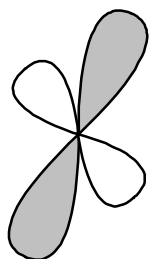


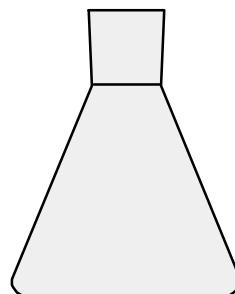
**СМІРНОВА О.В., НЕЧИПОРУК В.М.**

**ОСНОВИ БУДОВИ ТА РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**



**Навчально-методичний  
ПОСІБНИК ІЗ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**

*Рекомендовано  
Центральним методичним кабінетом  
з вищої медичної освіти  
як навчально-методичний посібник  
для студентів вищих медичних  
навчальних закладів III-IV рівнів акредитації*



**Вінниця 2013**

УДК 547 (075.8)

*Гриф надано ЦМК МОЗ України.  
Протокол № 3 від 16. 10. 2012р.*

Рецензенти:

**Ніженковська І.В.**, завідувач кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ імені О.О.Богомольця, професор, доктор медичних наук;

**Стеченко О.В.**, доцент кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ імені О.О.Богомольця, кандидат хімічних наук.

**Смірнова О.В., Нечипорук В.М.**

Основи будови та реакційної здатності біологічно активних сполук.

У посібнику викладено основні поняття органічної хімії та розглянута реакційна здатність біологічно активних низькомолекулярних сполук на основі сучасної теорії будови органічних сполук. Пояснюється механізм перебігу реакцій в живому організмі.

Посібник відповідає програмі «Біоорганічна хімія» для студентів вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації, 5.05.2005р., Київ.

Рекомендований для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

© Смірнова О.В., Нечипорук В.М.  
2012

## ЗМІСТ

<b>Частина 1. Основи будови органічних сполук</b>	6
1.1. Біоорганічна хімія як предмет.....	6
1.2. Основні положення теорії О.М.Бутлерова.....	7
1.3. Класифікація органічних сполук.....	8
1.4. Гомологічні ряди органічних сполук.....	9
1.5. Номенклатура органічних сполук.....	11
1.6. Загальні закономірності перебігу органічних реакцій.....	16
<b>Частина 2. Основи реакційної здатності органічних сполук</b>	21
2.1. Електронна будова атома карбону та його хімічних зв'язків.....	21
2.2. Ізомерія біологічно активних сполук.....	26
2.2.1. Структурна ізомерія.....	27
2.2.2. Просторова будова біологічно активних сполук.....	28
2.3. Супряження та ароматичність біологічно активних сполук.....	41
2.4. Електронні ефекти в біологічно активних сполуках.....	57
2.5. Кислотність та основність біологічно активних сполук.....	61
2.5.1. Кислотність спиртів.....	62
2.5.2. Кислотність фенолів.....	65
2.5.3. Кислотність тіолів.....	69
2.5.4. Основність амінів.....	70
<b>Частина 3. Реакційна здатність вуглеводнів та їх функціональних біологічно активних похідних</b>	80
3.1. Способи розриву хімічних зв'язків.....	80
3.2. Радикальне заміщення в алканах.....	81
3.3. Електрофільне приєднання в алкенах.....	84
3.4. Електрофільне заміщення в аренах.....	89
3.4.1. Електронодонорні та електроноакцепторні замісники в аренах.....	96
3.5. Нуклеофільне заміщення в галогеналканах.....	97
3.6. Нуклеофільне заміщення в спиртах.....	100
3.7. Елімінування в спиртах.....	102
3.8. Нуклеофільне приєднання в альдегідах та кетонах.....	104
3.9. Кислотність карбонових кислот.....	119
3.10. Нуклеофільне заміщення в карбонових кислотах та їх похідних.....	124
3.10.1. Складні ефіри (естери) та тіоефіри.....	124
3.10.2. Галогенангідриди та ангідриди карбонових кислот.....	131
3.10.3. Амідни карбонових кислот.....	137
3.10.4. Декарбоксілювання карбонових кислот.....	142
<b>Частина 4. Окиснення та відновлення органічних сполук</b>	147
4.1. Окиснення алканів.....	147
4.2. Окиснення та відновлення алкенів.....	147
4.3. Окиснення та відновлення аренів.....	148
4.4. Окиснення та відновлення спиртів.....	149

4.5.	Окиснення фенолів.....	152
4.6.	Окиснення тіолів.....	153
4.7.	Окиснення етерів.....	153
4.8.	Окиснення та відновлення альдегідів та кетонів.....	154
4.8.1.	Окиснення альдегідів та кетонів.....	154
4.8.2.	Відновлення альдегідів та кетонів.....	156
	Література.....	159
	Предметний іменний покажчик.....	160

## ПЕРЕДМОВА

Викладання біоорганічної хімії у медичній вищій школі здійснюється без попереднього вивчення курсу органічної хімії. Шкільна підготовка не дає підґрунтя для засвоєння понять біоорганічної хімії. Тому виникла потреба у створенні посібника, в якому в стислій формі були б викладені теоретичні основи будови та реакційної здатності органічних сполук. Цей посібник відповідає Програмі із біоорганічної хімії згідно до вимог Болонського процесу та має професійну спрямованість.

В Посібнику коротко викладаються основні теоретичні поняття, які показують взаємозв'язок електронної та просторової будови із реакційною здатністю біологічно активних сполук. На багатьох прикладах органічних сполук, в тому числі біологічно активних, пояснюються електронна та просторова будова, кислотно-основні властивості, механізми реакцій. Це допомагає зрозуміти перебіг процесів, які відбуваються в організмі людини, їх хімічну основу.

Підкреслюється внесок українських вчених у рішення деяких проблем біоорганічної хімії.

Більшість рівнянь наведені без побічних продуктів.

Для написання Посібника використаний досвід викладання біоорганічної хімії на кафедрі біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Посібник рекомендований студентам медичного, стоматологічного та медико-психологічного факультетів.

Частина 1 написана асистентом кафедри Нечипоруком В.М. Частини 2, 3 та 4 доцентом цієї ж кафедри Смірноюю О.В.

Автори висловлюють подяку професору Луцюку М.Б., старшому викладачу Сулім О.Г. за допомогу у підготовці даного Посібника.

# ЧАСТИНА 1. ОСНОВИ БУДОВИ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

## 1.1. Біоорганічна хімія як предмет

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

Це викликано вимогами створення фундаментальної основи для засвоєння тих дисциплін, які вивчають процеси життєдіяльності на молекулярному рівні. Тобто біоорганічна хімія є підґрунтям для біологічної хімії, молекулярної біології, нормальної та патологічної фізіології, фармакології та ін. Таким чином, призначення біоорганічної хімії – висвітлення фізико-хімічних основ функціонування систем живої клітини.

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

**Біологічно активними** називають сполуки, які утворюються в організмі людини, або потрапляють в живий організм та беруть участь в біохімічних процесах.

### Основні об'єкти вивчення біоорганічної хімії



Біоорганічна хімія виділилася в самостійний розділ у 70-х роках минулого століття на основі хімії природних сполук.

Значний внесок у розвиток біоорганічної хімії зробили М.М. Шемякін, А.Н. Білозерський, Ю.А. Овчинников, Н.К. Кочетков, А.С. Спирин, Л. Полінг, Ф. Сенгер, Д. Ходжкін, Д.Д. Уотсон, Ф. Крик та ін.

Із 1986 р. у Києві працює інститут із біоорганічної хімії, науковці якого вивчають фтор- та фосфор-вмісні амінокислоти, біологічну активність гетероциклів, асиметричний синтез амінокислот та ін.

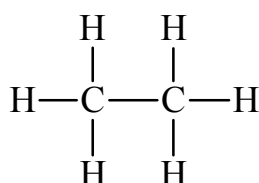
Хоча біоорганічна хімія виникла на межі органічної та біологічної хімії, вона базується на матеріалі класичної органічної хімії, використовуючи її теоретичні уявлення та весь багатий арсенал фізико-хімічних методів дослідження.

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

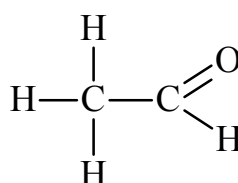
## 1.2. Основні положення теорії О.М. Бутлерова

Основні положення теорії будови органічних сполук О.М.Бутлеров сформулював у 1858-1861р., які були підтверджені подальшим розвитком органічної хімії:

а) атоми розташовані в молекулах не безладно, а сполучені один із одним хімічним зв'язком у певній послідовності згідно із їх валентністю. Порядок зв'язку атомів називається хімічною будовою. Атом карбону в органічних сполуках завжди **чотиривалентний**;

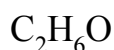


етан



ацетальдегід

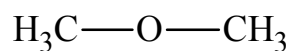
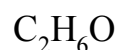
б) властивості речовин залежать не тільки від якісного та кількісного складу, але й від того, в якому порядку атоми з'єднуються між собою в молекулі, тобто від хімічної будови молекули.



етанол

рідина,  $t_{\text{кип}} = 78,3 \text{ }^\circ\text{C}$

реагує із Na



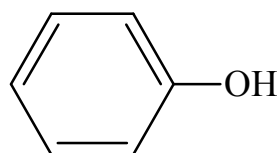
диметиловий етер

газ,  $t_{\text{кип}} = -23,6 \text{ }^\circ\text{C}$

не реагує із Na

в) атоми або групи атомів, які утворюють молекулу, взаємно впливають один на одного, від чого залежить реакційна здатність молекули.

В молекулі фенолу бензенове ядро збільшує кислотні властивості окси-групи, а окси-група збільшує реакційну здатність бензенового ядра в реакціях заміщення.



