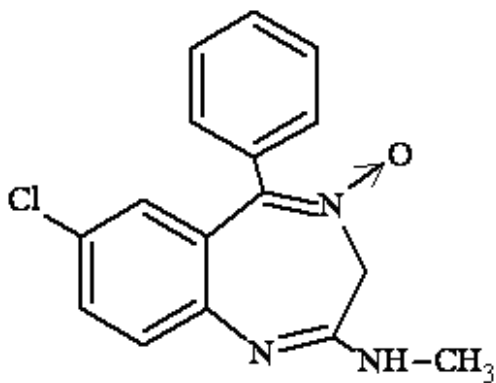


Амінокапроїн (антибіотик)

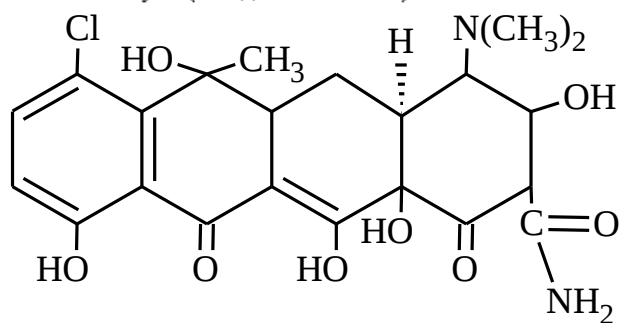


Ентеросептол

(при кишкових захворюваннях)

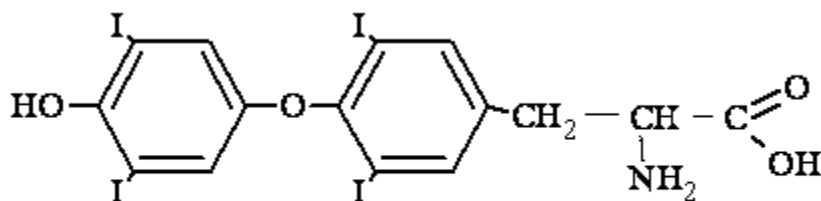


Еленіум (снودійний засіб)



Амінокапроїн (антибіотик)

В організмі людини продуктом галогенування аренів є гормон щитовидної залози – **тироксин (тетрайодтиронін)**:

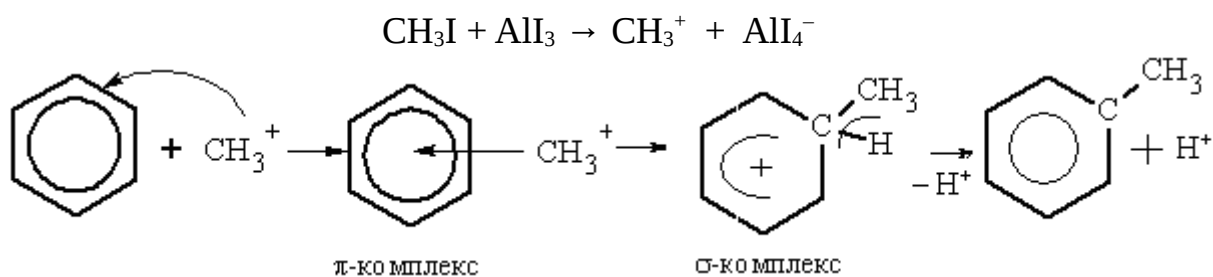


Тироксин

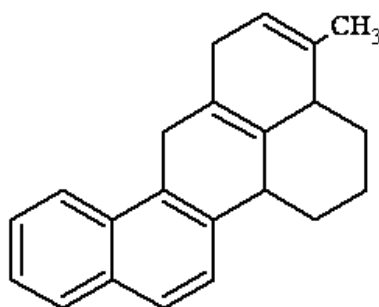
2) Алкилування аренів (введення алкилу):

Реакція проходить в присутності каталізатора – кислоти Люїса.

Механізм алкилування можна написати графічно таким чином:

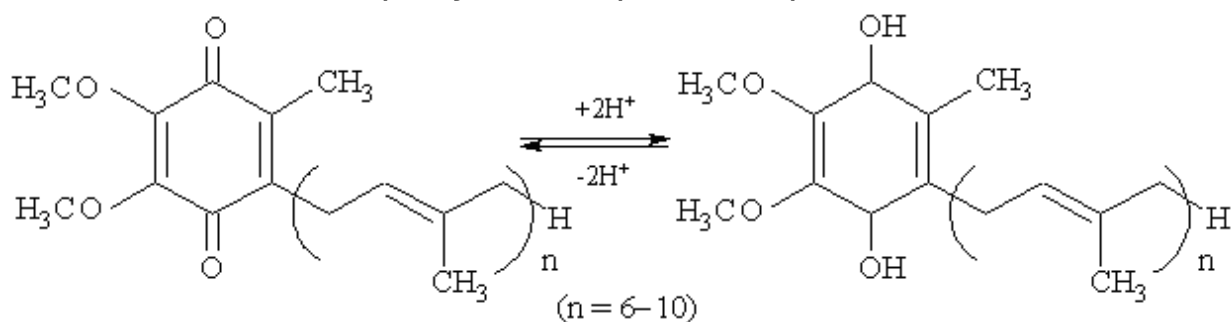


Алкили входять до складу біологічно активних речовин:

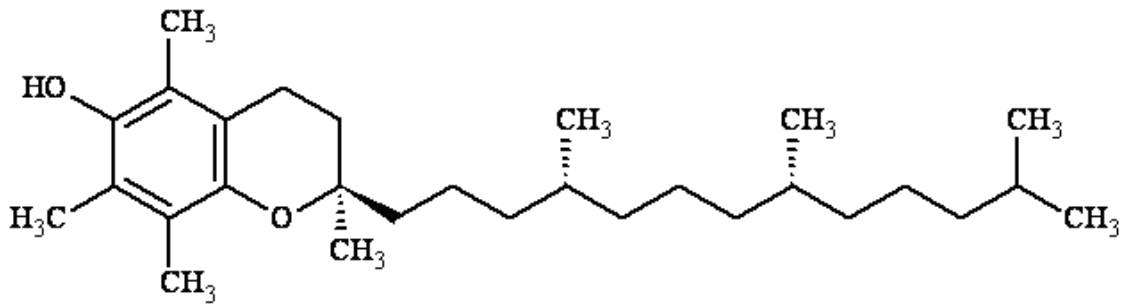


метилхолантрен

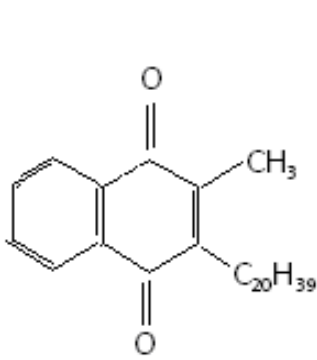
(утворюється в організмі людини в результаті алкилування бензпірену, канцерогенна речовина)



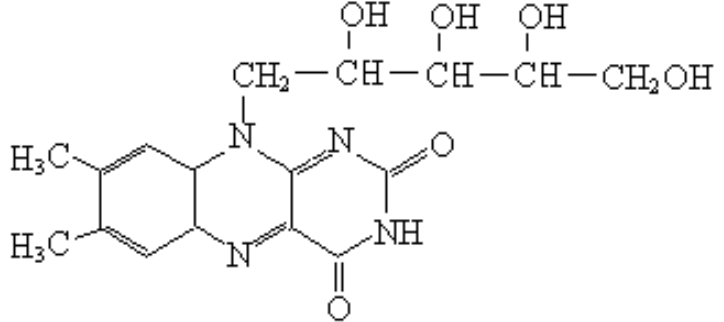
убіхінон(коензим Q, перносить гідроген в організмі)



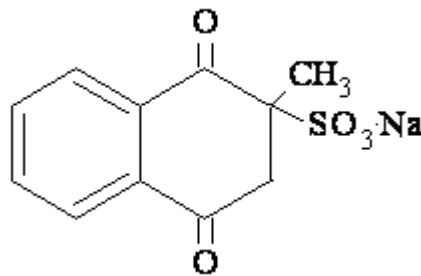
вітамін Е (α- токоферол)



**вітамін К**  
(антигеморагічний засіб)



**рибофлавін** (вітамін В<sub>2</sub>, нестача його обумовлює сповільнення росту)



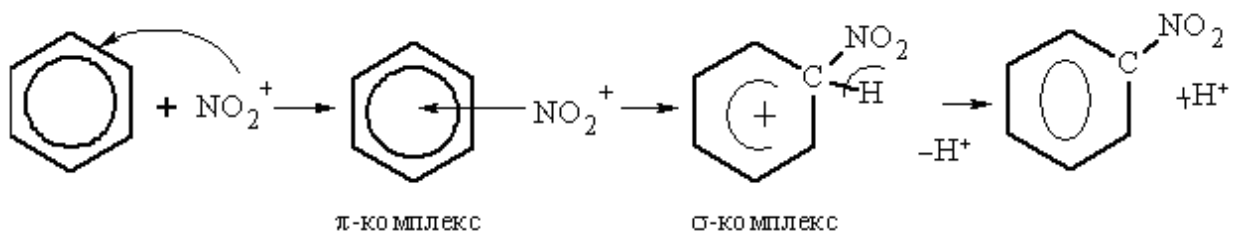
вікасол (підвищує зсідання крові)

### 3) Нітрування аренів (введення нірогрупи - NO<sub>2</sub>).

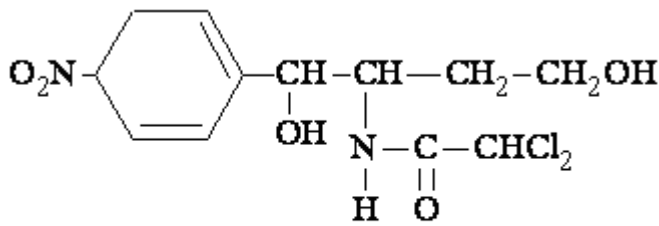
Нітрування проводиться за допомогою нітруючої суміші. Це суміш концентрованих кислот нітратної та сульфатної. В присутності сульфатної кислоти нітратна кислота дисоціює з утворенням іона нітронію NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, який є електрофілом:



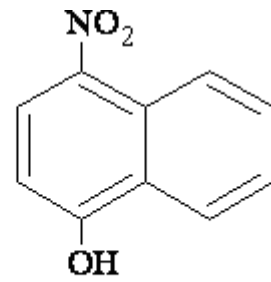
Механізм нітрування можна написати графічно таким чином:



Нітрування аренів використовується для синтезу лікарських речовин:



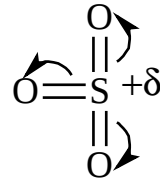
левоміцетін (синтетичний антибіотик)



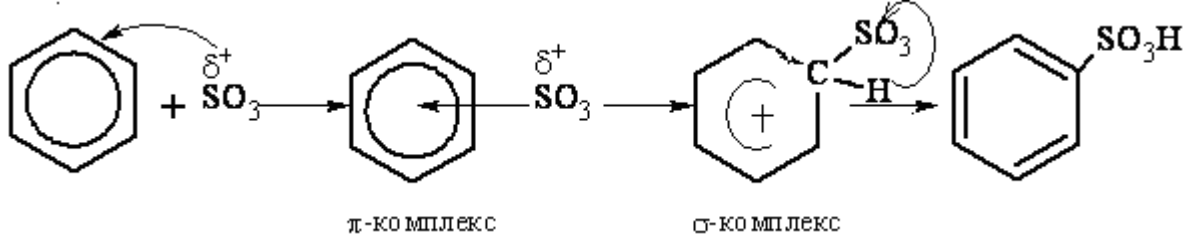
нітроксолін  
(5-НОК, бактерицидний засіб)

#### 4) Сульфування аренів (введення сульфогрупи - SO<sub>3</sub>H).

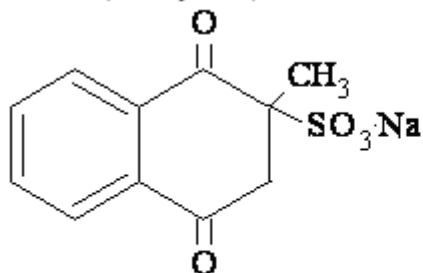
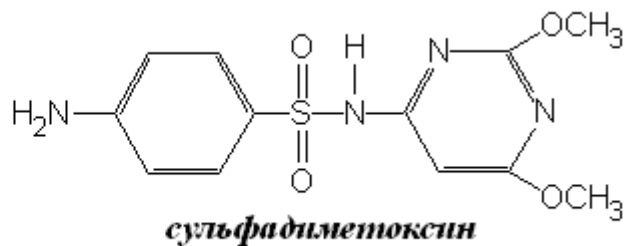
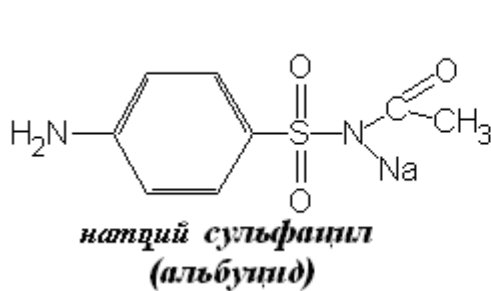
Сульфування проводять за допомогою сульфур(VI) оксиду, в якому в результаті зсуву електронної густини до електронегативнішого кисню на атомі сульфуру виникає частковий позитивний заряд. Така частинка буде електрофілом і атакує бензольне ядро.



Механізм сульфування можна написати графічно таким чином:



Сульфування аренів використовується для синтезу лікарських речовин:



### Електронодонорні та електроноакцепторні замісники

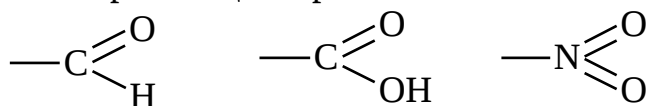
**Електронодонорними** називають замісники, які збільшують електронну густину в системі.

**Електроноакцепторними** називають замісники, які зменшують електронну густину в системі.

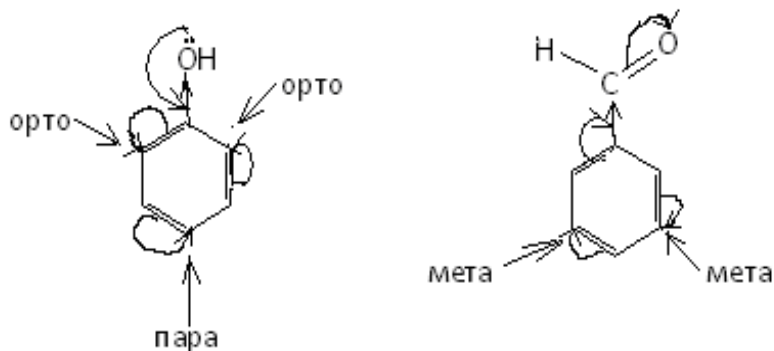
Якщо в бензольному ядрі замісники – електродонорні або електроноакцепторні – то вони направляють інший замісник (галоген, алкил, нітро- або сульфогрупу) в певне положення.

Електронодонорні замісники:  $-\text{OH}$  –  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ , алкили – направляють інший замісник в **орто-** або **пара-** положення.

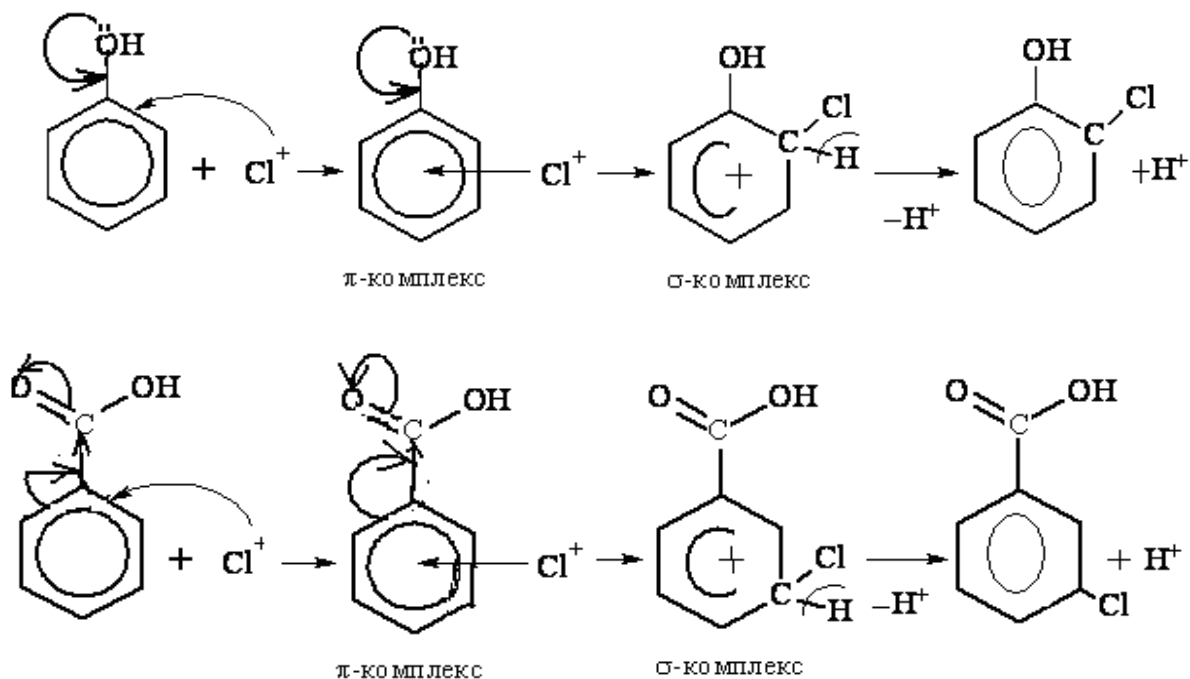
Електроноакцепторні замісники:



направляють інший замісник в **мета-** положення.



Наприклад:





## РЕАКЦІЇ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ S<sub>N</sub> В ГАЛОГЕНАЛКАНАХ

Галогеналкани – це похідні алканів, в яких один або більше атомів гідрогену заміщені атомами галогенів.

Наявність сильно електронегативного атома галогену призводить до перерозподілу електронної густини в системі (молекулі).

В галогеналканах ідуть реакції нуклеофільного заміщення біля sp<sup>3</sup> - гібридного атома карбону, тому що:

- а) всі зв'язки насичені, тому можливо тільки заміщення;
- б) в результаті негативного індуктивного ефекту галогену відбувається зсув електронної густини до атома галогену, тобто на атомі карбону виникає частковий позитивний заряд. Такий атом карбону атакується нуклеофілом, тобто частинкою із надлишком електронної густини:

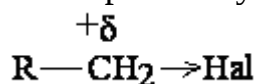
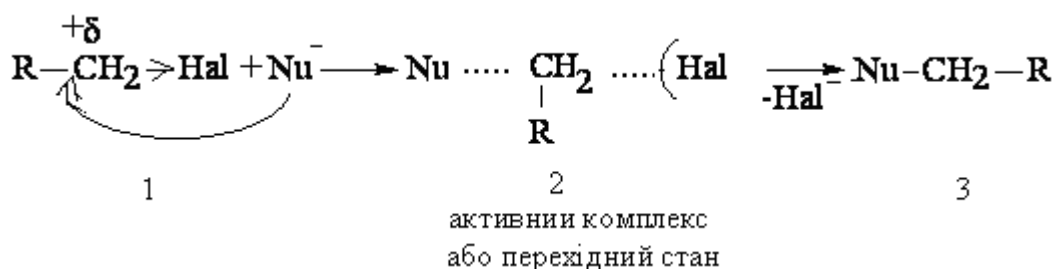


Схема механізму нуклеофільного заміщення S<sub>N</sub> в галогеналканах:



Для утворення активного комплексу нуклеофіл підходить з боку, протилежного галогену (1), тобто кажуть, що атака іде із тилу. Далі нуклеофіл починає утворювати зв'язок із карбоном, а зв'язок із галогеном послаблюється, і утворюється активний комплекс або перехідний стан (2). Галоген, як група, що легко видаляється, відщеплюється від активного комплексу і утворюється продукт заміщення (3).

Галогеналкани використовуються як проміжні сполуки в синтезі багатьох органічних речовин, оскільки галоген легко заміщується іншими функціональними групами.

Розглянемо конкретні реакції, які протікають із галогеналканами і вкажемо їх біологічне значення.

### Взаємодія із лугами

Під час дисоціації лугу утворюється гідроксид – аніон OH<sup>-</sup>, який є нуклеофілом.

Механізм можна написати графічно таким чином:





**Основним метилуючим агентом в організмі людини є амінокислота – метіонін:**

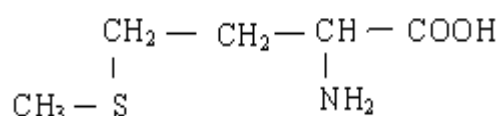
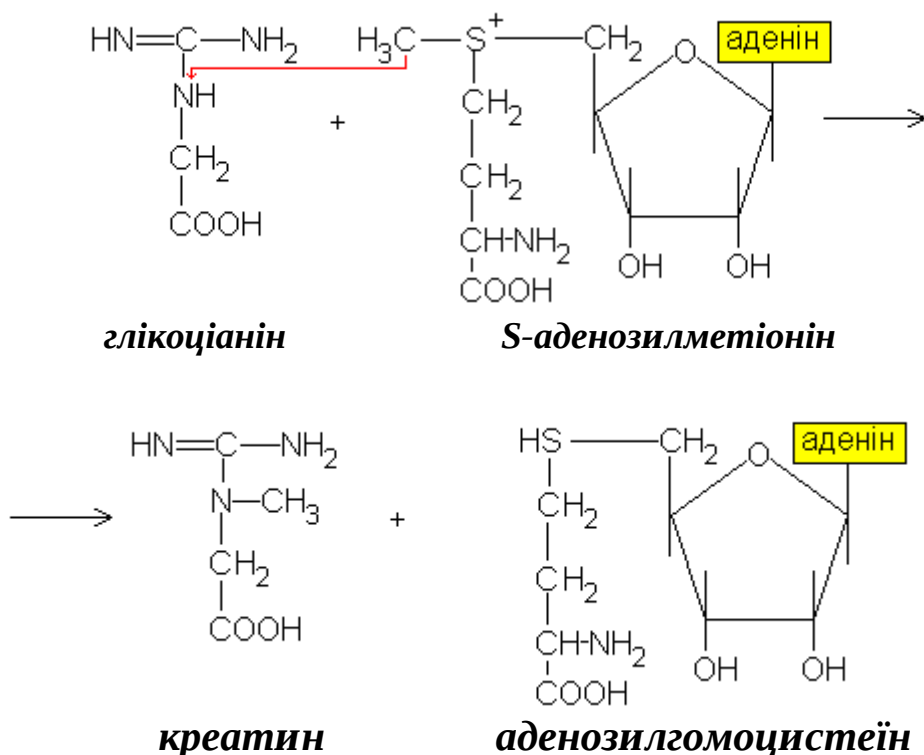


Схема метилування в організмі людини:



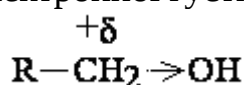
## РЕАКЦІЇ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ S<sub>N</sub> В СПИРТАХ

Спирти – це похідні алканів, в яких один або більше атомів гідрогену заміщені окси-групами.

Наявність сильно електронегативного атома кисню призводить до перерозподілу електронної густини в системі (молекулі).

В спиртах ідуть реакції нуклеофільного заміщення біля sp<sup>3</sup> - гібридного атома карбону, тому що:

- а) всі зв'язки насичені, тому можливо тільки заміщення;
- б) в результаті зсуву електронної густини до атома кисню, тобто негативного індуктивного ефекту кисню, на атомі карбону виникає частковий позитивний заряд. Такий атом карбону атакується нуклеофілом, тобто частинкою з надміром електронної густини:

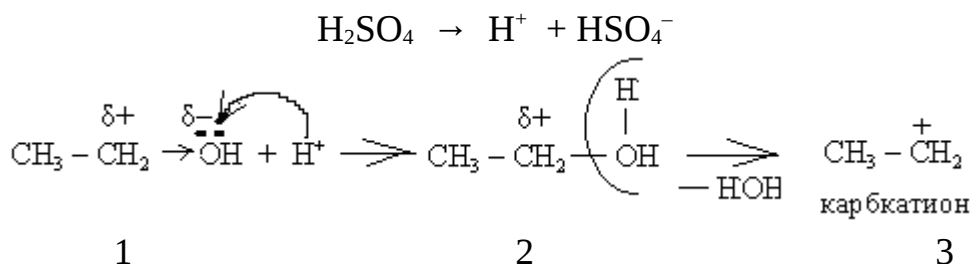


Окси – група важко відщеплюється, оскільки це сильна основа і у вільному стані існувати не може. Щоб відщепити OH<sup>-</sup>-групу, необхідно використати каталізатор – протон H<sup>+</sup>, який дає сульфатна кислота концентрована. Спирт в

цьому випадку реагує як основа, оскільки на атомі оксигену є неподілена електронна пара.

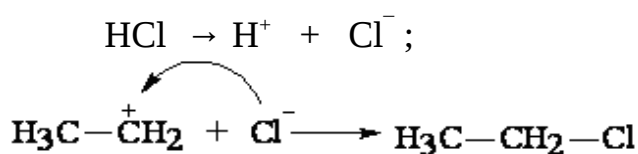
Наприклад, механізм взаємодії спирту із хлороводнем можна написати графічно таким чином:

1-а стадія:



На стадії (1) протон атакує оксиген окси-групи. Далі протон приєднується до оксигену, утворюється проміжна частинка (2), в якій оксиген став тривалетним, тому відщеплюється молекула води, і утворюється карбокатион (3).

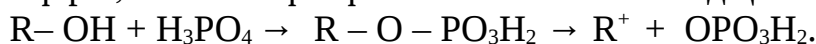
2-я стадія:



**хлоретан**

На другій стадії карб-катион атакується нуклеофілом  $\text{Cl}^-$  і утворюється кінцевий продукт реакції – хлоретан.

В організмі людини заміщення  $\text{OH}^-$ -групи іде через стадію утворення фосфо-ефірів, оскільки фосфатні залишки легко відщеплюються:

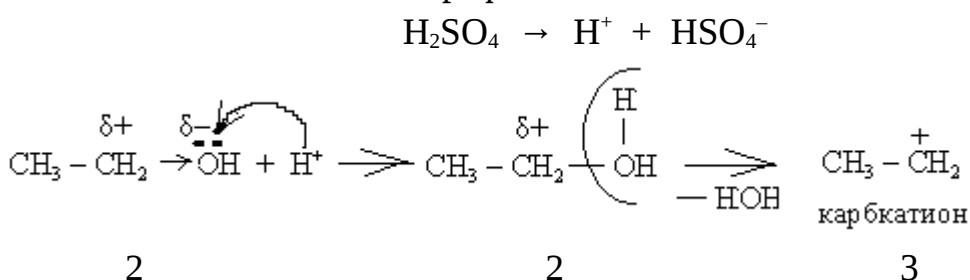


## РЕАКЦІЇ ЕЛІМІНУВАННЯ E В СПИРТАХ

Багато реакцій між органічними сполуками супроводжуються конкуруючими реакціями. Такою реакцією для нуклеофильного заміщення в спиртах є реакція елімінування E (відщеплення). Від спирту відщеплюється молекула води, тобто іде реакція дегідратації.

Оскільки окси – група відщеплюється важко, то необхідний каталізатор  $\text{H}^+$ .

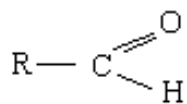
Механізм можна написати графічно таким чином:



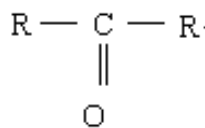
На стадії (1) протон атакує гідроген окси-групи. Далі протон приєднується до оксигену, утворюється проміжна частинка (2), в якій оксиген став тривалетним, тому відщеплюється молекула води, і



гідрогену, то такі сполуки належать до класу альдегідів. Якщо оксо – група з'єднується із радикалом, то такі сполуки належать до класу кетонів:

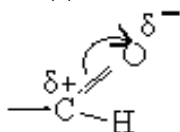


альдегід



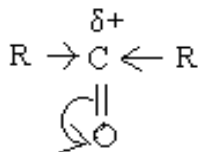
кетон

Альдегіди дуже реакційноздатні, оскільки на атомі карбону виникає високий частковий позитивний заряд в результаті зрушення  $\pi$ -електронної густини подвійного зв'язку до атома кисню:



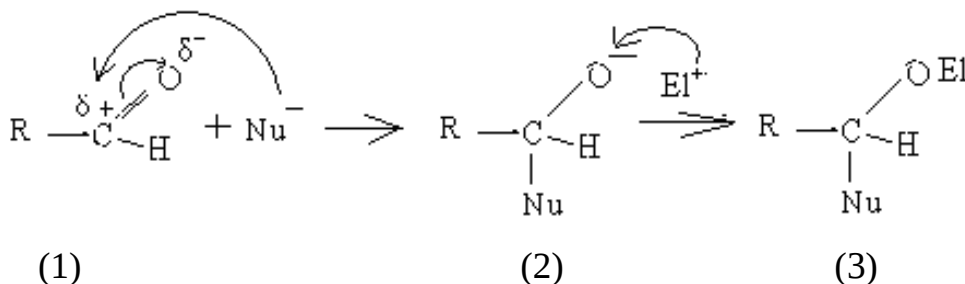
Такий атом карбону атакується нуклеофілом.

Кетони менш реакційноздатні, оскільки другий радикал в результаті позитивного індуктивного ефекту знижує частковий позитивний заряд на атомі карбону оксогрупи.



Тому механізм нуклеофильного приєднання розглянемо на прикладі альдегідів.

Схема механізму нуклеофильного приєднання:

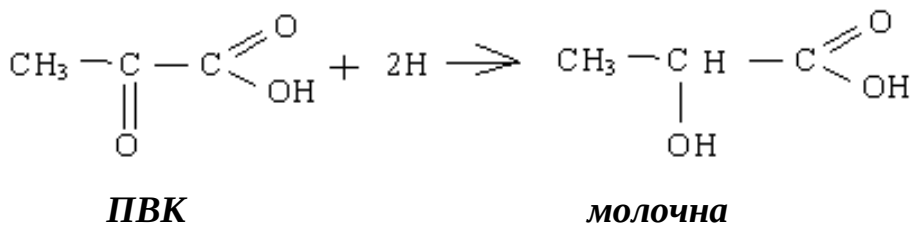


На стадії (1) нуклеофіл атакує атом карбону із нестачею електронної густини. В результаті атаки розривається подвійний зв'язок  $\text{C}=\text{O}$ , нуклеофіл приєднується до карбону, і утворюється проміжна частинка (2). Негативний заряд на оксигені в частинці (2) нейтралізують електрофілом (найчастіше це протон  $\text{H}^+$ ), і утворюється кінцевий продукт реакції (3).

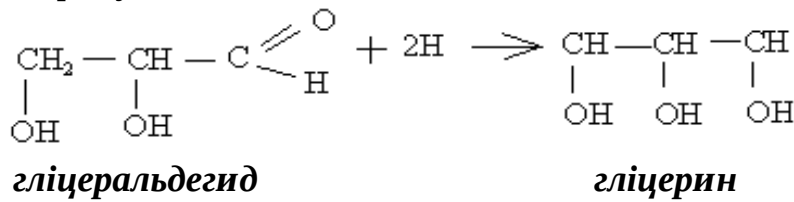
Якщо нуклеофіл слабкий, то використовують каталіз кислотний або лужний.

Розглянемо конкретні реакції, які йдуть із альдегідами *in vitro*, а також в організмі людини.



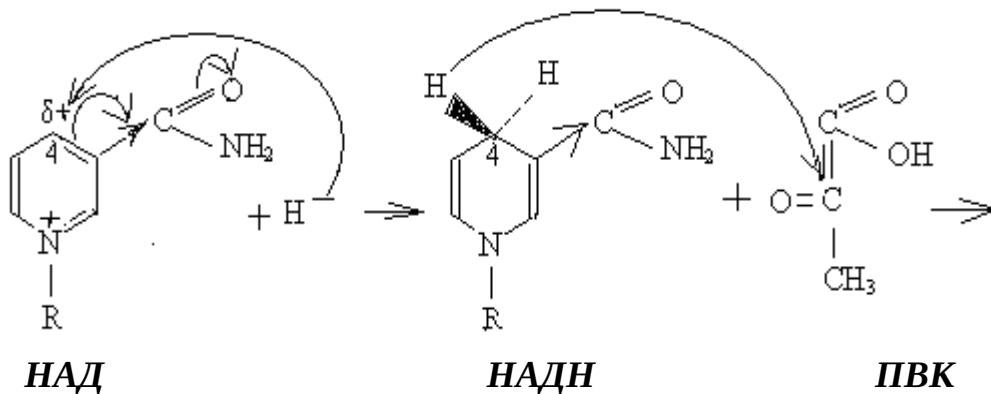


б). в процесі синтезу жирів іде реакція відновлення гліцеральдегіду до гліцерину:

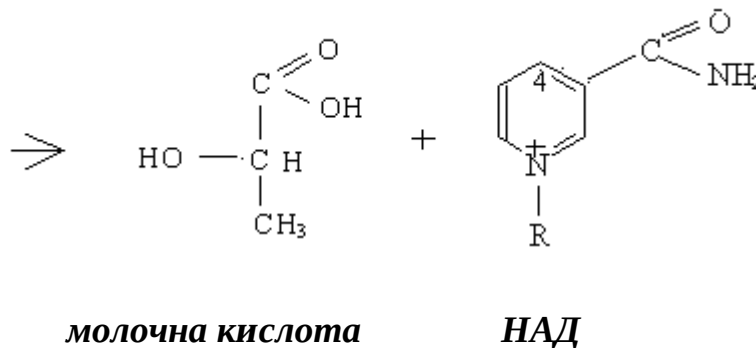


Гідроген та електрони переносять в організмі коферменти НАД, НАДФ, убіхінон.

Хімізм дії НАД:



( SubH<sub>2</sub> → Sub + H<sup>-</sup> + H<sup>+</sup>, тобто відбувається дегідрування субстрату, внаслідок чого H<sup>-</sup> іде на молекулу НАД, а H<sup>+</sup> переходить в розчин, а потім іде до кисню ПВК)



2. Гідратація альдегідів( може іти без каталізатора).