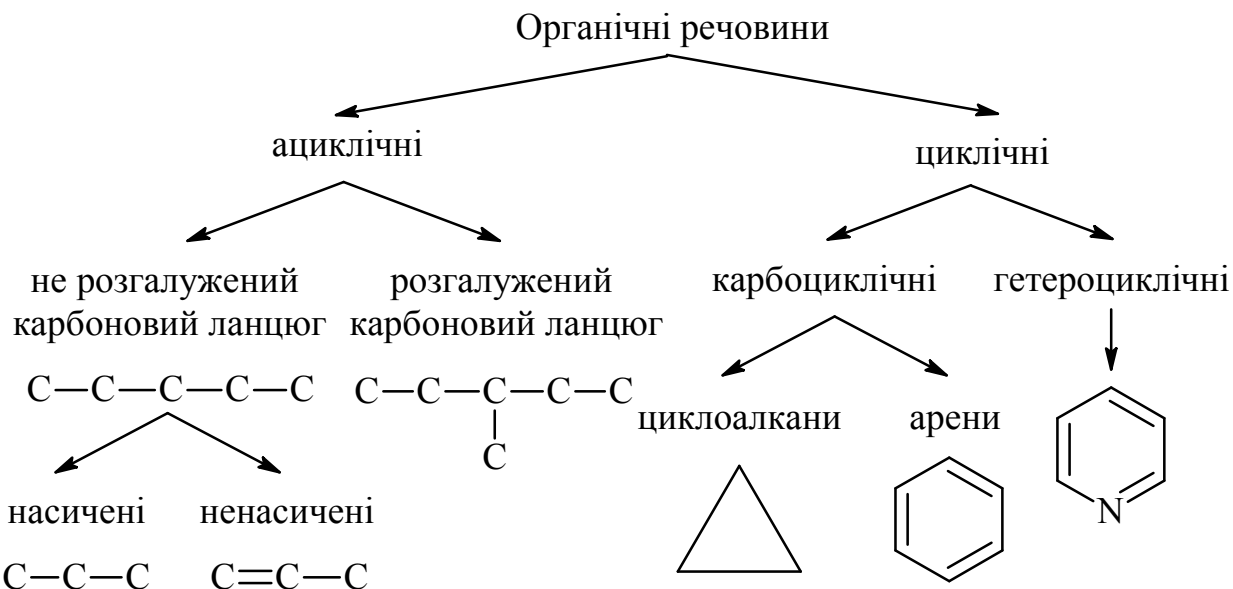
фенол

ОЦТОВА КИСЛОТА    етан  
ОЦТОВА КИСЛОТА

### 1.3. Класифікація органічних сполук

На даний час існує більше 20 млн. органічних сполук. Вивчення будови та властивостей такої великої кількості органічних сполук можливо завдяки системі класифікації. Органічні сполуки класифікують за різними ознаками.

#### 1. За будовою карбонового скелету:



#### 2. За природою функціональних груп:

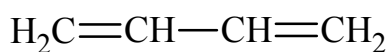
Таблиця 1

#### Класифікація органічних сполук за природою функціональних груп

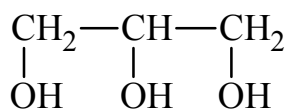
Назва класу речовин	Функціональна група	Загальна формула класу
Галогеналкани	-F, -Cl, -Br, -I	R-Hal.
Спирти, феноли	-OH	R-OH
Тіоспирти, тіофеноли	-SH	R-SH
Етери (прості ефіри)	-OR*	R-O-R*
Альдегіди	$\begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R---C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
Кетони	$\begin{array}{l} > \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{R---C---R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Карбонові кислоти	-COOH	R-COOH
Сульфокислоти	-SO <sub>3</sub> H	R-SO <sub>3</sub> H
Естери (складні ефіри)	-COOR*	R-COOR*
Аміди	$\begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R---C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Аміни	-NH <sub>2</sub>	R-NH <sub>2</sub>
Нітросполуки	-NO <sub>2</sub>	R-NO <sub>2</sub>
Нітрили	-CN	R-CN



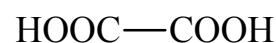
3. **Поліфункціональні органічні сполуки** (містять декілька однакових функціональних груп або структурних фрагментів):



бутадієн

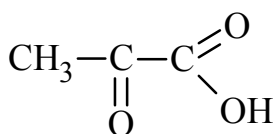


гліцерол

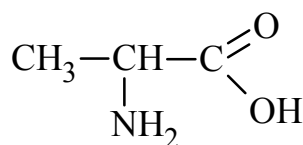


щавлева кислота

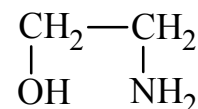
4. **Гетерофункціональні органічні сполуки** (містять різні функціональні групи):



піровиноградана  
кислота (ПВК)



аланін



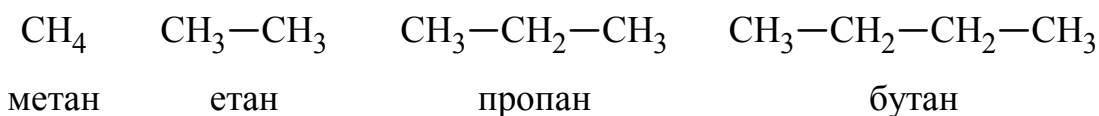
коламін

Хімічні властивості органічних сполук обумовлені тими функціональними групами, що входять до їх складу.

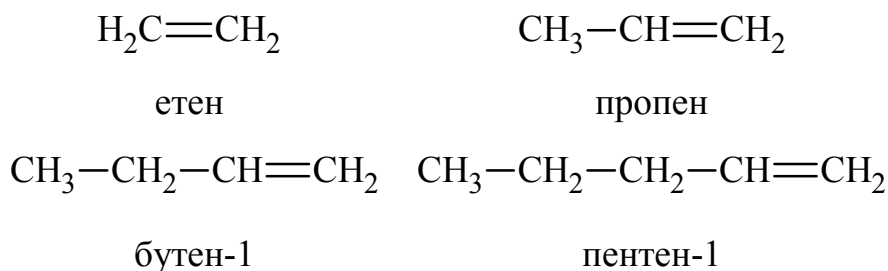
#### 1.4. Гомологічні ряди органічних сполук

**Гомологічний ряд** – це послідовність сполук, які мають однотипну структуру та схожі властивості, кожний наступний член якої відрізняється від попереднього на гомологічну різницю  $-\text{CH}_2$ . Сполуки кожного класу розміщують в гомологічний ряд, який має загальну формулу.

1. Гомологічний ряд **алканів** –  $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ :



2. Гомологічний ряд **алкенів** –  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ :





## 1.5. Номенклатура органічних сполук

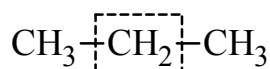
**Номенклатура** – це система правил, які дозволяють дати сполуці однозначну назву.

### I. Тривіальна номенклатура.

Назви речовин за цією номенклатурою склалися історично, випадково, вони не відображають будови речовини, а можуть вказувати на її походження (лактоза – молочний цукор), особливі властивості (гліцерол – солодкий на смак) та ін.

### II. Раціональна номенклатура.

Розглядає сполуки як похідні першого члена гомологічного ряду, до якого входить сполука. Наприклад, алкани розглядають як похідні метану.



диметилметан

Зараз ця номенклатура виходить із вжитку, так як не дозволяє дати назву речовинам із складною структурою.

### III. Міжнародна номенклатура (IUPAC – Міжнародна спілка теоретичної та прикладної хімії). Була прийнята у 1957р.

#### **Правила побудови назви за міжнародною номенклатурою (замісничовою):**

1. Визначають **первинну (основну) структуру** – це структурний фрагмент молекули, що лежить в основі її назви. Для ациклічних сполук це найдовший карбоновий ланцюг, що містить найбільшу кількість кратних зв'язків, замісників, а для циклічних – цикл.
2. **Нумерують головний ланцюг**, починаючи зі старшої функціональної групи, і називають його.
3. **Визначають номери атомів карбону**, біля яких стоять замісники (радикали, функціональні групи).
4. **Називають замісники за алфавітом**: функціональні групи (табл. 2) та радикали (табл. 3).

## Функціональні групи

Зменшення старшинства ↓	Функціональна група	Назва у префіксі	Назва у закінченні
	$\begin{array}{c} \text{—C=O} \\ \quad \diagdown \\ \quad \text{OH} \end{array}$	карбоксі-	-ова кислота
	$\begin{array}{c} \text{—C=O} \\ \quad \diagdown \\ \quad \text{H} \end{array}$	-аль	-аль
	$\begin{array}{c} >\text{C=O} \end{array}$	-оксо	-он
	-OH	-окси (гідрокси)	-ол
	-SH	меркапто-	-тіол
	-NH <sub>2</sub>	аміно-	-амін
	-NO <sub>2</sub>	нітро-	—
	-SO <sub>3</sub> H	сульфо-	—
	галогени	хлор, бром, йод	—

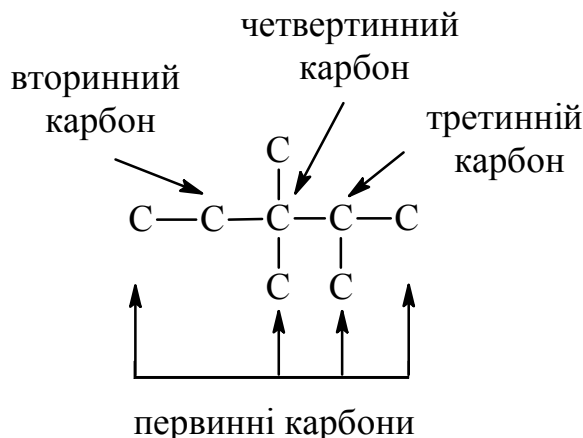
Таблиця 3

## Радикали

Органічна сполука	Назва сполуки	Радикал	Назва радикалу
CH <sub>4</sub>	метан	H <sub>3</sub> C—	метил
CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	етан	H <sub>3</sub> C—CH <sub>2</sub> —	етил
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	пропан	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> —  CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub> 	пропіл;  ізопропіл (вторинний пропіл)
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	бутан	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> — H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub> 	бутил (н-бутил)  вторбутил
CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	ізобутан	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> —   CH <sub>3</sub>  CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	ізобутил  третбутил
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	бензен	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	феніл
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	толуен	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> —	бензил