Графічно механізм реакції можна записати таким чином:

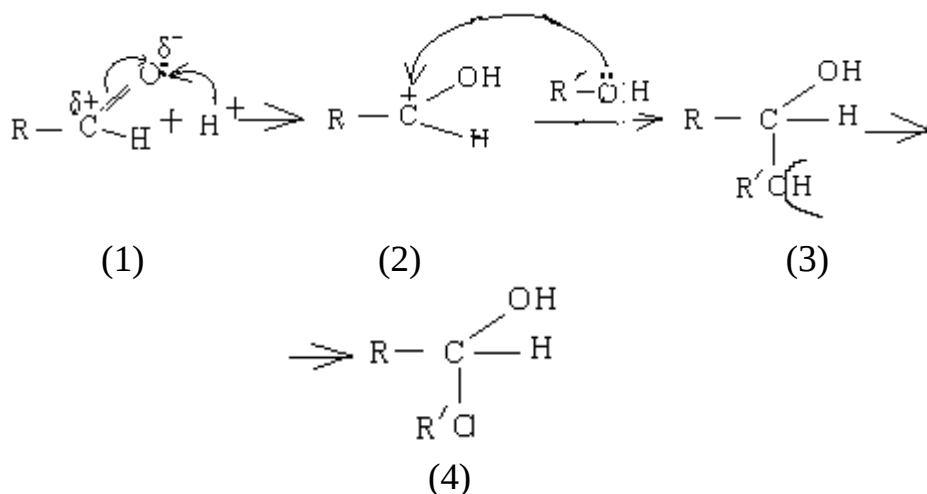
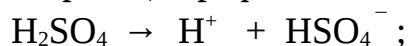




електронегативності, сильно притягає до себе неподілену електронну пару, і така молекула не може атакувати карбон з *частковим* позитивним зарядом, тому необхідний каталізатор.

Як каталізатор використовується протон, який дає  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц.

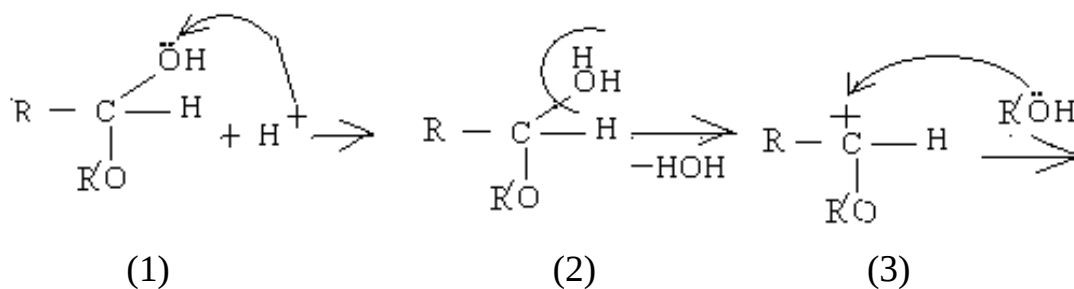
Механізм реакції графічно можна записати так:

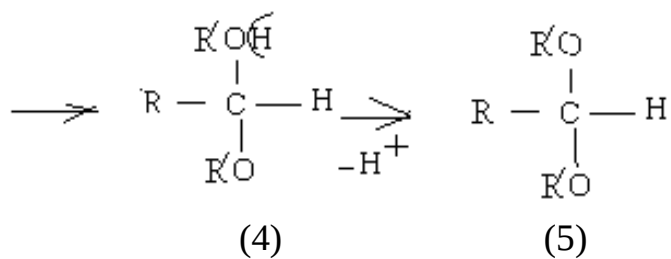


На стадії (1) протон атакує кисень, на якому виникає частковий негативний заряд в результаті індуктивного ефекту та наявності неподільної електронної пари. Утворюється проміжна сполука (2 із позитивним зарядом на атомі карбону, тобто карбкатион. Ця сполука атакується молекулою спирту як нуклеофілом, і утворюється проміжна сполука (3), в якому кисень стає тривалентним, тому від нього відщеплюється протон, і утворюється кінцевий продукт (4). Кінцевий продукт називається **напівацеталь**. Такі сполуки нестійкі, оскільки атом карбону зв'язаний із двома атомами кисеню, кожен з яких стягує на себе електронну густину. Тому від напівацеталей легко відщеплюється молекула води.

Під час взаємодії напівацеталю із другою молекулою спирту утворюється **ацеталь**, але реакція іде за механізмом нуклеофільного заміщення  $\text{S}_{\text{N}}1$  біля  $\text{sp}^3$  – гібридного атома карбону. Каталізатором теж служить протон.

Графічно механізм утворення ацеталю можна описати так:

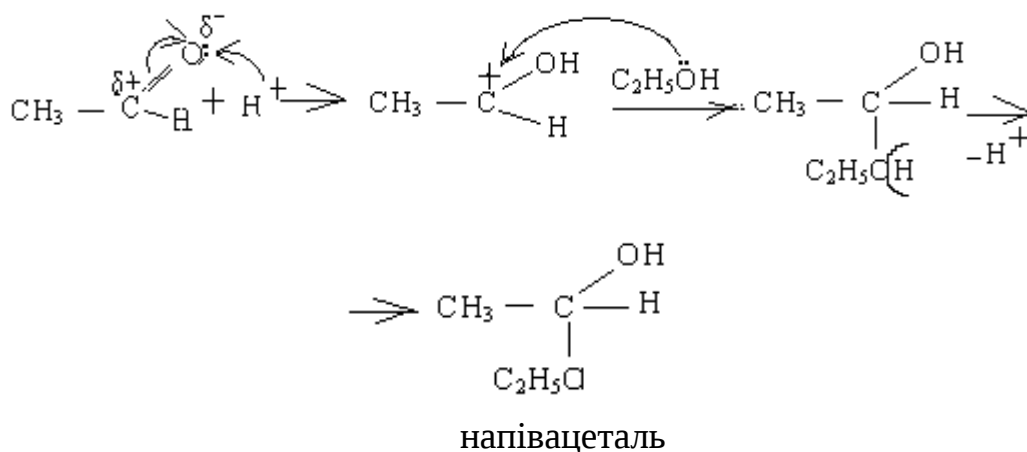




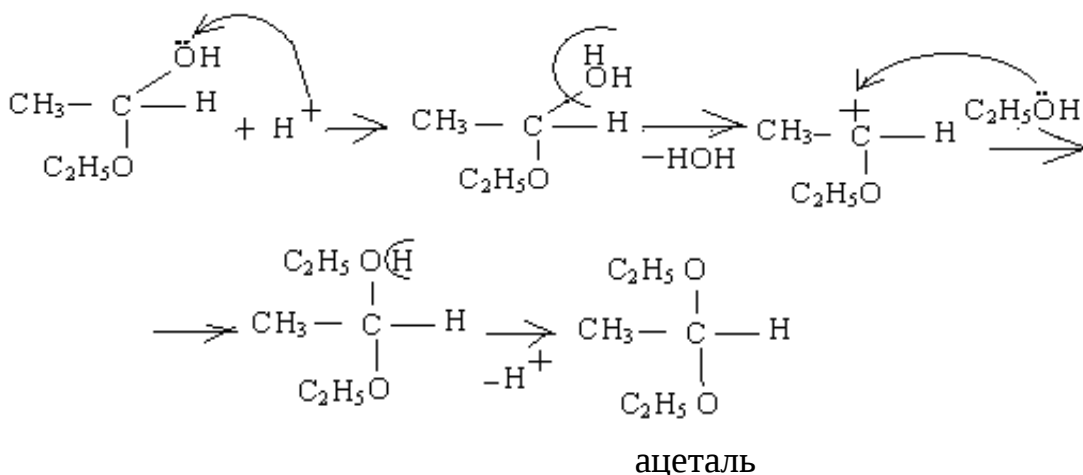
На стадії (1) іде протонування кисню оксигрупи. Протон приєднується, і утворюється проміжна сполука (2), в якій кисень стає тривалентним, що для нього не характерно. Тому відщеплюється молекула води і утворюється карбкатіон (3). Він атакується другою молекулою спирту як нуклеофілом. Утворюється проміжна сполука (4) із тривалентним киснем, від якого відщеплюється протон. Кінцевим продуктом (5) є **ацеталь**.

Наприклад, взаємодія ацетальдегіду із етанолом:

1-а стадія – утворення напівацеталю:

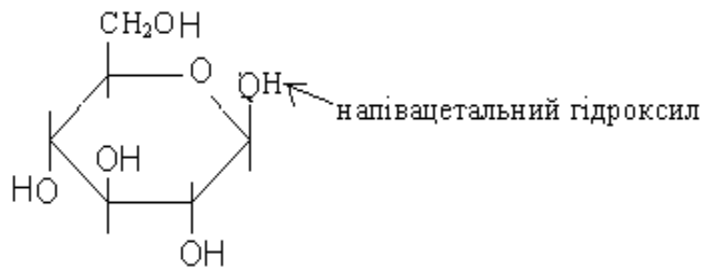


2-а стадія – утворення ацеталю:



Біологічне значення напівацеталей та ацеталей:

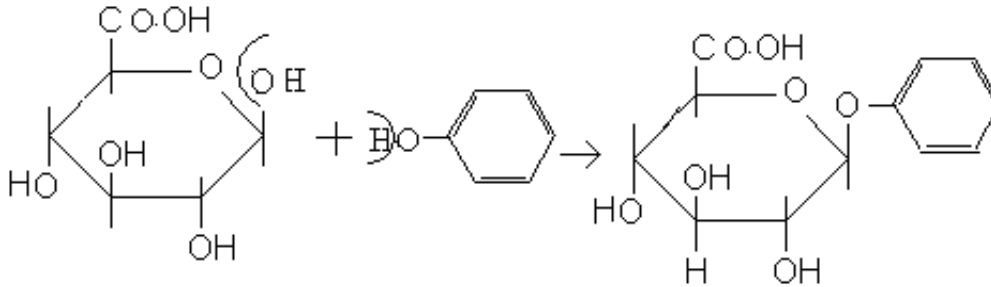
а). в організмі людини моносахариди є циклічними напівацеталями



**глюкоза**

б). дисахариди та полісахариди – це ацеталі;

в). у вигляді ацеталей виводяться із організму токсичні речовини:

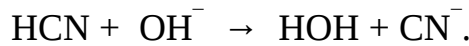


**глюкуронова  
кислота**

**фенол**

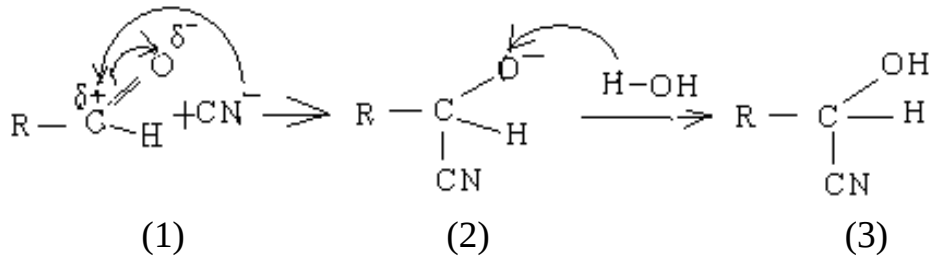
4. *Взаємодія із ціановодневою кислотою HCN.*

Ціановоднева кислота слабка, тому для її дисоціації необхідно створити лужне середовище (каталізатор):



Ціанід - аніон  $\text{CN}^-$  є нуклеофілом.

Графічно механізм реакції можна записати так:



**ціангідрин  
або оксинітрил**

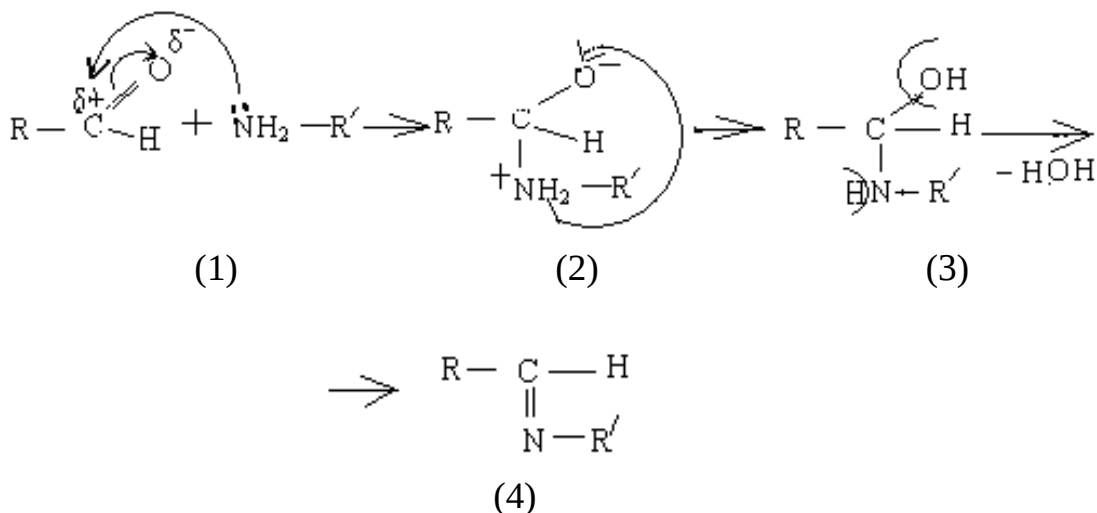
На стадії (1) ціанід-аніон як нуклеофіл атакує карбон альдегідної групи. В результаті розривається подвійний зв'язок карбон – кисень, і ціанід – іон приєднується (2); при цьому утворюється проміжна частинка з негативним зарядом на оксигені, який нейтралізується протоном із молекули води (вода легше дисоціює під дією негативного заряду оксигену), тобто іде *протонування водою*. Утворюється кінцевий продукт – **ціангідрин**.

*Біологічне значення ціангідринів:*

- а) ціангідрини є проміжними сполуками в процесі синтезу амінокислот *in vitro*;
- б) деякі ціангідрини, наприклад, **амігдалін**, знаходяться в ядрах кісточкових рослин (вишня, слива, мигдаль). Під час потрапляння в організм людини із консервованими фруктами вони розкладаються із утворенням ціановодневої (синильної) кислоти, що може призвести до отруєння.

5. *Взаємодія із аміаком та амінами (реакція приєднання – відщеплення).*

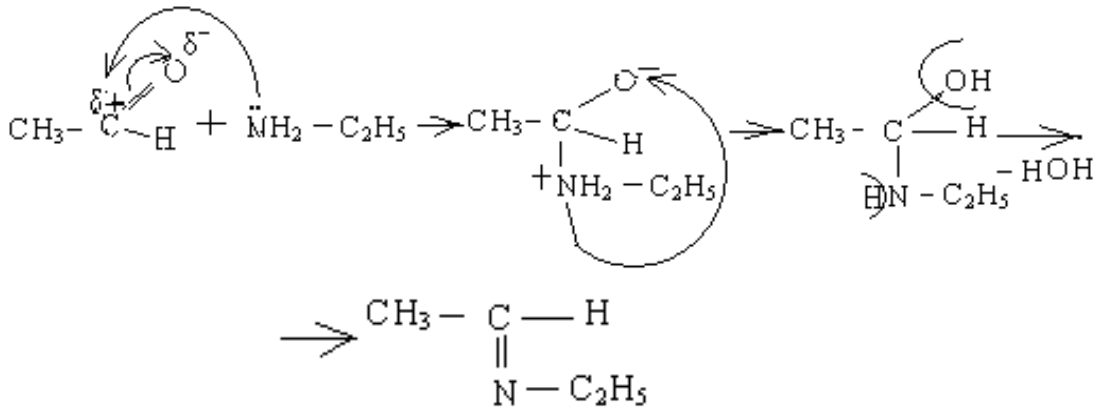
Аміни сильні нуклеофіли завдяки неподіленій електронній парі атома нітрогену, тому вони безпосередньо атакують карбон альдегідної групи. Графічно механізм реакції можна записати так:



**імін або основа Шиффа**

На першій стадії (1) амін як сильний нуклеофіл атакує карбон альдегідної групи. В результаті розривається подвійний зв'язок карбон – оксиген, і амін приєднується. Утворюється проміжна частинка (2) з негативним зарядом на оксигені, а на нітрогені виникає позитивний заряд (оскільки він віддав неподілену електронну пару на зв'язок із карбоном). Від такого нітрогену відщеплюється протон і нейтралізує негативний заряд на оксигені (3). В цій частинці карбон зв'язаний із двома електронегативними атомами – оксиген та нітроген, кожен з яких стягує на себе електронну густину. Тобто в системі нерівномірно розподіляється електронна густина, що робить систему нестійкою. Тому від неї відщеплюється молекула води, і утворюється кінцевий продукт **імін або основа Шиффа (4)**.

Наприклад, взаємодія ацетальдегіду із етиламіном:



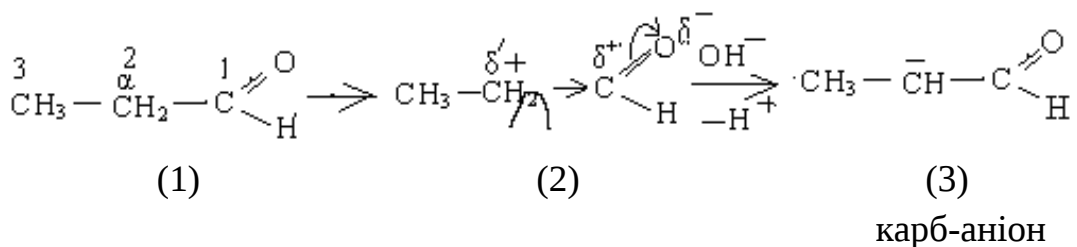
Біологічне значення імінів:

а) іміни або основи Шиффа мають велике біологічне значення оскільки є проміжними сполуками в процесі синтезу білків в організмі людини, який називається трансамінуванням. **Трансамінування — це ферментативна реакція оборотного перенесення аміногрупи між аміно- та кето-кислотами без виділення аміаку.**

б). іміни є проміжними сполуками під час синтезу білків in vitro.

б. Реакції, які обумовлені рухливістю  $\alpha$ -водневого атома.