$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	етен	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	вініл	
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$	пропен	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	алліл	
$\text{CH}_3\text{OH}$	метанол	$\text{CH}_3\text{O}-$	метокси	алкоксис
$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{OH}$	етанол	$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}-$	етокси	
	форміатна кислота (мурашина)		форміл	ацили
	ацетатна кислота (оцтова)		ацетил	
	Циклогексан		циклогексил	

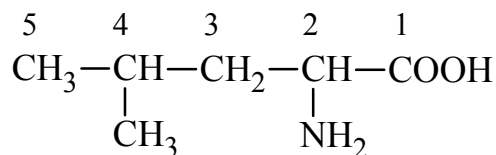
Починаючи із пропану існує декілька радикалів для кожного алкану, так як в них атоми карбону нерівноцінні:



### 5. Закінчення в сполучі обумовлює старша функціональна група.

Наведемо приклади назв органічних сполук за міжнародною (замісничовою) номенклатурою:

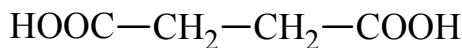
а) амінокислота лейцин (структурна одиниця пептидів та білків) має будову:



- нумерують найдовший карбоновий ланцюг зі старшою функціональною групою; карбон карбоксигрупи завжди нумерують №1;
- називають головний карбоновий ланцюг – **пентан**,
- закінчення в назві за старшою функціональною групою – **ова**,
- вказують номери карбонів, де стоять замісники, та їх назви за алфавітом (номер карбону та назва замісника розділяються дефісом) – **2-аміно**; **4-ме-тил**;

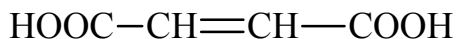
▪ записують назву сполуки: **2-аміно-4-метилпентанова кислота**.

б) якщо сполука має дві старші функціональні групи, то вживають префікс **ді-** перед закінченням. Наприклад, хімічна назва янтарної кислоти (проміжна сполука в циклі Кребса):



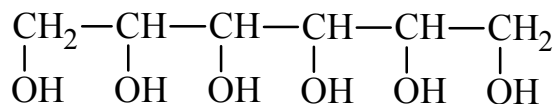
бутандіова кислота

в) якщо сполука ненасичена, то в назві головного ланцюга вживають закінчення **-ен**. Наприклад, хімічна назва **фумарової кислоти** (проміжна сполука в циклі Кребса):



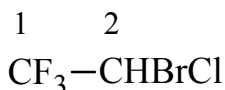
бутендіова кислота

г) якщо замісником є одна й та сама функціональна група, що стоїть біля всіх атомів карбону, то номер атомів карбону не вказують. Наприклад, хімічна назва **сорбіту** (замінник цукру для хворих на цукровий діабет):



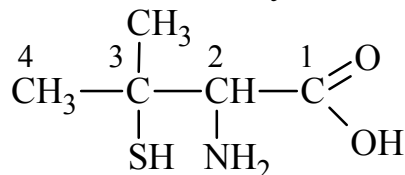
гексангексаол

д) якщо біля одного атома карбону стоять однакові замісники, то вказують двічі номер атома карбону та загальне число замісників. Наприклад, хімічна назва **фторотану** (для інгаляційного наркозу):



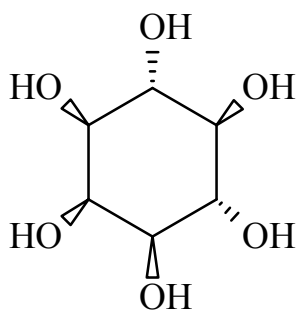
2-бром-1,1,1-трифлуор-2-хлоретан

е) якщо біля одного атома карбону стоять різні замісники, то їх називають за алфавітом, і біля кожного замісника вказують номер атома карбону. Наприклад, хімічна назва **пеніциламіну** (антидот для зв'язування важких металів):



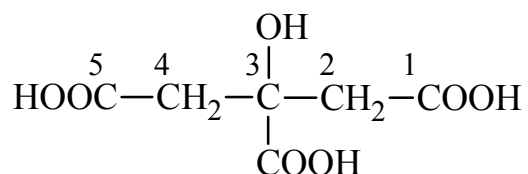
2-аміно-3-меркапто-3-метилбутанова кислота

ж) якщо сполука містить цикл, то в основі лежить назва циклу. Наприклад, хімічна назва **інозиту** (структурний компонент ліпідів):

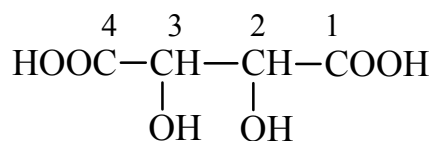


циклогексангексаол

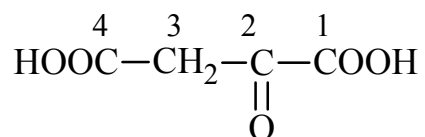
Наведемо номенклатуру деяких сполук, що містять різні структурні фрагменти та функціональні групи:



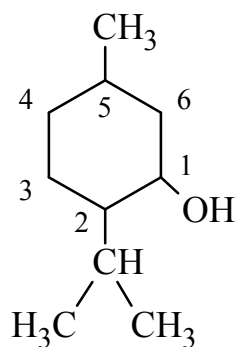
3-карбокси-3-оксипентандіова кислота  
(лимонна, проміжна сполука в циклі Кребса)



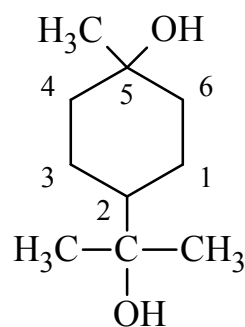
2,3-діоксибутандіова кислота  
(винна, в складі реактиву Фелінга)



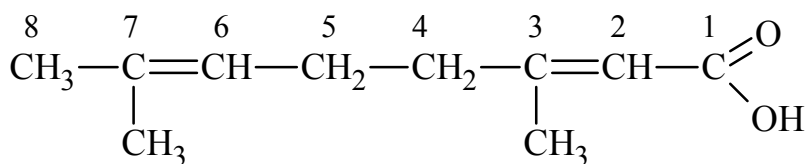
2-оксобутандіова кислота  
(щавлевоцтова кислота, проміжна  
сполука в циклі Кребса)



2-ізопропіл-5-метилциклогексанол-1  
(ментол, антисептичний,  
болезаспокійливий засіб)



2-ізопропанол-5-метил-5-оксициклогексан  
(терпінгідрат, відхаркуючий засіб)



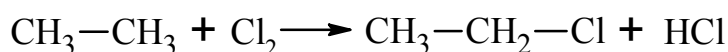
3,7-диметил-2,6-дієноктаналь або  
3,7-диметилоктадієналь-2,6  
(цитраль, знижує артеріальний тиск)

## 1.6. Загальні закономірності перебігу органічних реакцій

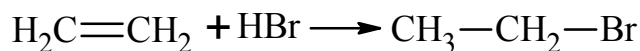
В органічній хімії в реакцію вступають **субстрат** – це молекули великого розміру і складної будови та **реагент** – це частинки меншого розміру і менш складної будови. Субстрат атакується реагентом.

1. За напрямом органічні реакції поділяються:

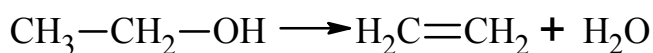
а) реакції **заміщення** (substitution):



б) реакції **приєднання** (addition):

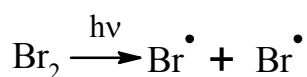


в) реакції **елімінування** (elimination):

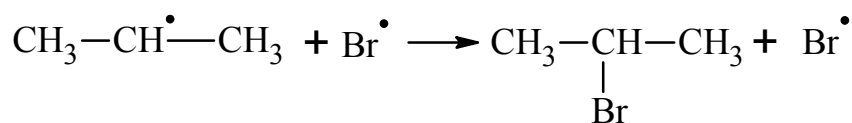
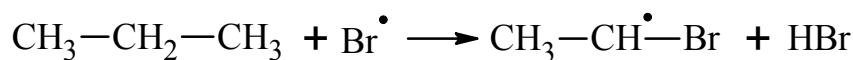


2. За природою реагента органічні реакції поділяються:

а) **вільнорадикальні реакції** (або гомолітичні), в яких реагентом виступають вільні радикали, Наприклад, вільнорадикальне заміщення в алканах:

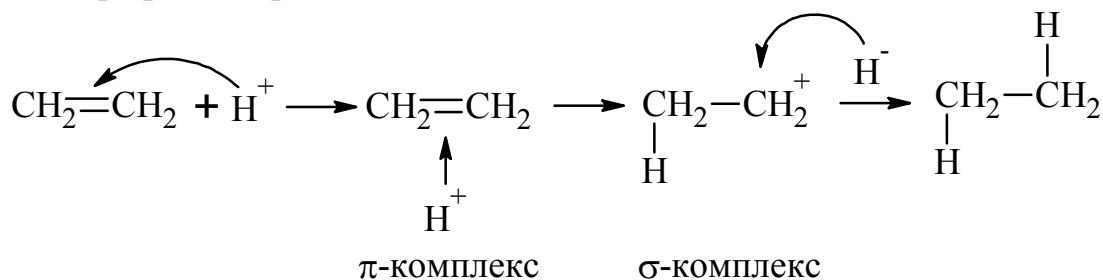






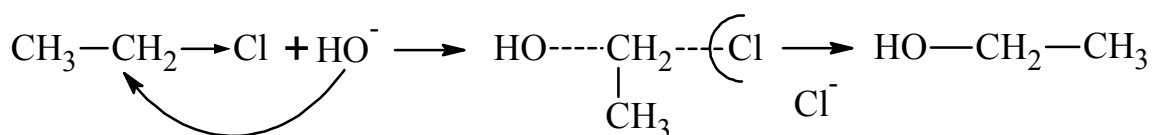
Вільним радикалом є частинка  $\text{Br}^\bullet$ .