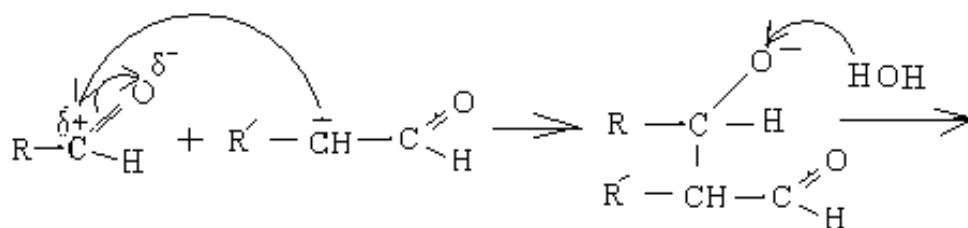
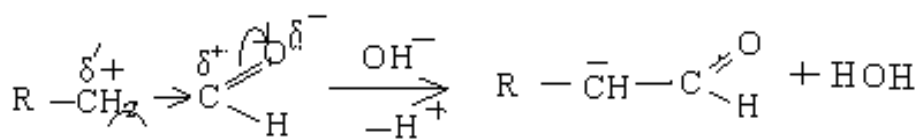
$\alpha$  – Водневим називається атом гідрогену біля атома карбону (2), зв'язаного із альдегідною групою (1). Чим пояснюється його рухливість?.Покажемо це графічно:



В результаті поляризації зв'язку в альдегідній групі (тобто зсуву електронної густини до кисню) на карбоні виникає частковий позитивний заряд  $\delta^+$ , до якого від  $\alpha$  - вуглецевого атома зміщується електронна густина по  $\sigma$  – зв'язку (індуктивний ефект). На цьому карбоні виникає частковий позитивний заряд  $\delta'^+$  (2). Від такого карбону в присутності каталізатору  $\text{OH}^-$  відщеплюється протон, тобто по  $\text{C}_2$  виникає  $\text{CH}^-$  – кислотний центр. В присутності каталізатора, відщеплення протону іде легко. Кінцевим продуктом є карб – аніон (3), який як нуклеофіл атакує карбонільний карбон другої молекули альдегіду.

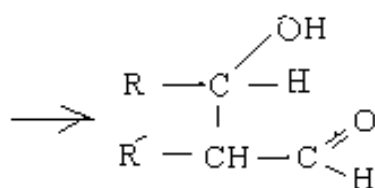
До реакцій, обумовлених рухливістю  $\alpha$  – водневого атома, належать реакції альдольної конденсації та галоформні реакції.

.А). **Альдольна конденсація** це реакція з'єднання двох молекул альдегіду. Графічно механізм альдольної конденсації можна показати так:



(1)

(2)



(3)

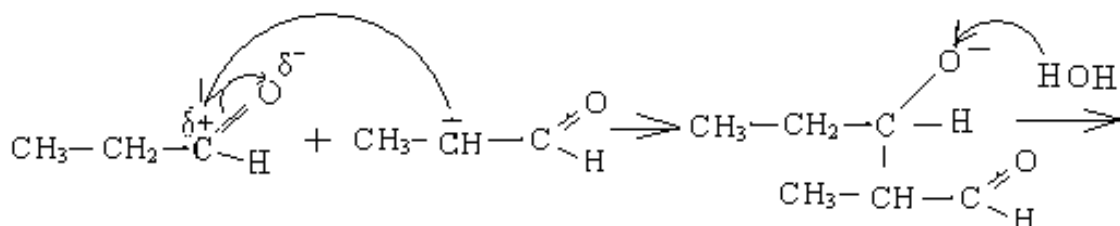
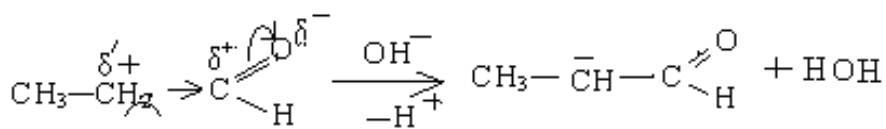
альдоль

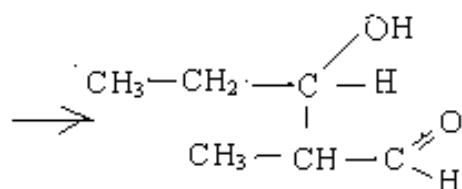
Спочатку іде утворення каталізатора  $\text{OH}^-$ .

На стадії (1) карб-аніон як нуклеофіл атакує карбонільний карбон.

В результаті розривається подвійний зв'язок карбон – оксиген, і карбаніон приєднується до карбону. Утворюється проміжна частинка (2) із негативним зарядом на оксигені. Для нейтралізації цього заряду відбувається протонування водою (вода під дією негативного заряду оксигену легше дисоціює), і утворюється кінцевий продукт **альдоль**. Він називається так тому, що містить альдегідну групу, яка дає закінчення *альд*, і спиртову оксигрупу, яка дає закінчення *ол*.

Прикладом альдольної конденсації може бути взаємодія двох молекул пропаналю.



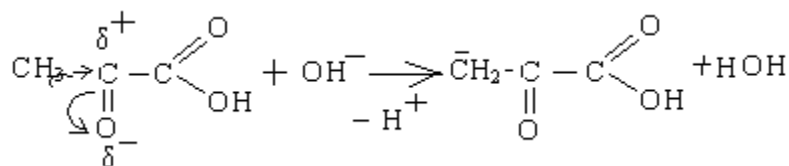


Біологічне значення альдольної конденсації.

- а) за механізмом альдольної конденсації в природі іде утворення глюкози в процесі фотосинтезу;
- б) в організмі людини синтезується нейрамінова кислота.

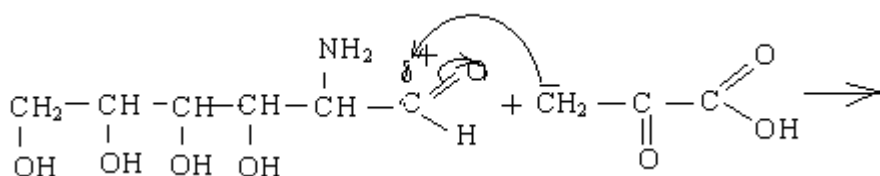
Схему утворення її in vitro можна записати так:

ПВК дає карб – аніон, який діє як нуклеофіл:



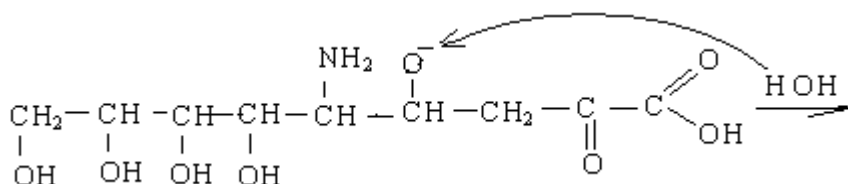
**ПВК**

**карб – аніон (Nu)**

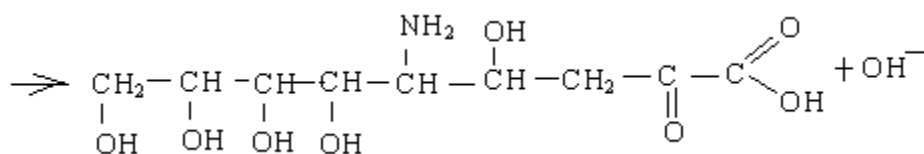


**манозамін**

**карб – аніон (Nu)**



протонування водою



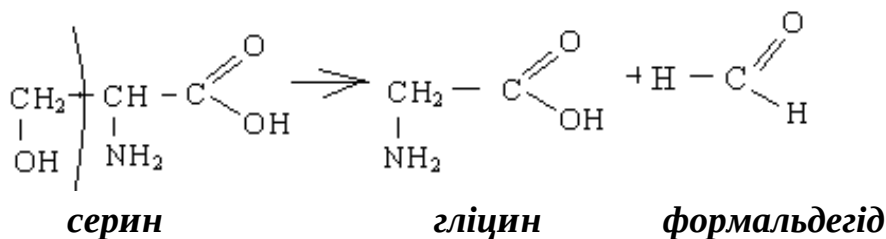
**нейрамінова кислота**

- в) синтез лимонної кислоти в циклі Кребса (див. «Карбонові кислоти»);
- г) синтез стероїдних гормонів.

Реакція, яка зворотна альдольній конденсації називається **альдольним розщепленням**:

- а) в організмі людини такому розщепленню піддається амінокислота **серин**. Схема цього процесу така:

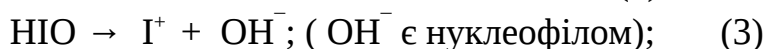
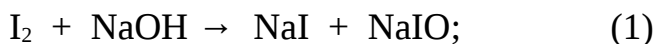




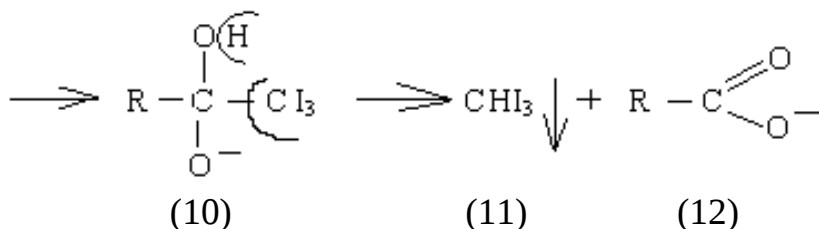
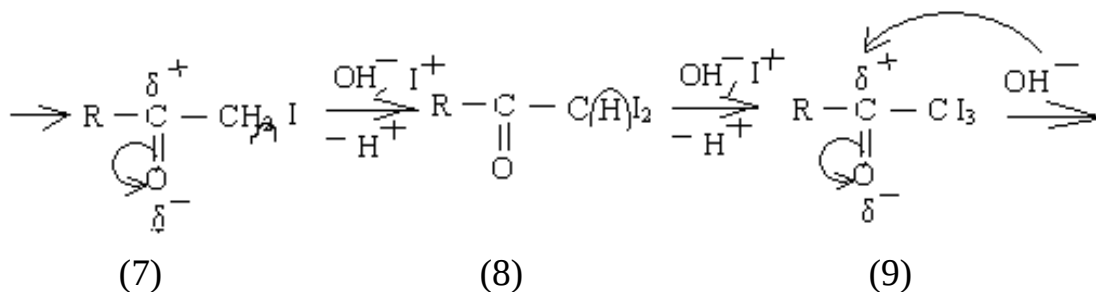
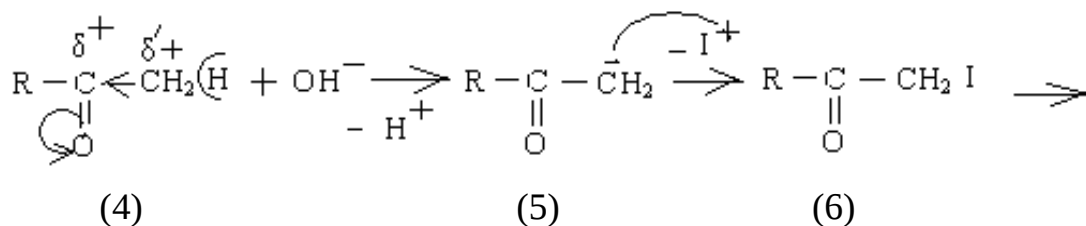
б) в тваринних організмах іде розщеплення фруктозо–1,6–дифосфату, а в рослинних, навпаки, синтез його.

**Б). Галоформні реакції** це отримання галоформів, тобто *хлороформу* *бромформу* та *йодоформу*.

Графічно механізм реакції можна записати так:



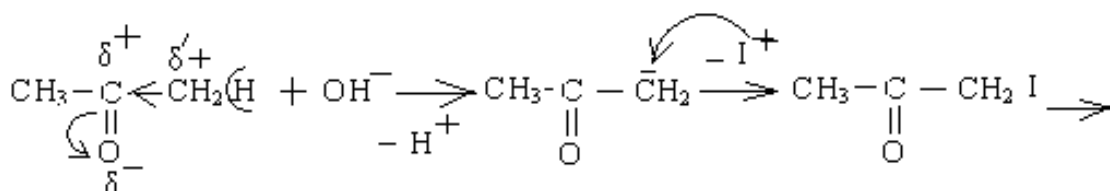
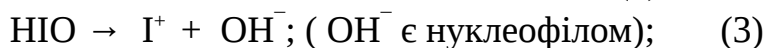
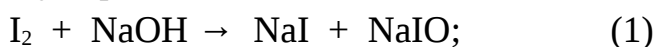
$I_2$  в лужному середовищі диспропорціонує (1). Сіль  $NaIO$  гідролізується (2). Кислота  $HOI$  в таких умовах дисоціює із утворенням  $OH^-$ , який є нуклеофілом (3). В лужному середовищі



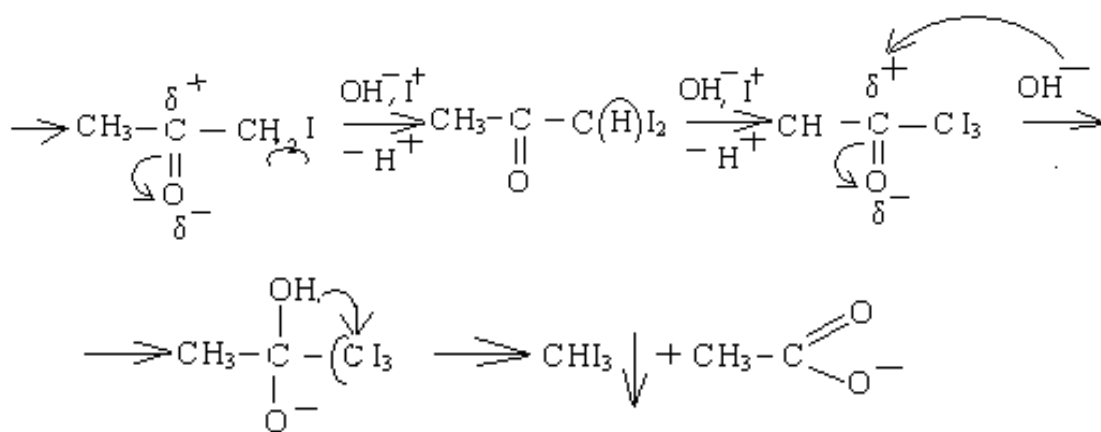
на стадії (4) відщеплюється протон від карбону з  $\delta^+$  і утворюється карб – аніон (5), який атакується іоном  $I^+$ . В результаті утворюється проміжна сполука (6), в якому один атом водню вже заміщений на атом йоду. Далі іде поступове відщеплення протону і заміна його атомом йоду (стадії 7,8,9). На проміжну сполуку (9) іде атака нуклеофілом  $OH^-$ , який приєднується до атома карбону(10) і виштовхує молекулу  $CH_3I$  (11). Це – **йодоформ**, речовина

блідого–жовтого кольору із характерним запахом. Побічний продукт (12) – це аніон, який з катионом натрію дає сіль.

Прикладом галоформної реакції може бути взаємодія ацетону із йодом в лужному середовищі:



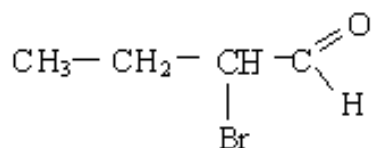
**ацетон**



**йодоформ**

*Біологічне значення галоформів:*

- а) хлороформ  $CHCl_3$  – засіб для наркозу (останнім часом не використовується, оскільки під час розкладання дає вільні радикали).
- б) якщо  $\alpha$  – водневий атом замінити на Br, то отримують *лакриматори* (сльозогінні гази), наприклад, броммасляний альдегід:

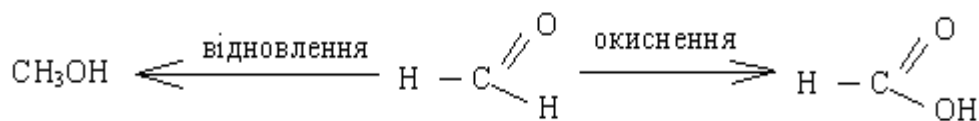


- в) утворення йодоформу  $CHI_3$  використовується як простіша проба на ацетон в сечі хворих на цукровий діабет.

Крім того, йодоформ використовується як антисептик.

7. Реакції, що обумовлені відсутністю  $\alpha$ -водневого атома (реакції диспропорціонування).

В ряду окиснювально – відновних процесів альдегіди займають проміжне положення між спиртами та карбоновими кислотами, тобто альдегіди відновлюються до спиртів та окиснюються до карбонових кислот.



спирт

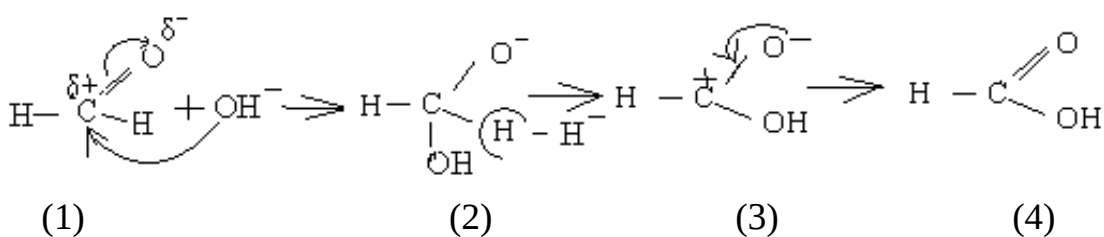
альдегід

кислота

Реакції диспропорціонування ідуть в присутності каталізатора – луг, за наявності води і відсутності  $\alpha$ -водневого атома.