б) **електрофільні** (або гетеролітичні або іонні) де реагентом є електрофіль. Наприклад, електрофільне приєднання в алкенах:



Електрофілом є частинка  $\text{H}^+$ .

в) **нуклеофільні** (або гетеролітичні або іонні) де реагентом є нуклеофіль. Наприклад, нуклеофільне заміщення в спиртах:



Нуклеофілом є група  $\text{OH}^-$ .

3. За природою групи, яка вводиться в молекулу або відщеплюється:

- а) **гідрування** – приєднання гідрогену;
- б) **гідратація** – приєднання води;
- в) **галогенування** – приєднання галогенів;
- г) **гідрогалогенування** – приєднання гідрогалогенів;
- д) **алкілування** – введення алкілів (радикалів);
- е) **ацилювання** – введення ацилу (залишку кислоти без оксигрупи);
- є) **дегідрування** – відщеплення гідрогену;
- і) **дегідратація** – відщеплення води;
- к) **дегалогенування** – відщеплення галогенів;
- л) **дегідрогалогенування** – відщеплення гідрогалогенів.

## Питання для самоконтролю

1. Що вивчає біоорганічна хімія?
2. Сформулюйте основні положення теорії О.М. Бутлерова.
4. Як класифікуються органічні сполуки за будовою карбонового скелету?
5. За якими ознаками класифікуються ациклічні сполуки?
6. За якими ознаками класифікуються циклічні сполуки?
7. Як класифікуються органічні сполуки за природою функціональних груп?
8. Що таке поліфункціональні сполуки?
9. Що таке гетерофункціональні сполуки?
10. Що таке гомологічний ряд органічних сполук?
11. Що таке реакції заміщення, приєднання, елімінування?
12. Що таке реакції вільнорадикальні, електрофільні, нуклеофільні?
13. Що таке реакції гідрування та гідратації?
14. Що таке реакції галогенування та гідрогалогенування?
15. Що таке реакції дегідрування та дегідратації?

## Практичні завдання

1. Наведіть приклад взаємного впливу атомів в молекулі.
2. Наведіть приклади сполук із однаковим якісним та кількісним складом, але із різною будовою.
3. Наведіть приклади спиртів та фенолів.
4. Наведіть приклади етерів та естерів.
5. Наведіть приклади амінів та амідів.
6. Напишіть гомологічний ряд алканів, алкенів, аренів (п'ять представників).
7. Назвіть за номенклатурою ІЮПАК амінокислоту цистеїн; гліцерол; ян-тарну кислоту.
8. Напишіть формули сполук: 2-оксобутандіова кислота; 2-аміно-4-метил-пентанова кислота; 1,1,2-трихлоретен; гексангексаол.

## Приклади тестів відкритого типу

1. До якого класу належить сполука, яка містить групу  $-\text{COOH}$ :
  - а) спирти;
  - б) кислоти;
  - в) феноли;
  - г) естери.
2. Амінокислота аланін  $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$  за номенклатурою ІЮПАК називається:
  - а) 2-амінопропанова кислота;
  - б) 2-амінопропіонова кислота;
  - в) 2-аміноізопропанова кислота;
  - г) метиламінопропанова кислота.
3. Приєднання водню до ненасичених органічних сполук називається реакцією:



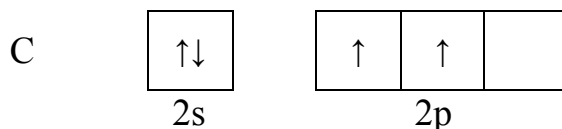
- а) це послідовність сполук, які мають однакову структуру;
- б) сполуки, що мають схожі властивості;
- в) це послідовність сполук, які мають однотипну структуру;
- г) кожна сполука відрізняється від попередньої на гомологічну різницю  $-\text{CH}_2$ ;
- д) вони мають загальну формулу;
- е) це послідовність алканів, спиртів, альдегідів, кислот.

## ЧАСТИНА 2. ОСНОВИ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

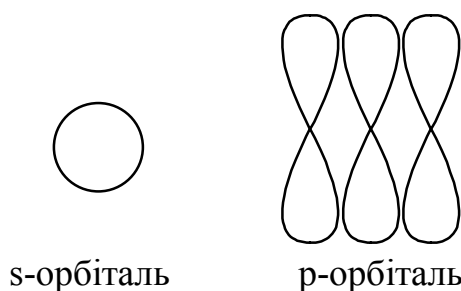
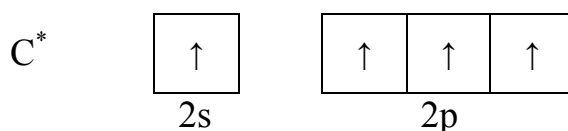
### 2.1. Електронна будова атома карбону та його хімічних зв'язків

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

Електронно-графічну формулу атома карбону в незбудженому стані можна записати так:



Маючи два неспарених електрони атом карбону може утворити два валентні зв'язки. Проте в органічних сполуках атом карбону згідно із теорією Бутлерова завжди чотиривалентний, тобто він перебуває у збудженому стані, і його електронно-графічну формулу в цьому випадку записують так:



#### Форми орбіталей

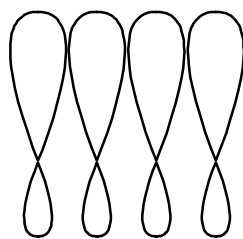
Такий атом карбону утворює чотири валентні зв'язки, які нерівноцінні, оскільки s- і p-орбіталі мають різну енергію та форму.

Але в молекулах алканів всі зв'язки рівноцінні, що досягається завдяки гібридизації.

**Гібридизація – це вирівнювання орбіталей за енергією та формою.**

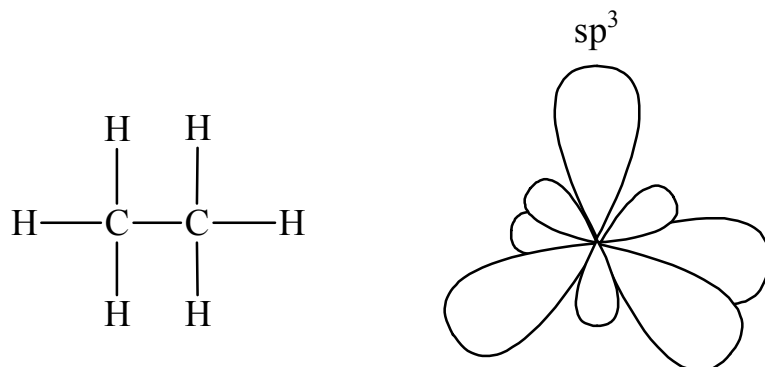
Залежно від умов, за яких іде утворення хімічних зв'язків атом карбону перебуває в стані різної гібридизації.

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

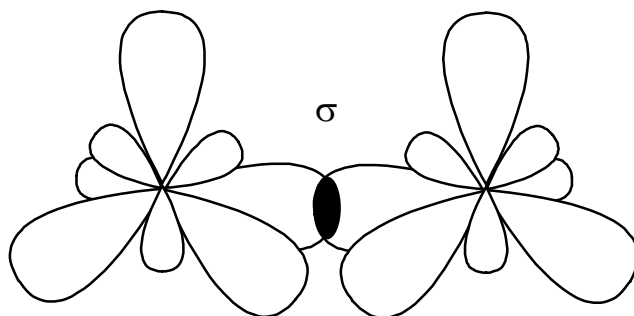


$sp^3$ -орбіталі

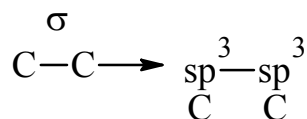
Такий атом карбону віддає на утворення хімічних зв'язків чотири рівноцінні  $sp^3$ -гібридні орбіталі. В стані  $sp^3$ -гібридизації карбон перебуває в алканах.



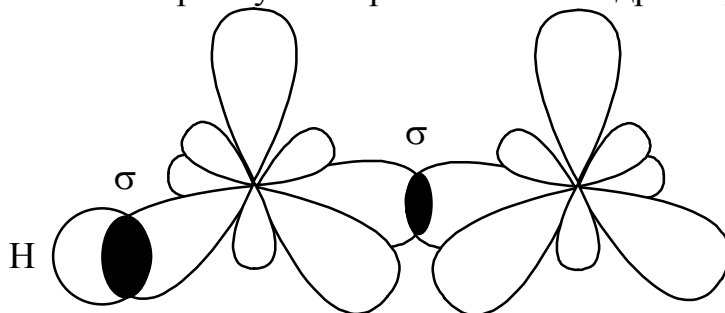
Якщо  $sp^3$ -гібридний атом карбону утворює хімічний зв'язок із іншим  $sp^3$ -гібридним атомом карбону, то відбувається перекривання цих гібридних орбіталей, і утворюється  $\sigma$ -зв'язок:



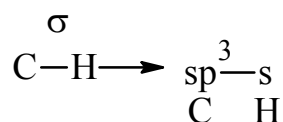
Схематично це можна записати так:



Зв'язок C-H в алканах – це  $\sigma$ -зв'язок і утворюється в результаті перекривання  $sp^3$ -гібридної орбіталі атома карбону та s-орбіталі атома гідрогену.