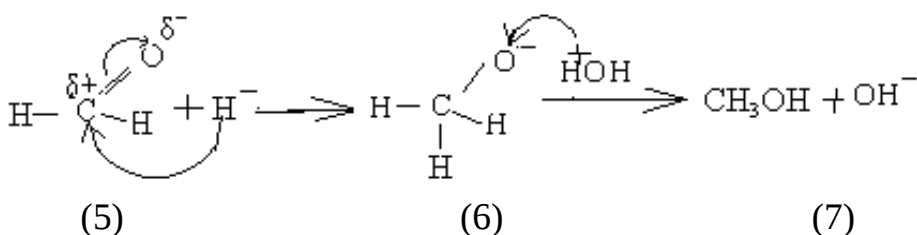
Графічно механізм реакції можна записати так:

I стадія:



В результаті дисоціації натрій гідроксиду утворюється каталізатор і одночасно нуклеофіл  $\text{OH}^-$ , який атакує карбон альдегідної групи (1). Оксигрупа приєднується до карбону в результаті розриву подвійного зв'язку карбон – кисень, і на кисені виникає негативний заряд (2). Щоб позбавитися від негативного заряду, система відштовхує гідрид-аніон  $\text{H}^-$ , і утворюється проміжна частинка (3), в якій іде перерозподіл електронної густини, замикається подвійний зв'язок карбон-кисень, і утворюється кінцевий продукт – кислота (4).

II стадія

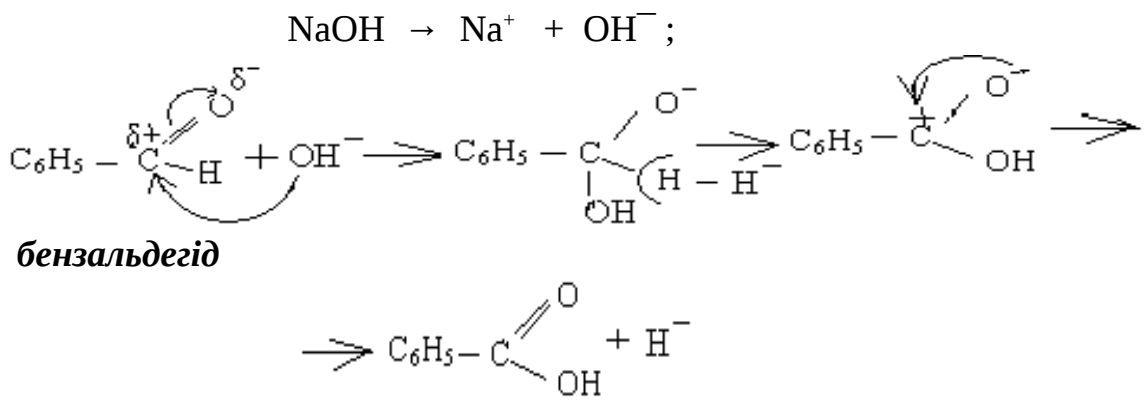


На другій стадії гідрид – аніон  $\text{H}^-$  атакує другу молекулу альдегіду (5).

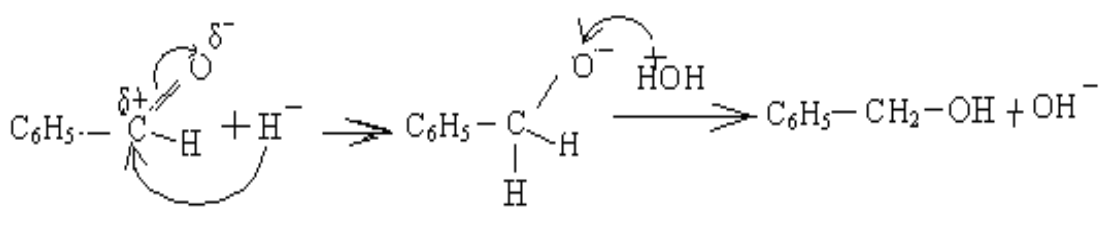
В результаті розриву подвійного зв'язку карбон – кисень атом гідрогену приєднується до карбону, і на кисені виникає негативний заряд (6). Для нейтралізації негативного заряду відбувається протонування водою (6).

Утворюється ще один кінцевий продукт – спирт, і звільняється каталізатор -  $\text{OH}^-$ .

Прикладом реакції диспропорціонування є диспропорціонування (окиснення – відновлення) бензальдегіду:



**бензойна кислота**



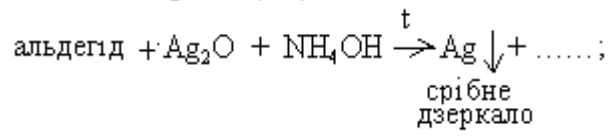
Диспропорціонування альдегідів відбувається під час спиртового бродіння глюкози.

### ОКИСНЕННЯ АЛЬДЕГІДІВ ТА КЕТОНІВ

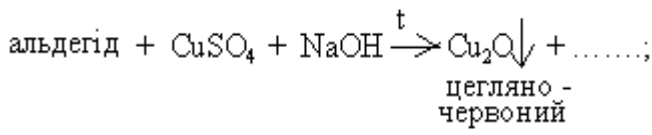
Альдегіди та кетони піддаються окисненню. Альдегіди окиснюються легше, ніж кетони. Їх окиснює навіть кисень повітря.

Розглянемо реакції окиснення альдегідів, які мають практичне значення:

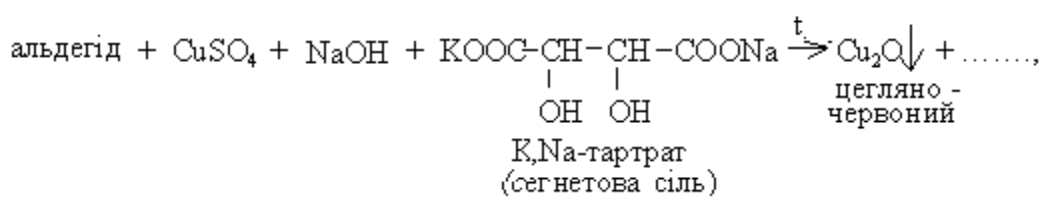
- 1) реакція Толленса (реакція срібного дзеркала) – взаємодія альдегідів із аміачним розчином аргентуму:



- 2) реакція Троммера – взаємодія альдегідів із купрум (II) гідроксидом у лужному середовищі:

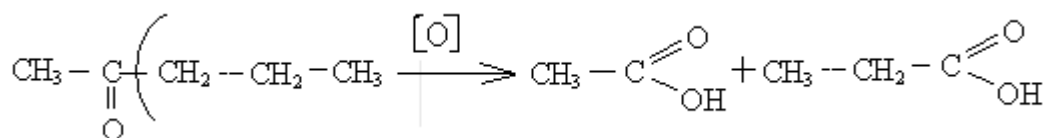


- 1) реакція Фелінга - взаємодія альдегідів із купрум (II) гідроксидом в лужному середовищі в присутності сегнетової солі:



Всі ці реакції супроводжуються зовнішнім ефектом, тобто випадінням осадів та забарвленням. Тому використовуються як якісні на альдегідну групу. Крім того, в клінічному аналізі використовуються для визначення моносахаридів в біологічних рідинах. Частіше застосовується *проба Троммера*.

Окиснення кетонів супроводжується розривом вуглецевого ланцюга.



**метилпропілкетон**

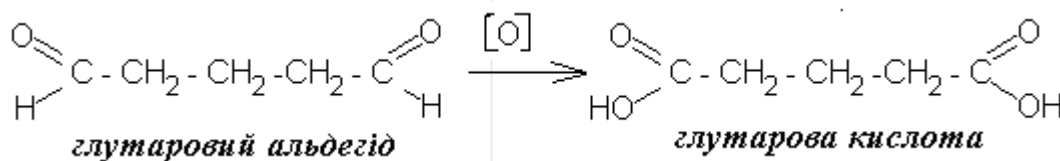
**ацетат**

**пропіонат**

Як правило оксо-група залишається із меншим радикалом.

*Біологічне значення окиснення альдегідів та кетонів.*

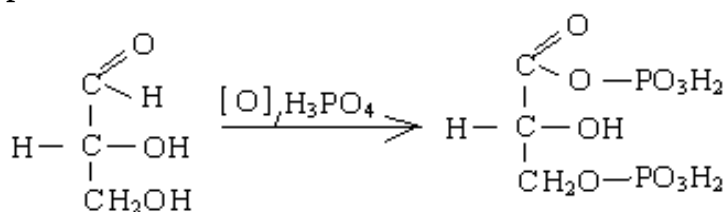
а) Внаслідок своєї високої реакційної здатності альдегіди токсичні для організму людини, тому вони окиснюються до нешкідливих карбонових кислот. Наприклад, під час окиснювального дезамінування амінокислот глутаровий альдегід окиснюється до глутарової кислоти.



**глутаровий альдегід**

**глутарова кислота**

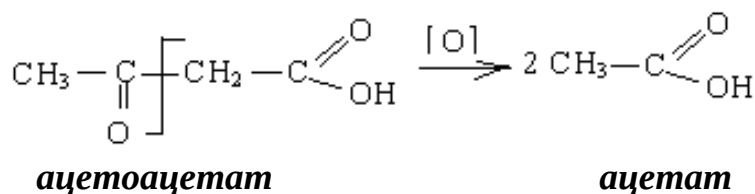
б) Гліцеральдегід окиснюється до гліцеринової кислоти і одночасно фосфорилується:



**гліцеральдегід**

**1,3 – дифосфогліцерінова кислота**

в) Ацетооцтова кислота (ацетоацетат) як кето-кислота окиснюється із розривом вуглецевого скелету:

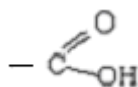


**ацетоацетат**

**ацетат**

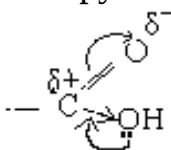
## НУКЛЕОФІЛЬНЕ ЗАМІЩЕННЯ В КАРБОНОВИХ КИСЛОТАХ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

Карбонові кислоти це похідні алканів, в яких один або більше атомів карбону заміщені карбокигрупою



Карбоксигрупа складається із оксо - та окси-групи, які взаємно впливають одна на одну, тому ці групи змінюють свої властивості в порівнянні із оксогрупою в альдегідах та оксигрупою в спиртах.

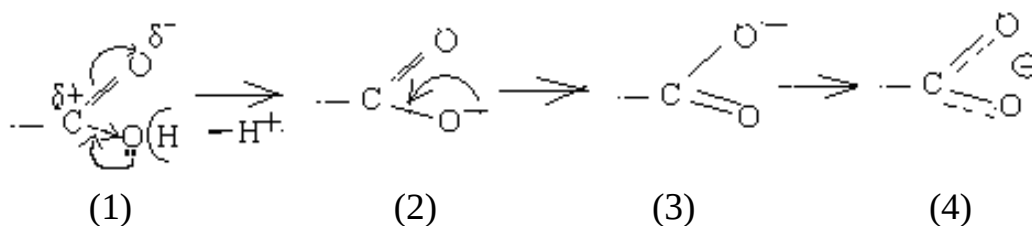
Електронна будова карбоксигрупи:



Атом оксигену оксогрупи як електронегативніший стягує на себе  $\pi$  – електронну густину подвійного зв'язку, внаслідок чого на карбоні виникає частковий позитивний заряд, як в альдегідах. Атом оксигену оксигрупи як електронегативніший стягує на себе електронну густину від карбону по  $\sigma$  – зв'язку, але його неподілена електронна пара іде на супряження із  $\pi$  – електронною густиною подвійного зв'язку. В результаті цього на карбоні зменшується частковий позитивний заряд порівняно із альдегідами, тому в карбонових кислотах ідуть реакції заміщення (а не приєднання як в альдегідах). В цьому проявляється вплив окси – групи на оксо – групу. З іншого боку зсув неподіленої електронної пари від оксигену до карбону із частковим позитивним зарядом збільшує легкість відщеплення протону. Тобто кислотність карбонових кислот вища, ніж спиртів. У цьому проявляється вплив оксо – групи на окси – групу.

### **Кислотні властивості карбонових кислот.**

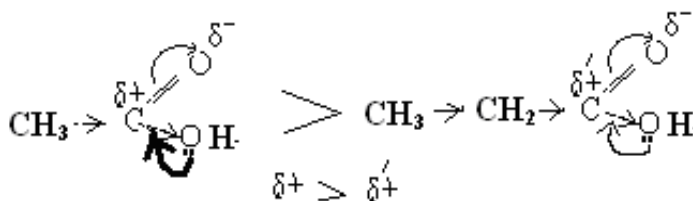
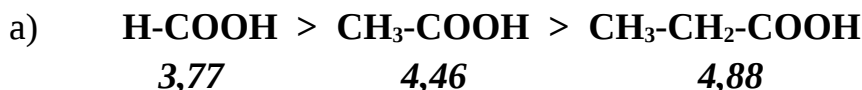
Карбонові кислоти проявляють кислотні властивості в результаті відщеплення протону (за Бренстедом). Але це сильніші кислоти, ніж спирти, які теж містять оксигрупу. Підвищені кислотні властивості карбоксигрупи пояснюються так:



В карбоксигрупі (1) іде перерозподіл електронної густини таким чином, що в результаті зсуву неподіленої електронної пари оксигену на супряження від

неї легко відщеплюється протон і утворюється аніон (2). В цьому аніоні іде перерозподіл електронної густини і виникає аніон (3). Зрештою електронна густину розподіляється рівномірно між двома атомами кисню і атомом карбону і утворюється трицентрова делокалізована супряжена система. В цій системі електронна густину розподіляється рівномірно, що обумовлює її термодинамічну стійкість і легкість відщеплення протону.

Кислотність карбонових кислот залежить від будови радикалу та наявності замісників:

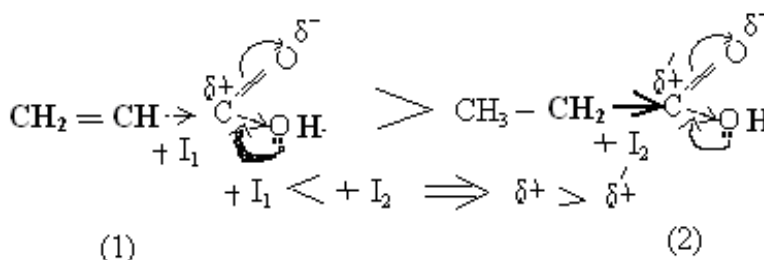
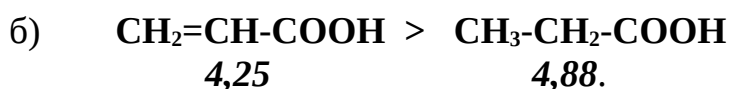


електронний ефект сильніший;

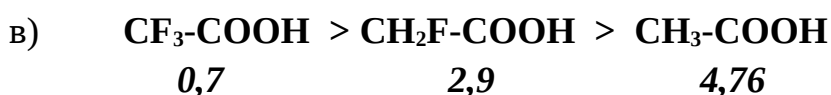


електронний ефект слабший.

В гомологічному ряду кислотність зменшується, оскільки в результаті позитивного індуктивного ефекту радикалу зменшується частковий позитивний заряд на карбоні; внаслідок цього знижується зсув неподіленої електронної пари від кисню до карбону, тобто на атомі кисню зберігається висока електронна густину, і протон важче відщеплюється.



Ненасичені кислоти сильніші за насичені, оскільки позитивний індуктивний ефект  $sp^2$  - гібридного атома карбону ( $+I_1$ ) менший за позитивний індуктивний ефект  $sp^3$  - гібридного атома карбону ( $+I_2$ ), тому  $\delta^+ > \delta'^+$ ; внаслідок цього збільшується зсув неподіленої електронної пари від кисню до карбону (1), тобто на атомі кисню зменшується електронна густину, і протон легше відщеплюється.









відштовхує частинку X, яка забирає із собою від'ємний заряд (що приніс Nu), і утворюється частинка (3). В результаті перерозподілу електронної густини утворюється кінцевий продукт нуклеофільного заміщення (4).

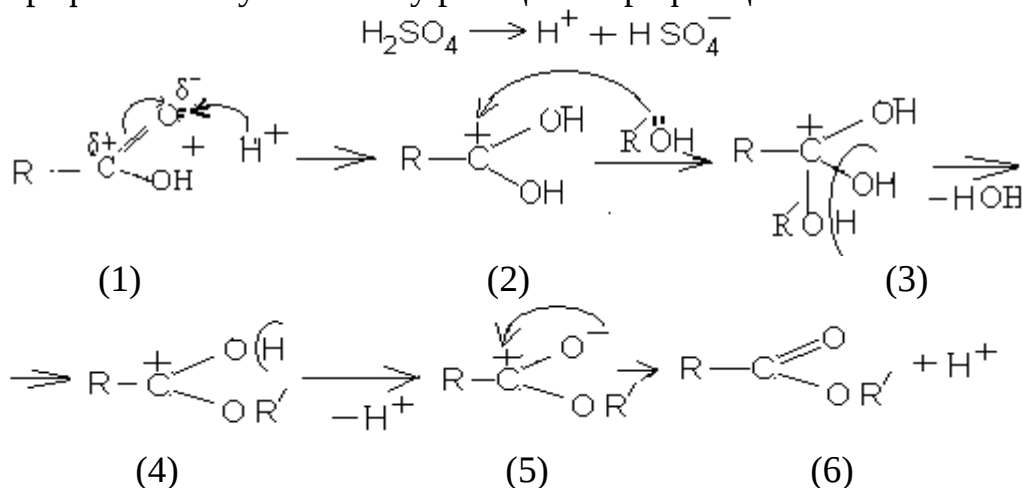
Якщо нуклеофіл слабкий, то застосовують кислотний або основний каталіз. Розглянемо конкретні реакції, які ідуть із карбоновими кислотами та їх похідними *in vitro*, а також в організмі людини.

### 1. Утворення естерів (складних ефірів).

Найпоширеніші і найбільш вивчені похідні карбонових кислот є естери (складні ефіри). Реакція утворення естерів називається реакцією **естерифікації**.

Реакція естерифікації іде між карбоновими кислотами та спиртами за механізмом нуклеофільного заміщення. Оскільки спирти слабкі нуклеофіли (див. «Альдегіди» - утворення напівацеталей), то використовують кислотний каталіз.

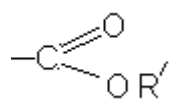
Графічно схему механізму реакції естерифікації можна показати так:



Сульфатна кислота дисоціює і дає каталізатор – протон  $\text{H}^+$ .

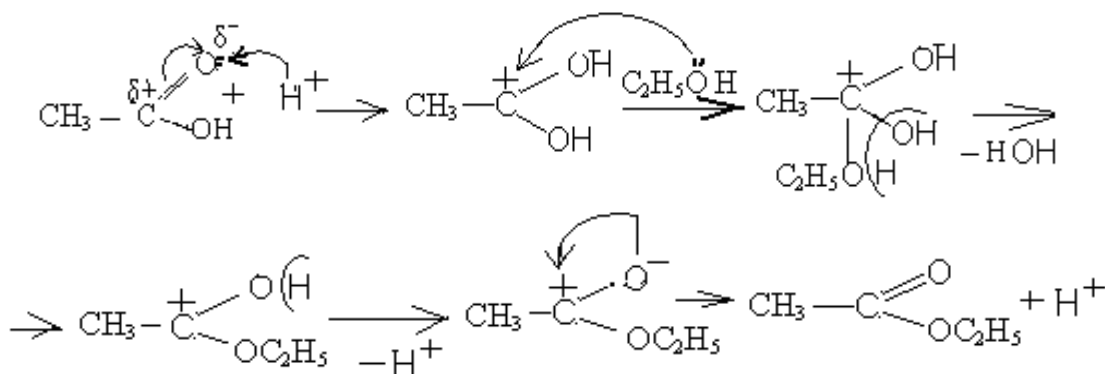
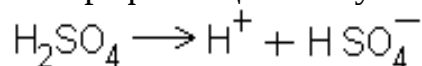
Протон атакує (протонує) оксиген оксогрупи (1), на якому накопичується надмірний негативний заряд внаслідок мезомерного ефекту та наявності неподіленої електронної пари. Утворюється карб-катіон (2), який атакується спиртом як нуклеофілом. Спирт приєднується, на карбоні виникає позитивний заряд, а оксиген спирту стає тривалентним (3). Тому від оксигену відщеплюється протон, а від карбону відщеплюється оксигруппа (це підтверджується методом мічених атомів), яку виштовхує спирт, і утворюється проміжний карб-катіон (4), від якого відщеплюється протон. В результаті утворюється проміжна частинка (5), в якій іде перерозподіл електронної густини, і утворюється кінцевий продукт – *естер* (складний ефір (6)) і звільняється каталізатор – протон.

Група атомів



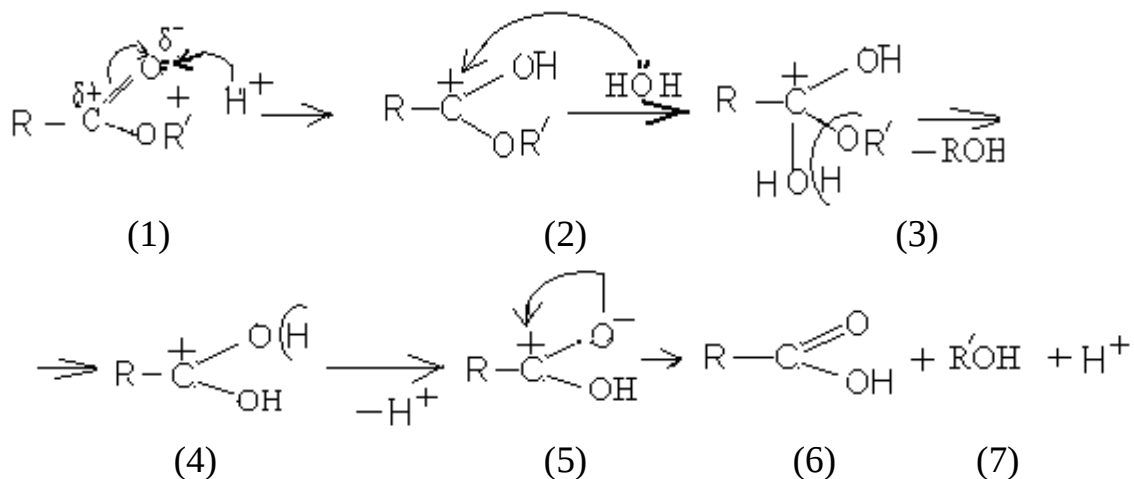
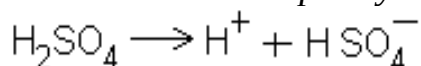
- це складно – ефірний зв'язок, який зустрічається в багатьох лікарських речовинах.

Прикладом реакції естерифікації може бути взаємодія ацетату (оцтової кислоти) із етанолом. Графічно це записується так:



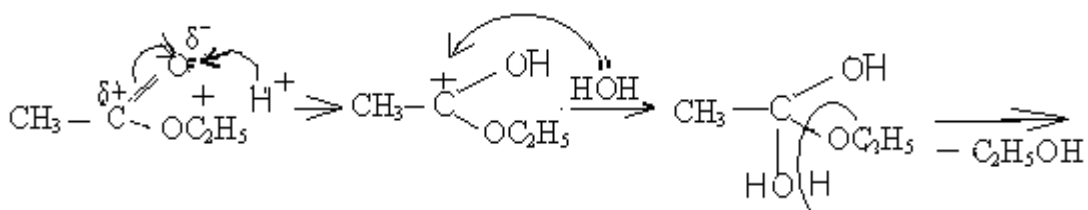
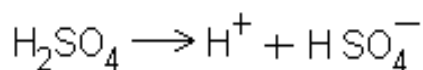
Реакція зворотна естерифікації називається *гідролізом*, яка іде також за механізмом нуклеофільного заміщення. Гідроліз може іти в кислому та лужному середовищах.

Графічно механізм *кислотного гідролізу* можна показати так:

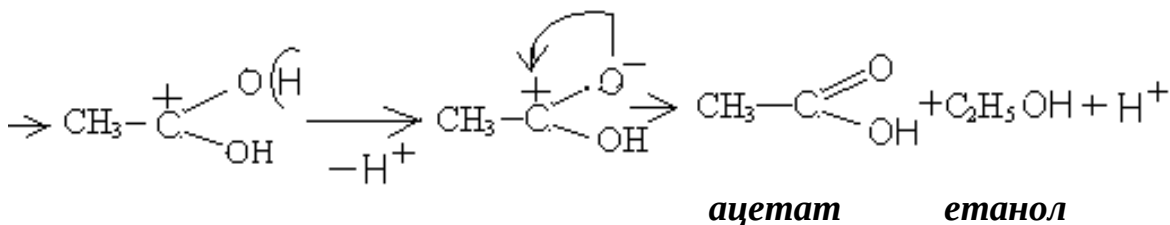


Концентрована сульфатна кислота дисоціює, дає протон, який є каталізатором і атакує оксиген оксогрупи в молекулі естеру (1). Утворюється карб-катион (2), який атакується молекулою води як нуклеофілом для нейтралізації позитивного заряду на карбоні. Вода приєднується до карбону, оксиген води стає тривалентним, і від неї відщеплюється протон, і одночасно відщеплюється алкокси-група -RO від карбону (3). Утворюється знову карб-катион, від якого відщеплюється протон (4). У частинці (5) іде перерозподіл електронної густини, і утворюються кінцеві продукти – кислота (6) і спирт (7), а також звільняється протон як каталізатор. Таким чином, *продуктами гідролізу естерів в кислому середовищі є карбонова кислота та спирт.*

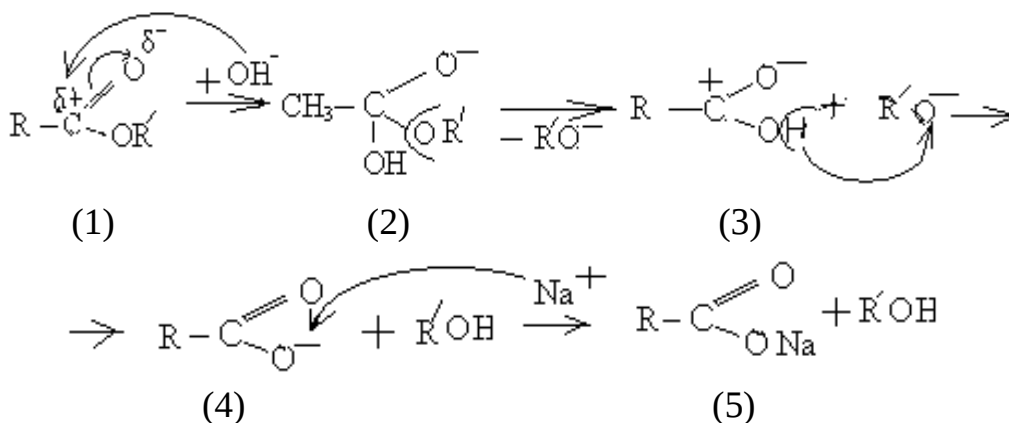
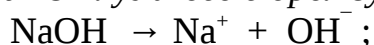
Прикладом гідролізу естерів в кислому середовищі може бути гідроліз етилацетату:



**етилацетат**

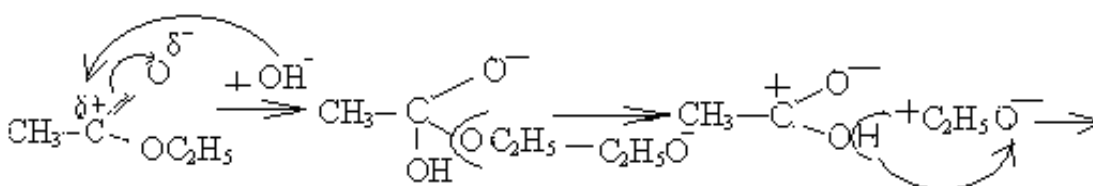


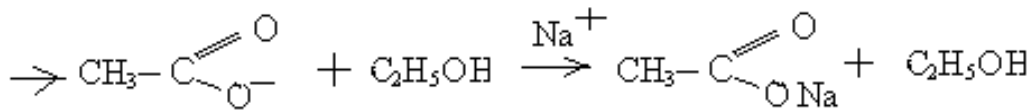
Графічно механізм лужного гідролізу можна показати так:



Гідроксид -іон, який є каталізатором, атакує атом карбону карбокси-групи (1). В результаті виникає проміжна частинка (2), в якій окси-група приєднується і виштовхує алкокси-групу RO-. Утворюється карб-катион (3), від якого відщеплюється протон і іде до алкокси-групи (в результаті чого утворюється спирт). Після перерозподілу електронної густини виникає карбоксилат-аніон (4), який із катіоном натрію дає сіль (5). Таким чином, *продуктами лужного гідролізу естерів є сіль карбонової кислоти та спирт.*

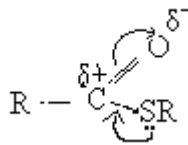
Прикладом гідролізу естерів в лужному середовищі може бути гідроліз етилацетату:





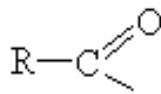
*Естери та їх гідроліз в організмі людини.*

- 1) В організмі людини естерами є **жири**. Це естери вищих жирних кислот та триатомного спирту гліцерину. Гідроліз жирів відбувається в кишечнику в лужному середовищі під дією ферменту **ліпази** на гліцерин та солі вищих карбонових кислот тобто мила.
- 2) Складно-ефірний зв'язок утворюється між амінокислотами та транспортною РНК.
- 3) Деякі біологічно активні сполуки містять складно-ефірний зв'язок із фосфатною кислотою (в молекулах РНК та ДНК, АТФ), із сульфатною кислотою (в молекулах гепарину, хондроїтинсульфату).
- 4) Велике біологічне значення мають тіоаналоги естерів тобто **тіоефіри**

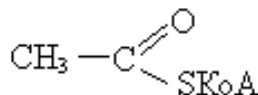


Тіоефіри реакційноздатніші за естери, оскільки група – SR легше відщеплюється, за – OH. Група – SR стабільніша завдяки низькій електронегативності атома сульфуру. Крім того, на карбонільному карбоні виникає вищий позитивний заряд, ніж в естерах, тому що неподільна електронна пара сульфуру третього енергетичного рівня не сильно перекривається із  $\pi$  – орбіталью карбону другого енергетичного рівня.

В організмі людини тіоефіри утворює кофермент КоА-SH (кофермент А). Він є активатором карбонових кислот, тобто переносить залишки карбонових кислот, які називаються **ацили (тобто це залишки карбонових кислот без окси-групи)**:

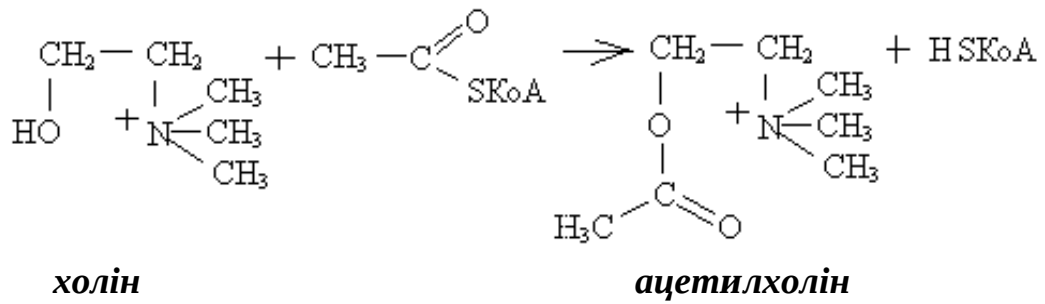


Завдяки цьому він бере участь в реакціях **ацилування, тобто введення ацилу**, в результаті яких синтезуються біологічно активні речовини із довшим вуглецевим скелетом. Найбільше значення має **ацетил-КоА**

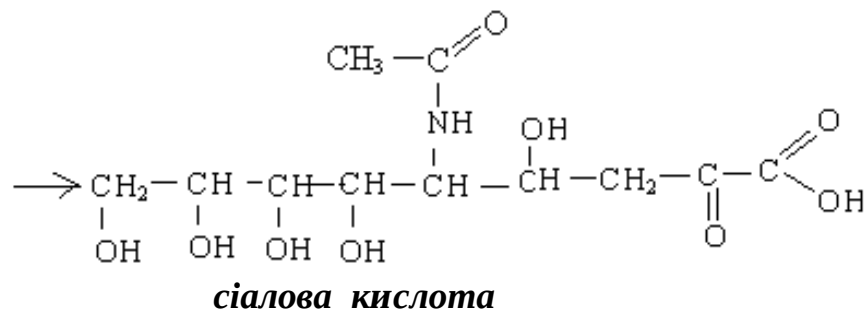
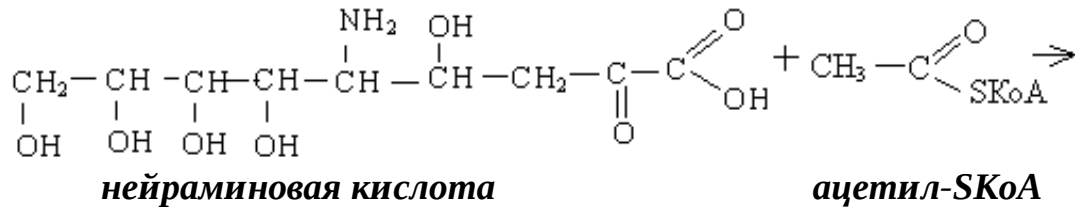


*Біологічне значення ацилування:*

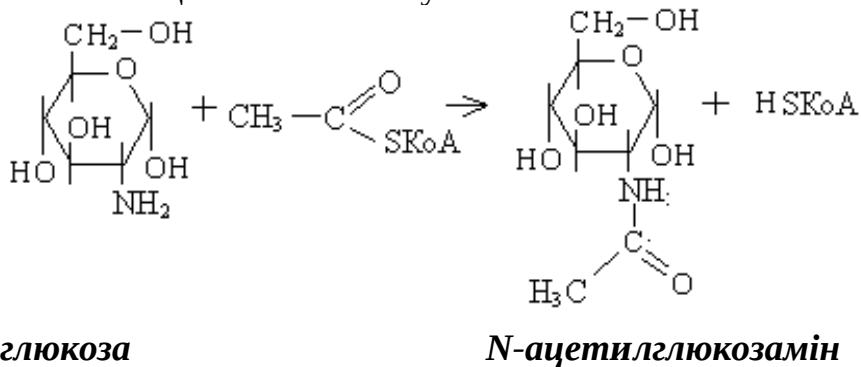
- а). синтез ацетилхоліну:



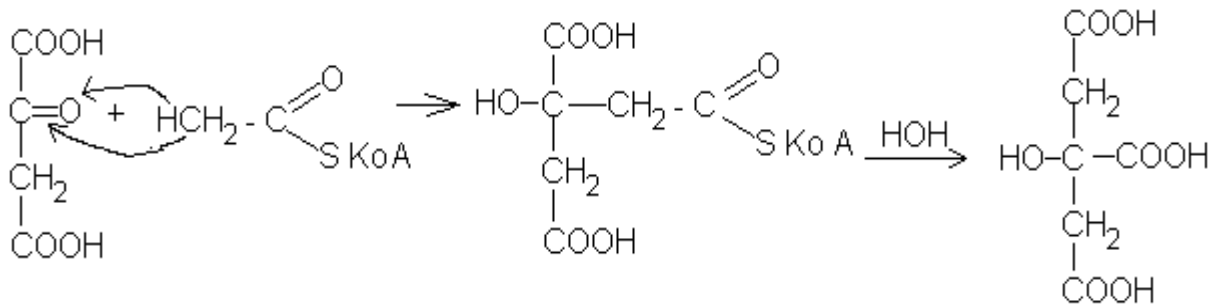
б) в результаті ацилування нейрамінової кислоти утворюються сіалові кислоти



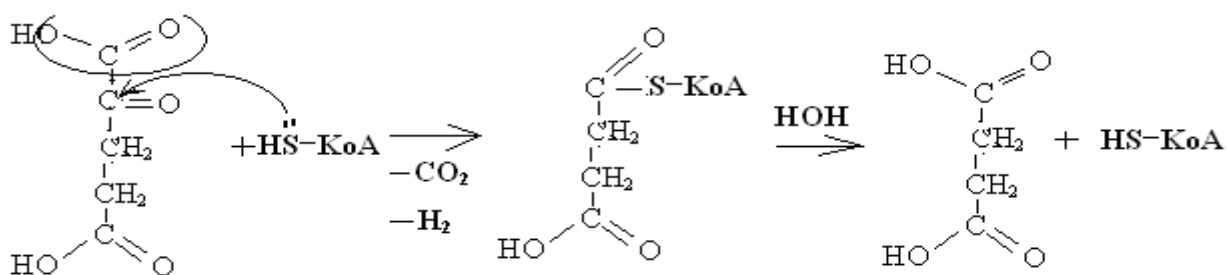
в) синтез N – ацетилглюкозаміну



г) синтез лимонної кислоти в циклі Кребса:



д) синтез сукцинату (янтарної кислоти) із α-кетоглутарової:



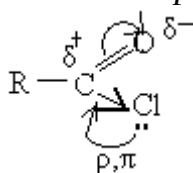
***α-кетоглутарова кислота***

***сукциніл – КоА***

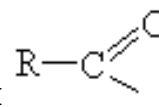
***сукцинат***

е) синтез вищих карбонових (жирних) кислот. Вони мають парне число атомів карбону завдяки приєднанню поступово двох атомів карбону.

## 2. Галогенангідриди карбонових кислот.



Галогенангідриди реакційніші за карбонові кислоти. Це пояснюється тим, що  $\rho, \pi$  – супряження в галогенангідридах менш ефективне, ніж в карбонових кислотах, оскільки неподілена електронна пара хлору третього енергетичного рівня іде на супряження із  $\pi$ - орбіталлю карбону другого енергетичного рівня ( в кислотах неподільна пара електронів кисню та  $\pi$ - орбіталь карбону знаходяться на другому енергетичному рівні). Тому зв'язок С – Cl слабший і галоген легше відщеплюється, ніж ОН-група. В результаті відщеплення галогену

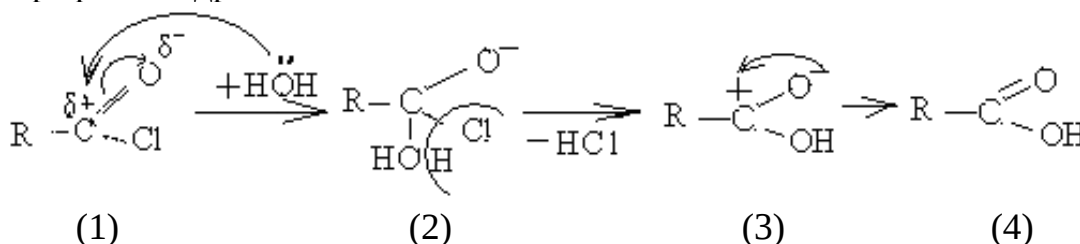
утворюється **ацил**, тобто залишок кислоти без оксигрупи , тому галогенангідриди використовуються як **ацилюючі агенти**.

Хімічні властивості галогенангідридів.

Реакції з галогенангідридами ідуть за механізмом нуклеофільного заміщення, причому без каталізатора, зважаючи на їх високу реакційну здатність.

1) Гідроліз галогенангідридів.

Графічно гідроліз можна показати так:

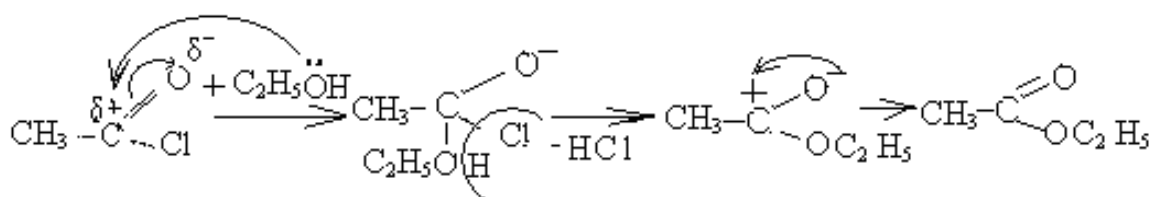


На стадії (1) іде атака молекулою води як нуклеофілом на карбонільний карбон. Подвійний зв'язок карбон-кисень розривається, і вода приєднується (2). Вода виштовхує з частинки (2) хлорид – аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули води, оскільки кисень



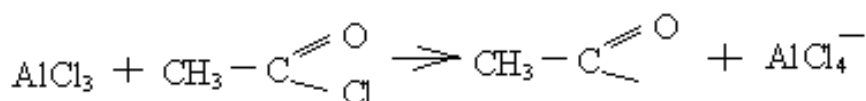


Прикладом може бути взаємодія хлорангідриду ацетату із етанолом:



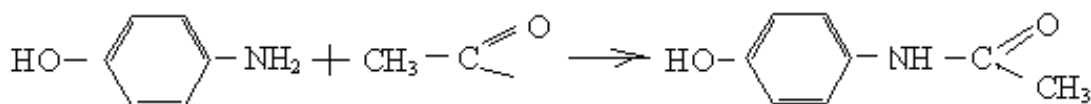
Біологічне значення реакцій з галогенангідридами.

Як ацилюючий агент галогенангідриди використовуються для синтезу лікарських речовин, наприклад **парацетамол**:



кислота  
Люїса

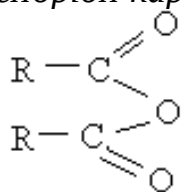
ацил



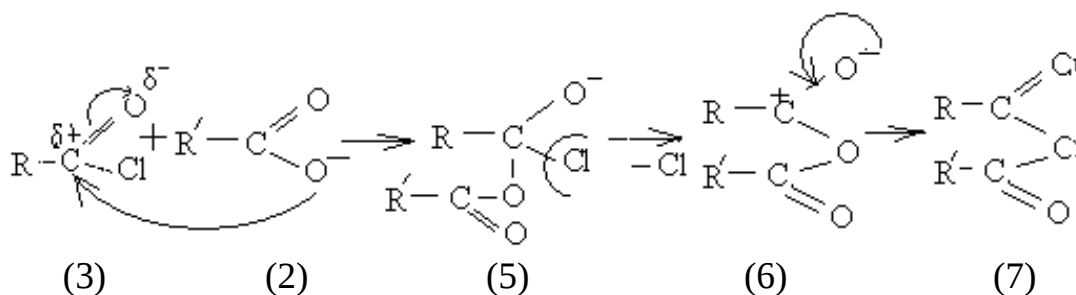
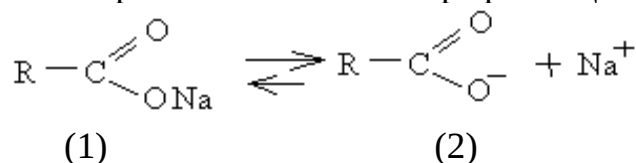
**пара – амінофенол**

**парацетамол**

### 3. Ангидриди карбонових кислот

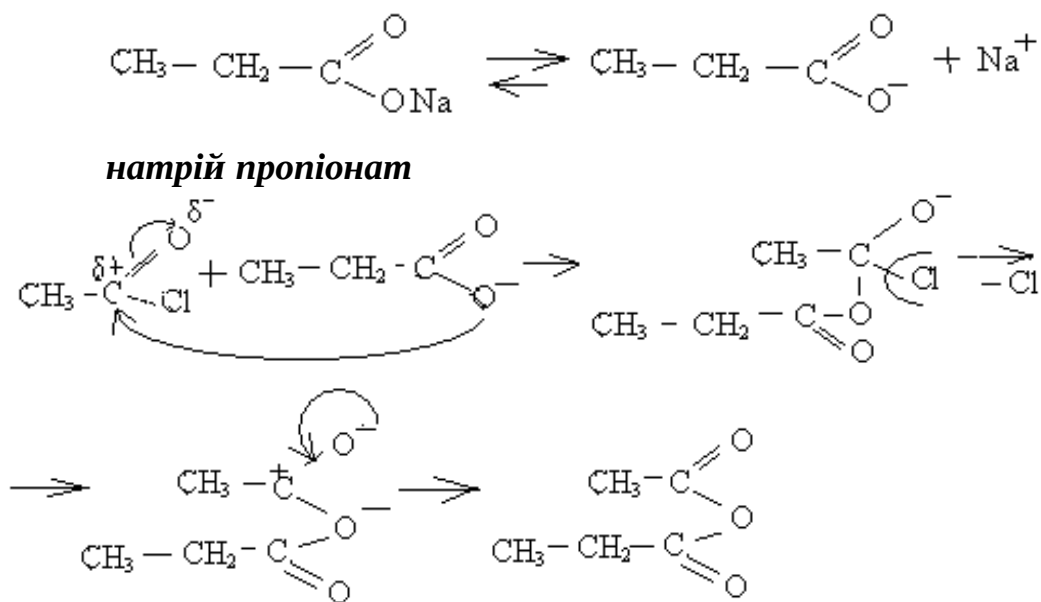


Ангидриди карбонових кислот утворюються в результаті відщеплення молекули води від двох молекул кислоти. Оскільки молекулу води відщепити важко, то ангидриди легко отримати із галогенангідридів за реакцією нуклеофильного заміщення, в якій нуклеофілом є карбоксилат – аніон. Графічно це можна показати так:



Сіль карбонової кислоти (1) дисоціює, і утворюється карбоксилат – аніон (2), який є нуклеофілом. Далі карбон галогенангідриду (3) атакується нуклеофілом (2). В результаті цієї атаки розривається подвійний зв'язок C=O,

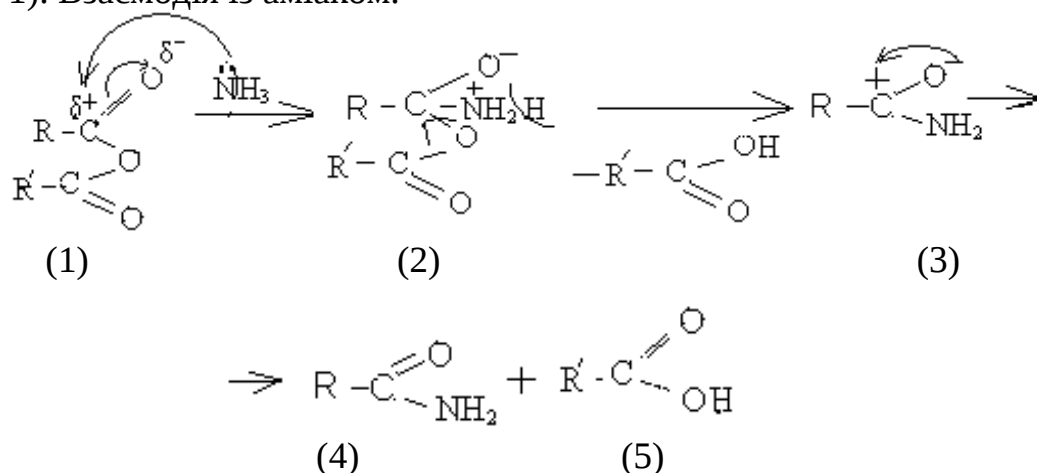
нуклеофіл приєднується (5) і виштовхує хлорид – аніон, утворюється проміжна частинка (6), в якій іде перерозподіл електронної густини, внаслідок чого утворюється кінцевий продукт – **ангідрид (7)**. Прикладом може бути взаємодія хлорангідриду ацетату із натрій пропіонатом :



#### Хімічні властивості ангідридів.

Реакції з ангідридами ідуть за механізмом нуклеофільного заміщення, причому без каталізатора, зважаючи на їх високу реакційну здатність

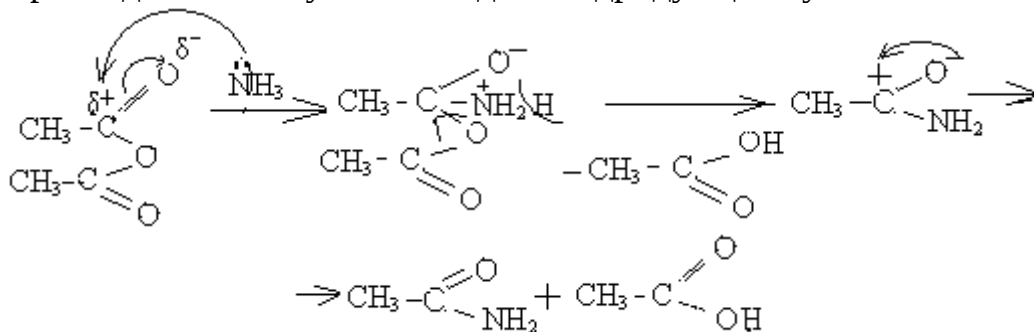
##### 1). Взаємодія із аміаком.



На стадії (1) іде атака молекулою аміаку як нуклеофілом на карбонільний карбон ангідриду. Подвійний зв'язок карбон-окисген розривається, і аміак приєднується (2). Аміак виштовхує з частинки (2) карбоксилат – аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули аміаку, оскільки нітроген стає чотиривалентним в результаті приєднання (від позитивного нітрогену легко відщеплюється протон); карбоксилат – аніон та протон дають кислоту. Утворюється проміжна частинка (3), в якій іде перерозподіл

електронної густини, і утворюється кінцевий продукт (4) – **амід** та побічний продукт - кислота (5).

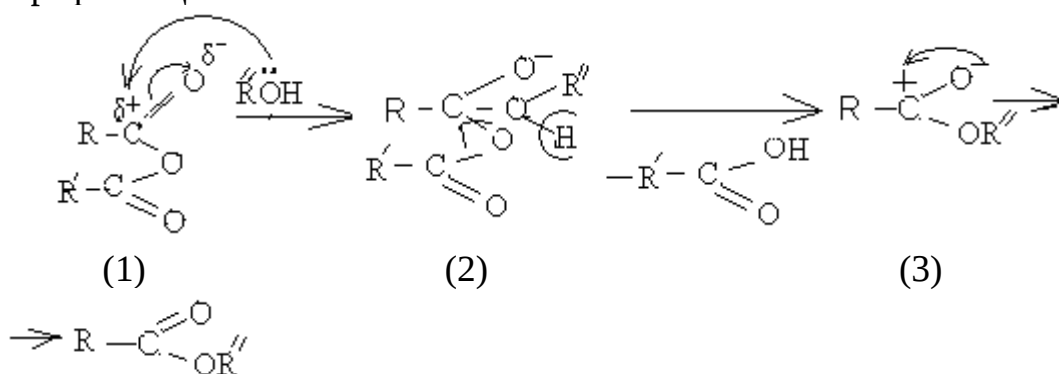
Прикладом може бути взаємодія ангідриду ацетату із аміаком:



2) Взаємодія зі спиртами.

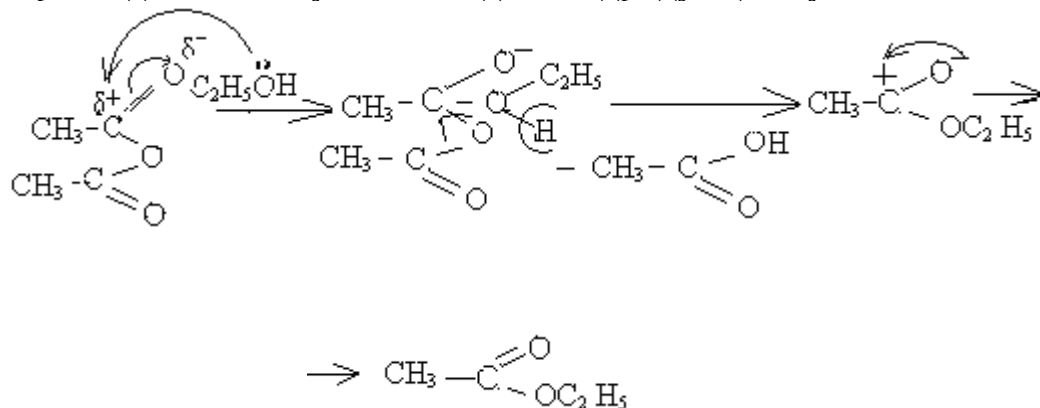
Спирти - слабкі нуклеофіли. Але оскільки ангидриди високо реакційноздатні, то реакція іде без каталізатора.