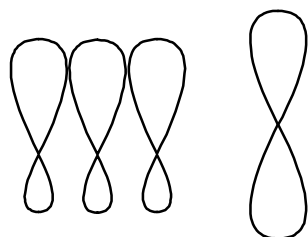


Схематично це можна записати так:



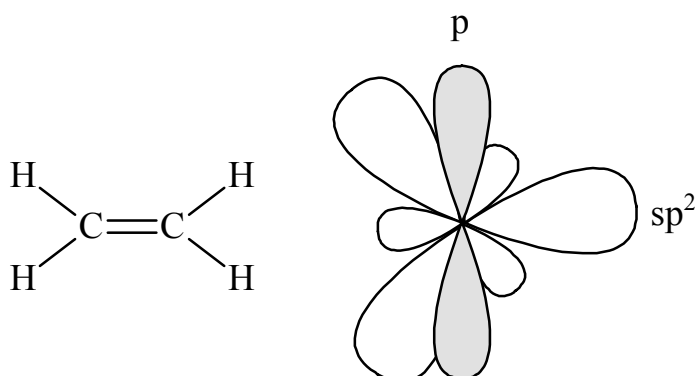
$\text{sp}^3$ -Гібридні орбіталі орієнтовані під кутом  $109^\circ 28'$  і обумовлюють розміщення молекули в просторі.

2. За інших умов утворення хімічного зв'язку гібридизуються одна s-орбіталь та дві p-орбіталі, в результаті утворюються три  **$\text{sp}^2$ -гібридні** орбіталі і залишається одна вільна p-орбіталь. В цьому випадку кажуть, що атом карбону перебуває в стані  $\text{sp}^2$ -гібридизації.

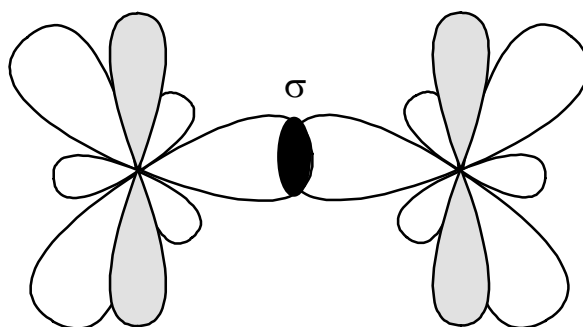


$\text{sp}^2$ -орбіталі p-орбіталь

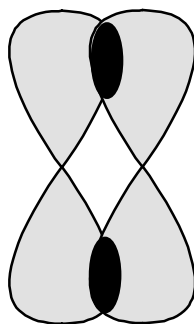
В стані  $\text{sp}^2$ -гібридизації атом карбону перебуває в алкенах:



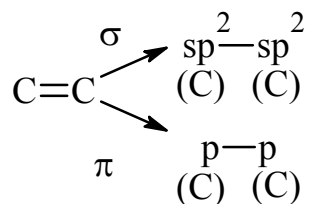
Подвійний зв'язок між атомами карбону в алкенах складається із  $\sigma$ -зв'язку та  $\pi$ -зв'язку.  $\sigma$ -Зв'язок утворюється в результаті перекривання  $\text{sp}^2$ -гібридних орбіталей,



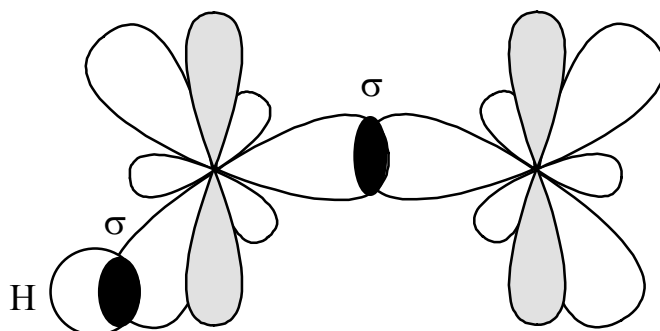
а  $\pi$ -зв'язок утворюється в результаті перекривання вільних p-орбіталей.



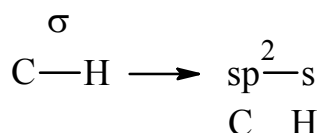
Схематично це можна записати так:



Зв'язок C-H в алкенах – це  $\sigma$ -зв'язок, який утворюється в результаті перекривання  $\text{sp}^2$ -гібридної орбіталі карбону та s-орбіталі атома гідрогену.

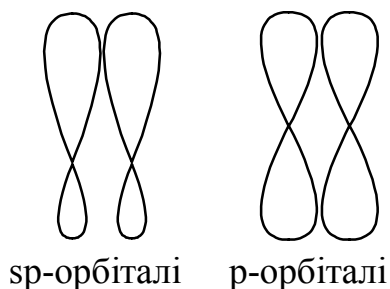


Схематично це можна записати так:



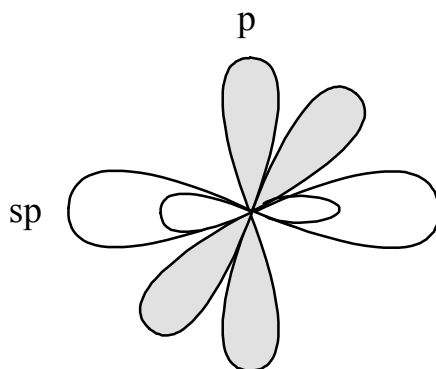
$\text{sp}^2$ -Гібридні орбіталі орієнтовані під кутом  $120^\circ$ , тобто молекула розташована в площині.

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

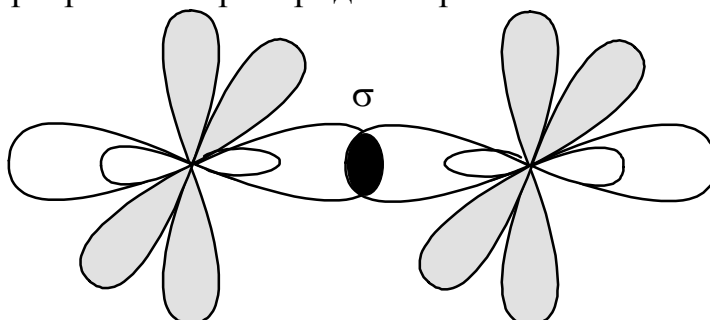




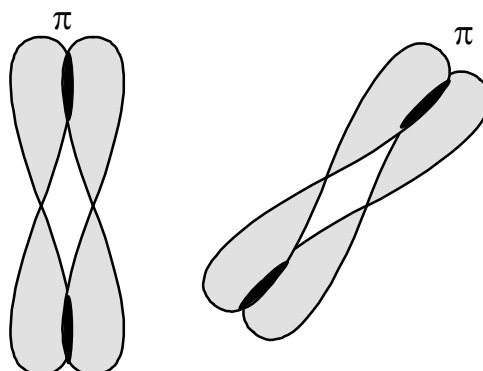
У стані  $sp$ -гібридизації атом карбону перебуває в алкінах  $\text{HC}\equiv\text{CH}$ .



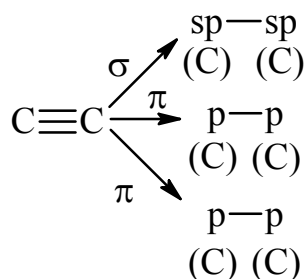
В алкінах між атомами карбону – потрійний зв'язок. Один із них  $\sigma$ -зв'язок утворюється в результаті перекривання  $sp$ -гібридних орбіталей.



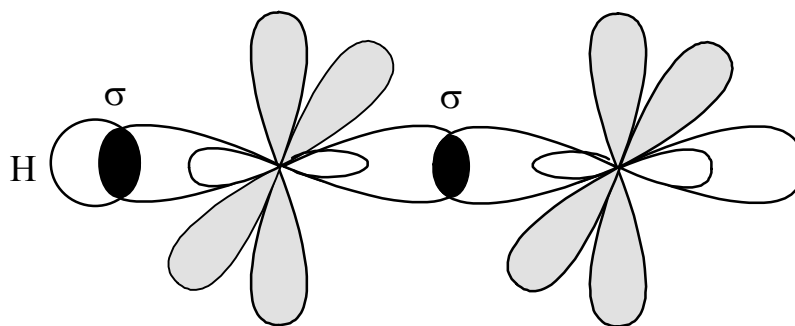
Решта два це  $\pi$ -зв'язки, які утворюються в результаті перекривання вільних  $p$ -орбіталей.



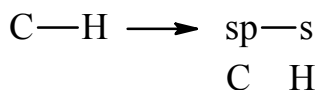
Схематично це можна записати так:



Зв'язок  $\text{C}-\text{H}$  в алкінах – це  $\sigma$ -зв'язок, який утворюється в результаті перекривання  $sp$ -гібридної орбіталі атома карбону та  $s$ -орбіталі атома гідрогену.

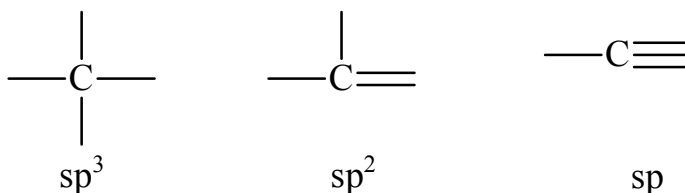


Схематично це можна записати так:



$sp$ -Гібридні орбіталі орієнтовані під кутом  $180^\circ$ , тобто молекула має лінійну конфігурацію.