Графічно це можна показати так:



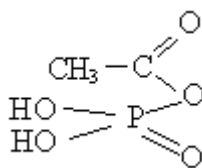
На стадії (1) іде атака молекулою спирту як нуклеофілом на карбонільний карбон. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і спирт приєднується (2). Спирт виштовхує з частинки (2) карбоксилат-аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули спирту, оскільки кисень стає тривалентним в результаті приєднання. У проміжній частинці (3), іде перерозподіл електронної густини, і утворюється кінцевий продукт (4) – естер (складний ефір).

Прикладом може бути взаємодія ангідриду ацетату із етанолом:

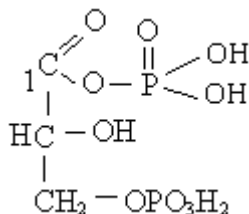


*Біологічне значення ангідридів*

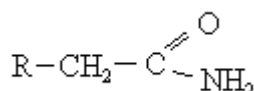
а) В процесі синтезу білків беруть участь похідні **ацетилфосфату**. Це ангідрид ацетатної та фосфатної кислот:



б) Макроергічною системою в організмі людини є **1,3 – дифосфогліцеринава кислота**, в якій ангідридний зв'язок утворюється по першому карбону:



4). **Аміди карбонових кислот** - це похідні карбонових кислот, в яких окси-група заміщена аміно-групою

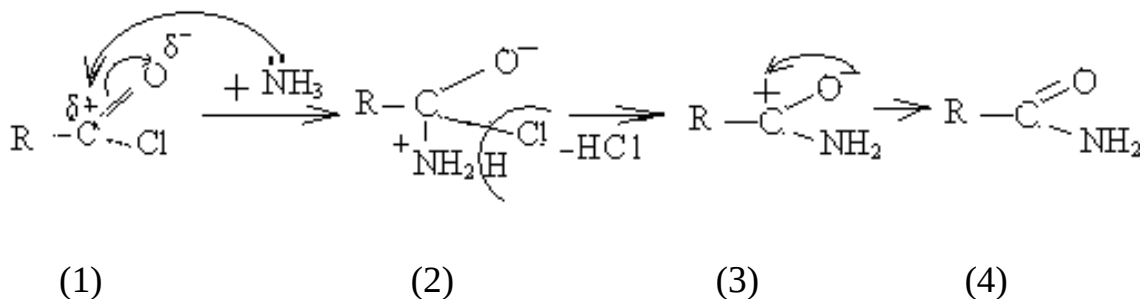


Аміди отримують за механізмом нуклеофільного заміщення із галогенангідридів та ангідридів під час взаємодії із аміаком.

а) **утворення амідів із галогенангідридів.**

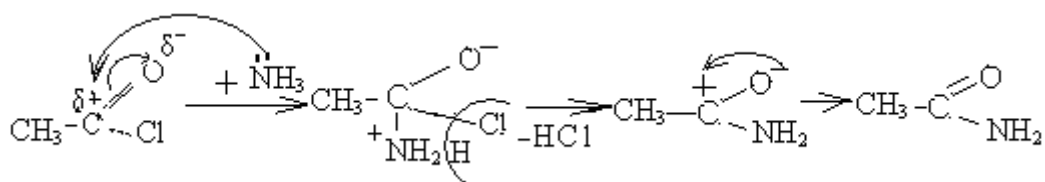
Оскільки аміак сильний нуклеофіл, то реакція іде без каталізатора.

Графічно це можна показати так:



На стадії (1) іде атака молекулою аміаку як нуклеофілом на карбонільний карбон. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і аміак приєднується (2). Аміак виштовхує з частинки (2) хлорид – аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули аміаку, оскільки нітроген стає чотиривалентним в результаті приєднання (від позитивного нітрогену легко відщеплюється протон). Утворюється проміжна частинка (3), в якій іде перерозподіл електронної густини, і утворюється кінцевий продукт (4) – **амід**.

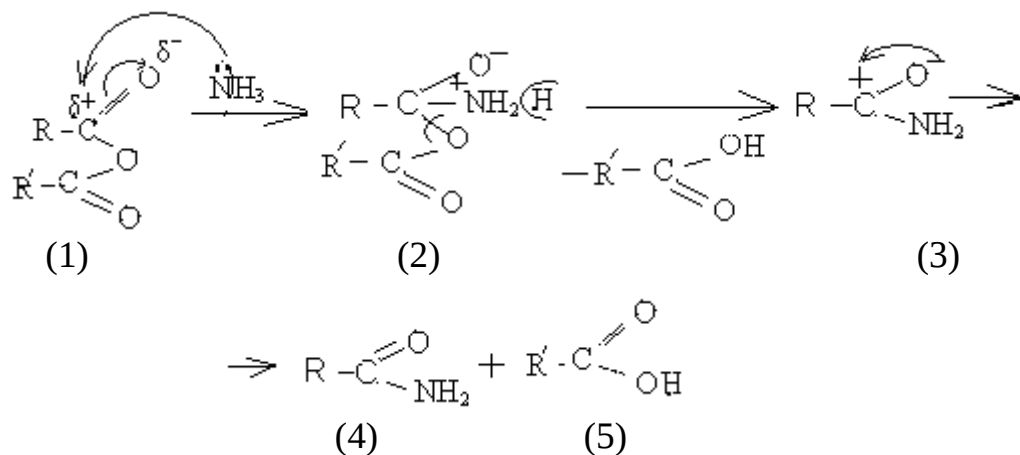
Прикладом може бути взаємодія хлорангідриду ацетату із аміаком:



б) утворення амідів із ангідридів.

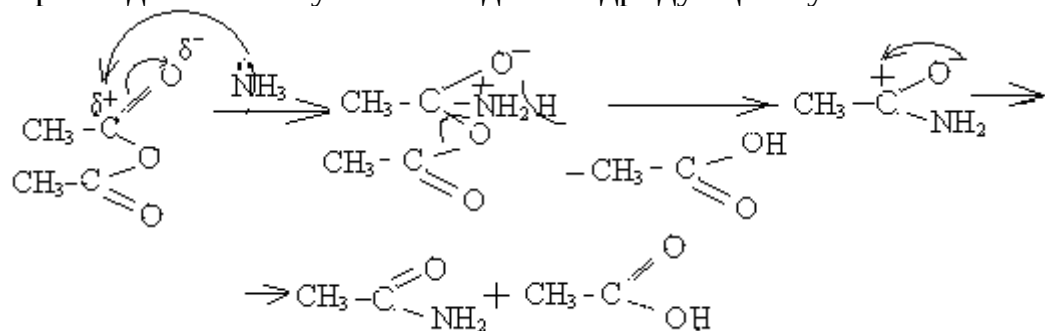
Оскільки аміак сильний нуклеофіл, то реакція іде без каталізатора.

Графічно це можна показати так:



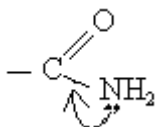
На стадії (1) іде атака молекулою аміаку як нуклеофілом на карбонільний карбон ангідриду. Подвійний зв'язок карбон-окисген розривається, і аміак приєднується (2). Аміак виштовхує з частинки (2) карбоксилат – аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули аміаку, оскільки нітроген стає чотиривалентним в результаті приєднання (від позитивного нітрогену легко відщеплюється протон). Утворюється проміжна частинка (3), в якій іде перерозподіл електронної густини, і утворюється кінцевий продукт (4) – амід та побічний продукт - кислота.

Прикладом може бути взаємодія ангідриду ацетату із аміаком:

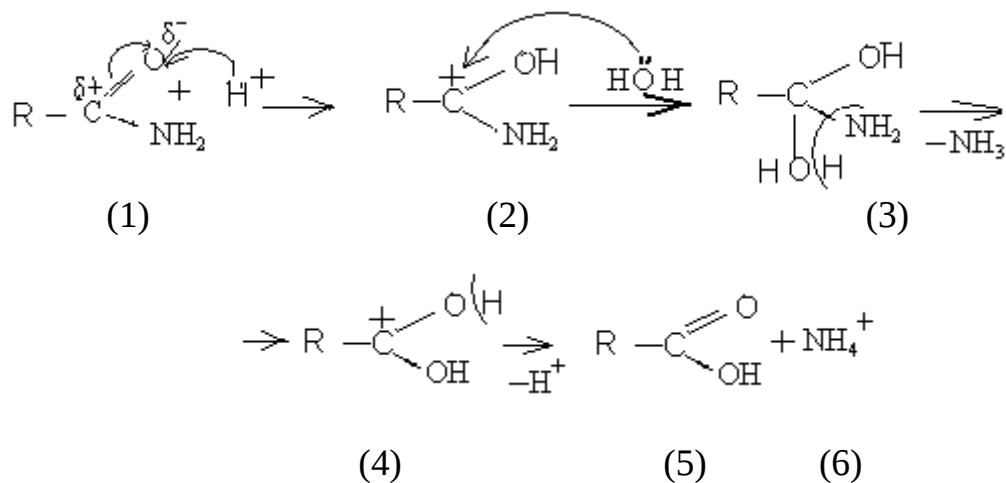


### Хімічні властивості амідів

а) Оснóвні властивості амідів проявляються слабо, оскільки неподілена електронна пара нітрогену іде на супряження і менш доступна протону:

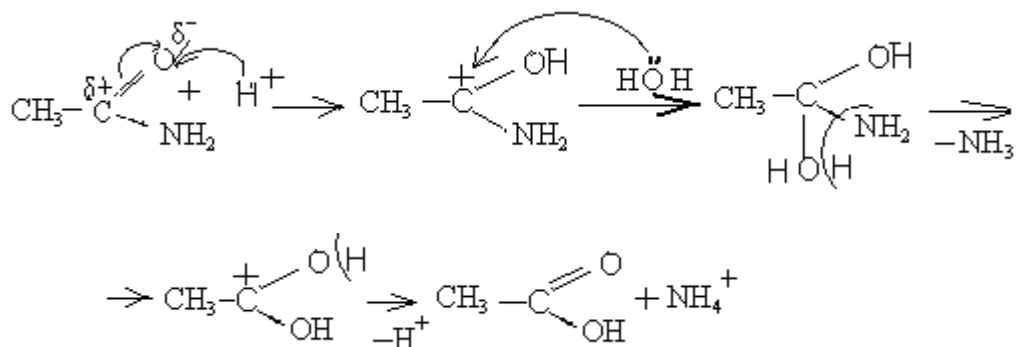


б) Гідроліз в кислому середовищі іде за механізмом нуклеофільного заміщення:

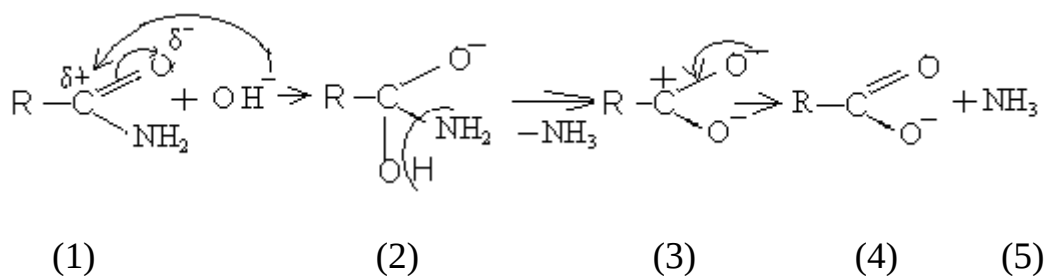


На стадії (1) іде атака протоном як каталізатором на оксиген оксо – групи. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і утворюється карб - катіон (2), який атакується водою як нуклеофілом. Утворюється проміжна частинка (3), від якої відщеплюються одночасно аміно-група та протон води, утворюючи молекулу аміаку. Від карб-катіону (4) відщеплюється протон, і утворюються кінцеві продукти – кислота (5) та іон амонію (6).

Прикладом може бути гідроліз ацетаміду:

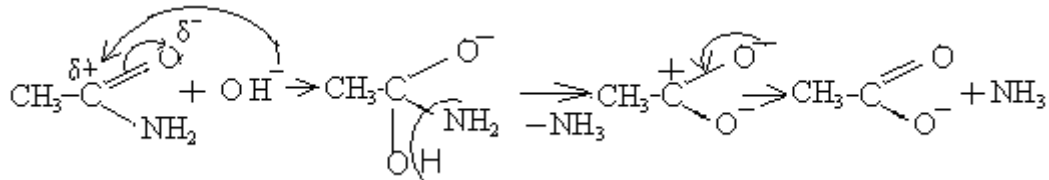


в) Гідроліз в лужному середовищі іде також за механізмом нуклеофільного заміщення.



На стадії (1) іде атака гідроксид – аніоном як нуклеофілом на карбон оксо – групи. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і утворюється аніон (2), від якого відщеплюються одночасно аміно-група та протон, утворюючи молекулу аміаку. У проміжній частинці (3) іде перерозподіл електронної густини, і утворюються кінцеві продукти – карбоксилат-аніон (4) та молекула аміаку (5).

Прикладом може бути гідроліз ацетаміду:



### Біологічне значення амідів

Утворення амідів в організмі людини – це шлях знешкодження аміаку, який є продуктом обміну амінокислот та білків. Аміак негативно діє на центральну нервову систему. Тому він зв'язується із амінокислотами – аспарагіною та глутаміною із утворення амідів. Наприклад:

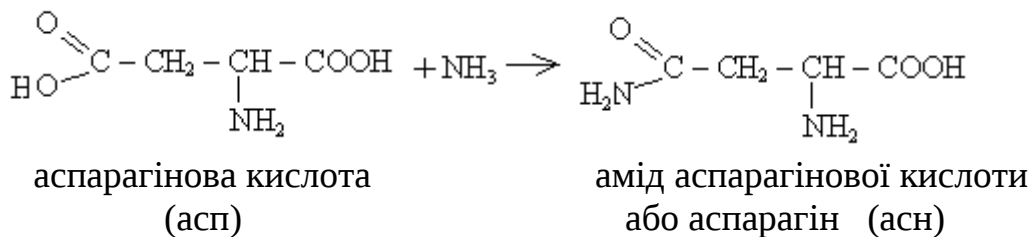
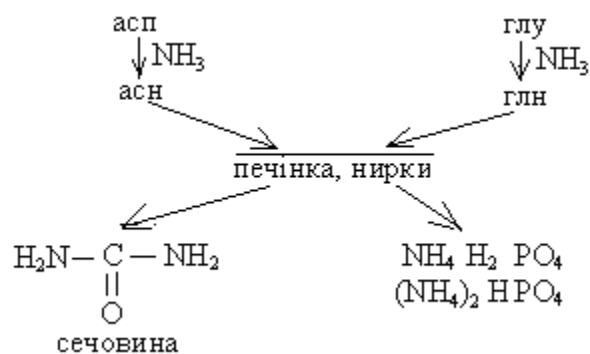
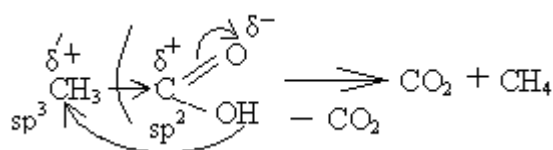


Схема зв'язування та виведення аміаку наступна:



### Декарбоксилювання карбонових кислот

Особливістю карбонових кислот є реакція декрбоксилювання, тобто відщеплення вуглекислого газу. Це можна пояснити так:

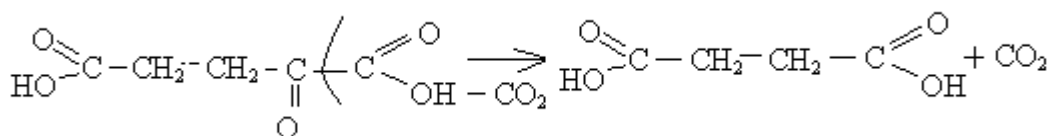


в результаті зсуву електронної густини до атома оксигену на карбоні карбокси-групи виникає частковий позитивний заряд  $\delta^+$ . До цього карбону в

$sp^2$  - гібридизації від радикалу, в якому карбон в  $sp^3$ -гібридизації, зміщується електронна густина, і на карбоні радикалу виникає частковий позитивний заряд  $\delta^+$ . Таким чином поряд стоять два карбони із частковими позитивними зарядами, тому вони відштовхуються один від одного, і відщеплюється вуглекислий газ, а гідроген із карбокси-групи з'єднується із вуглеводневим радикалом, і утворюється алкан.

#### Біологічне значення реакцій декарбоксилування

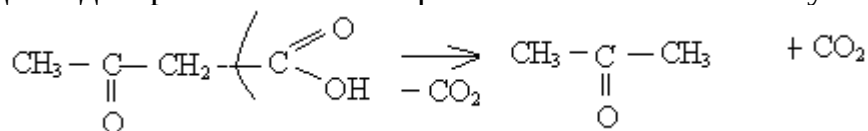
а) В результаті декарбоксилування  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти утворюється сукцинат (янтарна кислота, реакція іде у присутності КоА – SH).



$\alpha$ -кетоглутарова кислота

сукцинат( янтарна кислота)

б) Під час декарбоксилування  $\beta$ -кетомасляної кислоти утворюється ацетон.



$\beta$ -кетомасляна кислота

ацетон

Ацетон,  $\beta$ -кетомасляна кислота та  $\beta$ -оксимасляна кислота складають групу **кетонів тїл**, які виявляються в сечі хворих на цукровий діабет.

Механізми, що були вище розглянуті використовують для пояснення реакційної здатності гетерофункціональних та гетероциклічних біологічно активних сполук, а також властивостей біополімерів.