Таким чином, якщо атом карбону утворює чотири простих  $\sigma$ -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.

## 2.2. Ізомерія біологічно активних сполук

Інша причина численності та різноманітності органічних сполук – ізомерія.

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

Сполуки, які мають однаковий якісний та кількісний склад, але різні властивості внаслідок різної будови, називаються **ізомерами**.

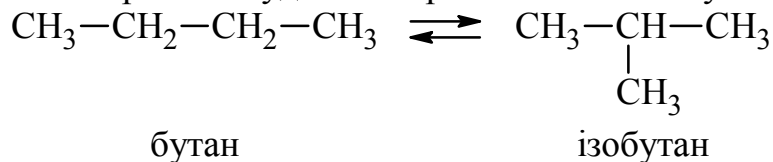
Для біоорганічної та біологічної хімії ізомерія є причиною різної біологічної активності. Тобто, тільки певні ізомери, або навіть один ізомер, проявляє максимальну біологічну активність, яка може зникати в процесі ізомеризації, що спричиняє порушення біохімічних процесів.

Існують два принципово різних види ізомерії: **структурна та просторова**.

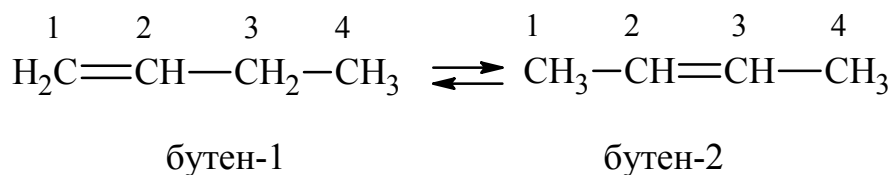
### 2.2.1. Структурна ізомерія

Структурна ізомерія або ізомерія будови або ізомерія в площині. Вона обумовлена різними факторами.

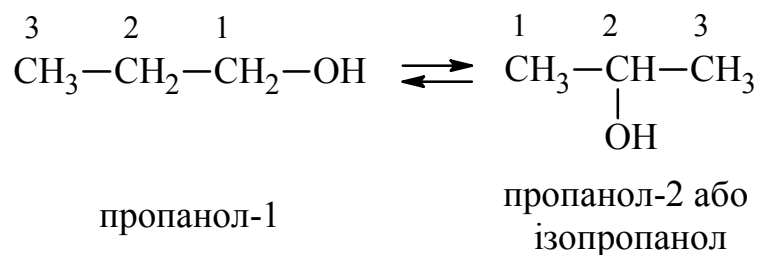
1. **Ізомерія карбонового скелету** обумовлена різним порядком зв'язків атомів карбону між собою тобто різною будовою карбонового скелету:



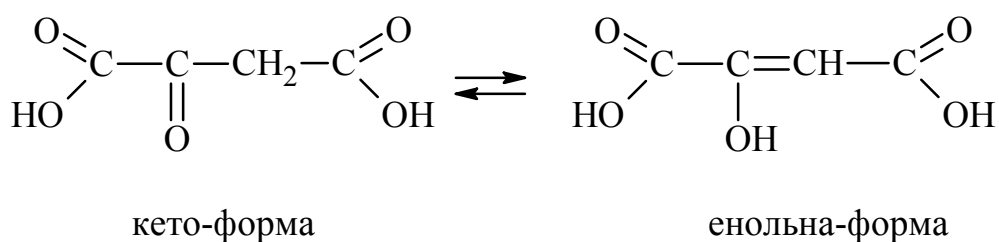
2. **Ізомерія розташування кратного зв'язку:**



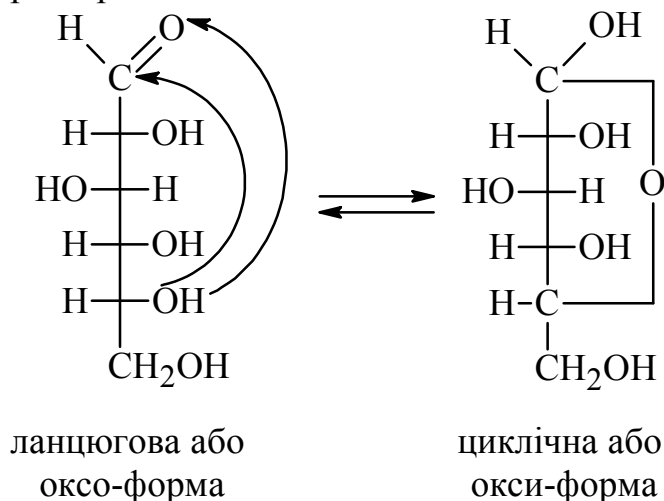
3. **Ізомерія розташування функціональної групи:**



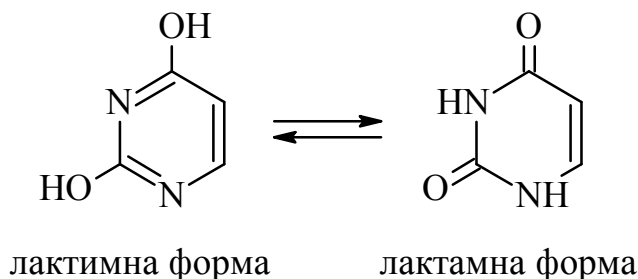
4. **Таутомерія** – це вид ізомерії, який обумовлений міграцією атома гідрогену між іншими атомами всередині однієї молекули. Наприклад, для щавлевооцтової кислоти характерна **кето-енольна таутомерія**:



Для глюкози характерна **цикло-ланцюгова** або **окси-оксо таутомерія**:



Для азотистих основ характерна **лактим-лактамна таутомерія**. Наприклад, таутомери урацилу можна записати так:



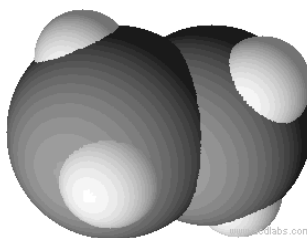
### 2.2.2. Просторова будова біологічно активних сполук

Просторова ізомерія пояснює причини різного розміщення молекул в просторі. Засновниками просторової ізомерії є російський вчений О.М. Бутлеров, французький вчений Л. Пастер, голандський вчений Вант-Гофф (Нобелівська премія №1 за колігативні властивості розчинів).

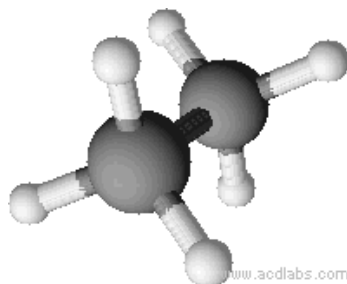
Просторове розташування молекул називається **конфігурацією**.

Для просторового зображення молекул використовують:

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

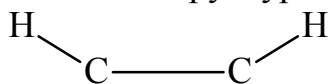


б) кульо-стрижневі моделі, в яких атоми показують у вигляді сфер, які сполучені стрижнями – зв'язками:

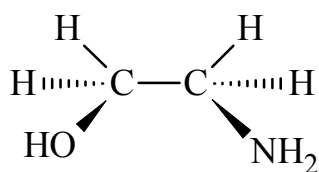


На площині просторове розташування молекул записують за допомогою **стереохімічних** формул або **конфігурацій**.

Наприклад, щоб написати конфігурацію молекули **коламіну**  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  (утворюється в організмі людини в результаті декарбоксілювання амінокислоти серин), необхідно скласти кульо-стрижневу модель молекули і подивитися на неї так, щоб бачити два атоми карбону та зв'язок між ними, два атоми гідрогену, які направлені вгору і лежать в одній площині із атомами карбону. Зв'язки між ними записуємо як завжди в структурній формулі, тобто однією лінією:

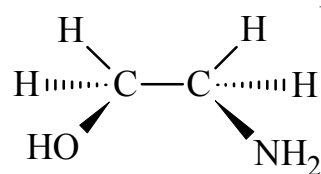
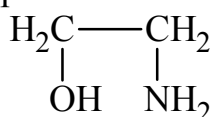
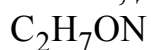


Два інші атома гідрогену направлені в просторі від спостерігача, їх записуємо на зв'язок  $\cdots\cdots\cdots$ . Функціональні групи  $\text{HO}-$  та  $-\text{NH}_2$  направлені в просторі до спостерігача, їх записуємо на зв'язок  $\blacktriangleright$ .



конфігурація

Таким чином, для характеристики коламіну можна написати такі формули:

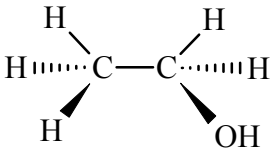
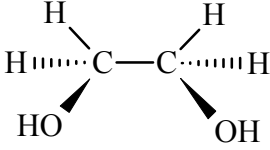
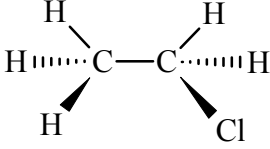
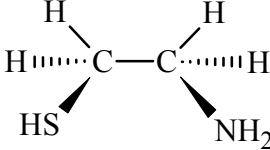
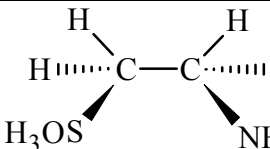


молекулярна формула      структурна формула

конфігурація

Характеристика будови деяких біологічно активних сполук подано в табл. 4.

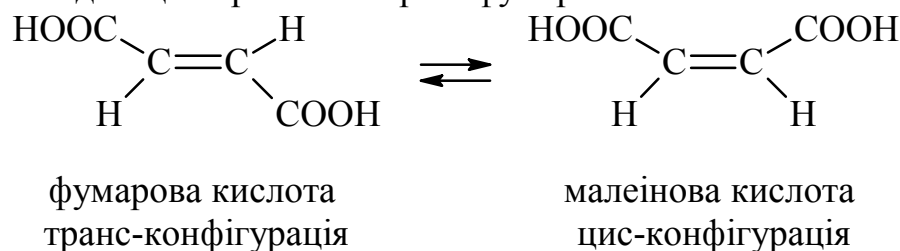
## Будова біологічно активних сполук

Біологічно активна речовина	Молекуляр-на формула	Структурна формула	Конфігурація
<b>Етанол</b> – антисептичний засіб; токсично діє на організм людини	$C_2H_6O$	$H_3C-CH_2-OH$	
<b>Етиленгліколь</b> – антифриз; токсично діє на організм людини	$C_2H_6O_2$	$OH-CH_2-CH_2-OH$	
<b>Хлоретан</b> – анестезуючий засіб	$C_2H_5Cl$	$CH_3-CH_2-Cl$	
<b>Меркаптоетиламін</b> – радіозахисний засіб	$C_2H_7SN$	$HS-CH_2-CH_2-NH_2$	
<b>Таурин</b> – проміжна сполука в процесі синтезу жовчних кислот	$C_2H_7O_3SN$	$HO_3S-CH_2-CH_2-NH_2$	

## Види просторової ізомерії

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

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

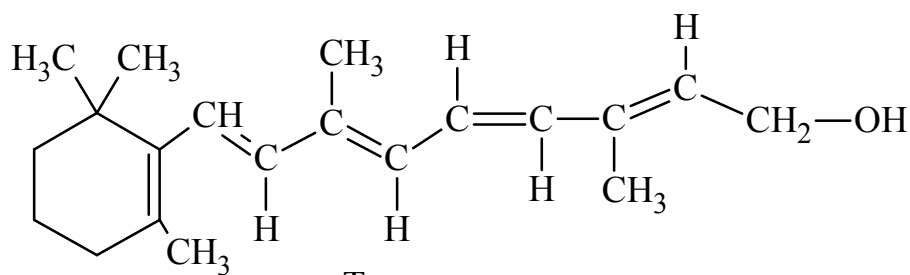


Ізомеризація проходить із розривом зв'язків.

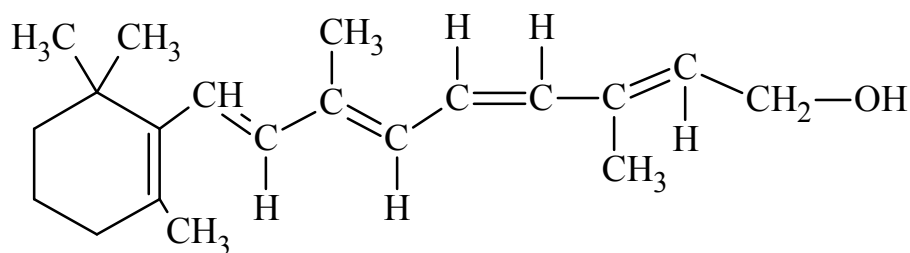
**Біологічне значення цис- транс- ізомерії:**

**Фумарова кислота** утворюється в нормі в організмі людини в циклі Кребса. Внаслідок порушення обміну речовин може відбутися ізомеризація фумарової кислоти у **малеїнову**, що викликає захворювання шкіри – **псоріаз**.

**Ретинол** (вітамін А) має **транс-** конфігурацію. В організмі людини він ізомеризується і набуває цис- конфігурації.



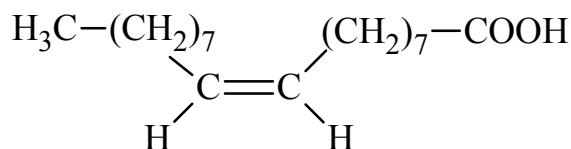
Транс-ретинол



Цис-ретинол

**Цис-ретинол** окиснюється в **цис-ретиналь** і саме **цис-ретиналь** бере участь в процесі зору.

Вищі ненасичені жирні кислоти в складі ліпідів мають **цис-конфігурацію**. Наприклад:

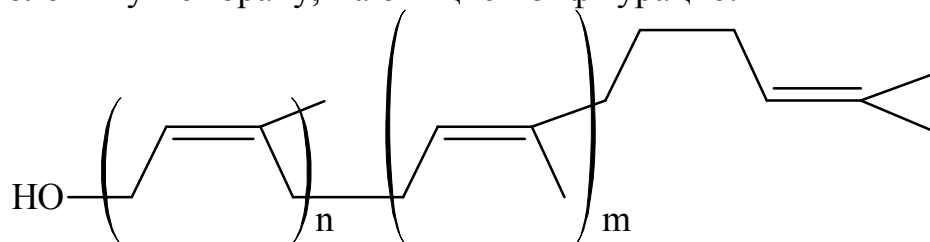


олеїнова кислота

Це обумовлює їх скорочений та зігнутий вигляд, що має значення для підтримки структури клітинної мембрани.

Ненасичені кислоти із **транс-конфігурацією** входять до складу **трансгенних жирів**. Вони утворюються під час гідрогенізації рідких жирів і є складовою частиною маргарину. Трансгенні жири підвищують ризик розвитку атеросклерозу, хронічних запальних процесів, ожиріння.

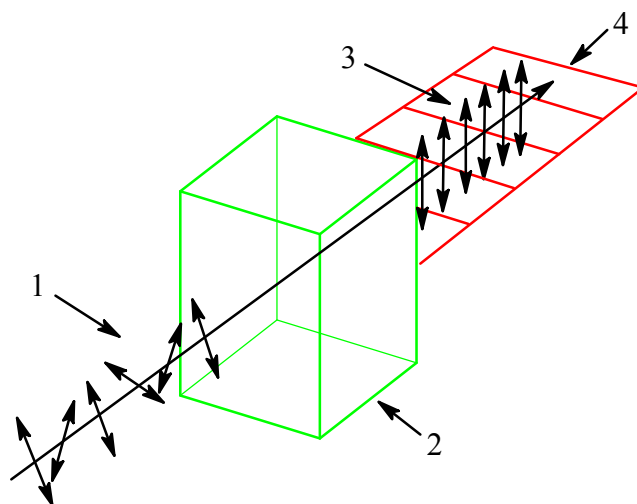
Природні сполуки поліпреноли, які транспортують вуглеводи в організмі людини через біологічну мембрану, мають **цис-конфігурацію**.



поліпреноли ( $n=3-7; m=2,3$ )

2. **Енантіомерія** – вид ізомерії, який обумовлений здатністю речовин обертати площину поляризації.

Площина поляризації (4) розташована перпендикулярно площині поляризованого променя (мал. 1). Поляризований промінь утворюється під час пропускання звичайного світлового променя (1) через призму ісландського шпату (2). В результаті цього електромагнітні коливання в поляризованому промені відбуваються в одній площині (3).



Мал.1 Поляризація променя.

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

**Здатність деяких речовин обертати 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. Найасиметричнішим тілом є рука людини. Рука з грецької – **хірос**. Звідси терміни – хірургія, хіромантія та термін в органічній хімії – хіральність.

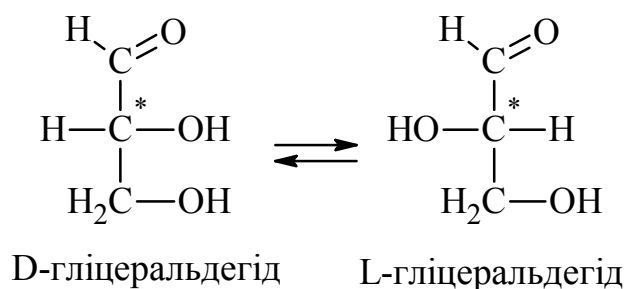
**Хіральність** – це здатність речовини існувати у вигляді двох дзеркально однакових ізомерних форм, зображення яких не можуть бути суміщені в одній площині.

Тобто хіральність передбачає парність існування.

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

Прикладом хіральної молекули може бути гліцеральдегід:



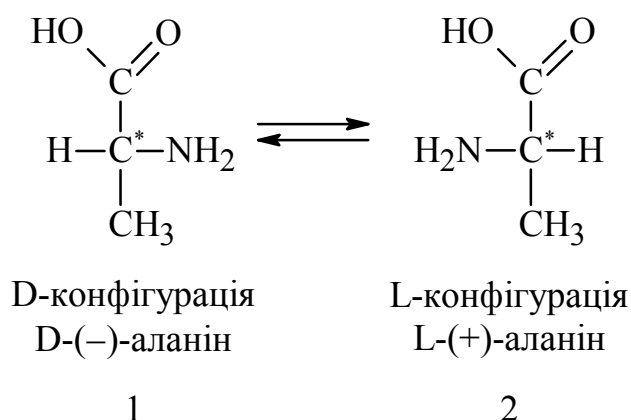


Ці молекули асиметричні, оскільки мають асиметричний атом карбону C\* або хіральний центр.

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

Ці дві молекули мають різну конфігурацію хіального 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. Американський вчений українського походження Розанов М.А. запропонував взяти гліцеральдегід як стандарт. Тобто конфігурацію всіх хіральних молекул визначають порівнюючи із конфігурацією гліцеральдегіду.

Наприклад, треба написати енантіомери аланіну  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$ . Шукаємо хіральний центр. В молекулі аланіну це другий атом карбону. Записуємо вертикально карбоновий ланцюг і розміщуємо аміногрупу  $\text{NH}_2$  праворуч відносно хіального центру як в молекулі гліцеральдегіду. Такий енантіомер має D-конфігурацію. Якщо аміногрупу записати ліворуч хіального центру, то такий енантіомер має L-конфігурацію.



Ці дві молекули є оптичними ізомерами.

**Оптичними називаються ізомери, які не відрізняються один від одного за своїми основними хімічними та фізичними властивостями, але обертають площину поляризації на один і той самий кут тільки в різні боки.**

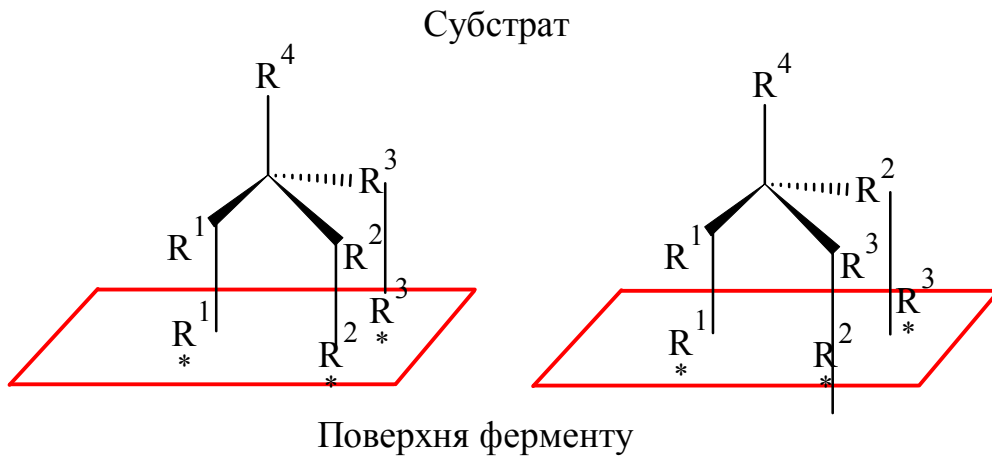
Обертання праворуч позначають знаком «+», обертання ліворуч позначають «-». «+» та «-» – це **абсолютна** конфігурація, яка визначається тільки експериментально за допомогою **поляриметра**.

**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 (наприклад, фумарова та малеїнова кислоти).**

**Біологічне значення енантіомерії:**

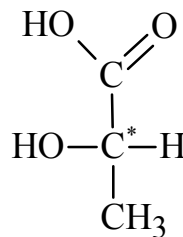
В організмі людини субстрат та активні центри ферментів є оптичними антиподами, які мають протилежну конфігурацію; тобто вони підходять один до одного як «ключ до замка». Тільки в цьому випадку вони можуть взаємодіяти.



Взаємодія відбувається

Взаємодія не відбувається

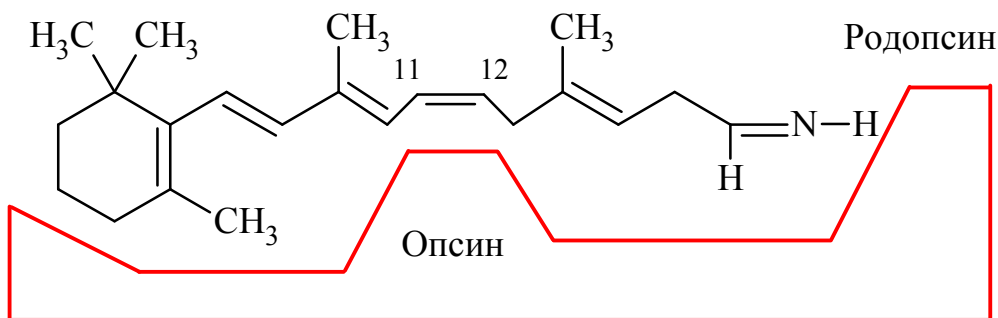
**Молочна кислота** в організмі людини має конфігурацію тільки L-(+).



L-(+)-молочна кислота

Якщо в результаті порушення обміну речовин в організмі утвориться D-молочна кислота, вона не реагуватиме із відповідними центрами ферменту як L-молочна, і на цьому обривається біохімічна реакція.

**Цис-ретиналь** та **білок опсин** є оптичними антиподами. В цьому випадку вони взаємодіють і утворюють комплекс родопсин, який бере участь в процесі зору.



Якщо на цей комплекс падає квант світла, відбувається ізомеризація цис-ретиналю в транс-ретиналь, який відщеплюється від опсину. Це є нервовим імпульсом в процесі зору. Таким чином, цей приклад показує значення двох видів ізомерії для процесу зору.

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

**L-Тироксин** – це природний гормон щитоподібної залози, а D-тироксин знижує артеріальний тиск.

Антиаритмічний засіб **L-анаприлін** діє в 100 разів сильніше за D-ізомер.

**L-Левамізол** використовують як антигельмінтний засіб, а D-ізомер викликає нудоту.

**L-Діоксифенілаланін (L-ДОФА)** використовують для лікування паркінсонізму, а D-ДОФА викликає захворювання крові.

**Ацетилсаліцилова кислота та простагландинсинтетаза (фермент)** є оптичними антиподами. В результаті цієї взаємодії пригнічується біль, знижується температура, знімається запальна дія, знижується ризик утворення тромбів.

Значення енантіомерії підтверджується здобуттям американськими та японськими вченими Нобелівської премії у 2001 році за асиметричний енантіоселективний синтез для отримання одного ізомеру із максимальною біологічною активністю.

### 3. Конформаційна ізомерія – обумовлена обертанням атомних груп відносно карбон-карбонового $\sigma$ -зв'язку.

Ізомери, які в результаті цього утворюються, називаються **конформери**. Ізомеризація відбувається без розриву зв'язків. Це не різні, а одна молекула, але різні геометричні форми її.

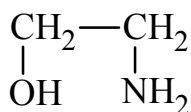
**Причина обертання** – відштовхування атомів, якщо вони наближаються на відстань, яка приблизно дорівнює сумі радіусів атомів.

#### Конформація сполук із відкритим вуглецевим ланцюгом

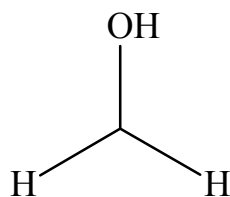
Під час обертання атомів відносно  $\sigma$ -зв'язку можуть бути два крайні положення:

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

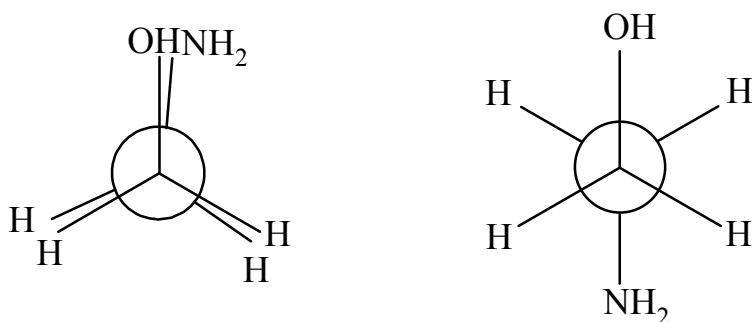
Для зображення конформерів використовують проекції Ньюмена. Для цього необхідно подивитися на модель, наприклад коламіну, уздовж карбон-карбонового  $\sigma$ -зв'язку.



Атом карбону, який розташований ближче до спостерігача, позначають крапкою; від неї під кутом  $109^{\circ}28'$  проводять зв'язки і записують атоми та атомні групи, які з'єднуються із 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**. Затінену конформацію в проекції Ньюмена для коламіну можна записати так (а):



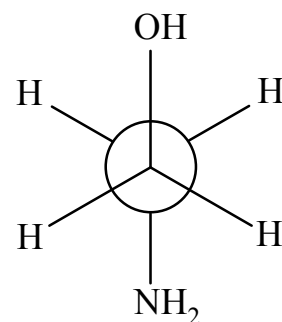
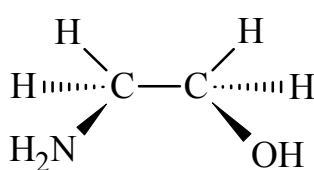
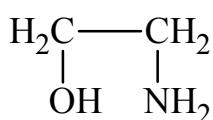
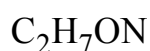
затінена конформація (а) загальмована конформація (б)

В затіненій конформації відстань між атомами мінімальна, їх електронні оболонки взаємодіють між собою, що створює додаткову енергію в системі. Це не вигідно 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** (б).

Таким чином, для повної характеристики будови коламіну можна написати такі формули:



молекулярна  
формула

структурна  
формула

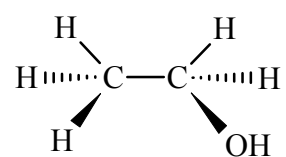
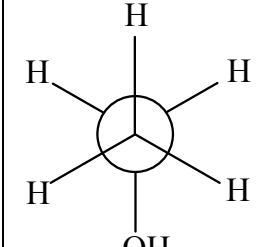
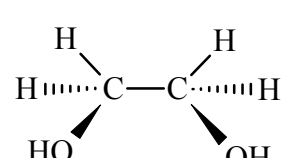
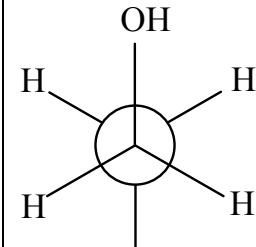
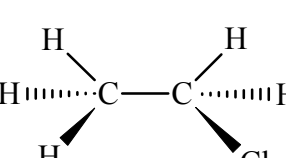
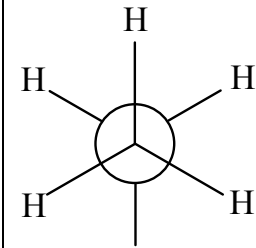
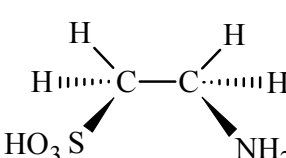
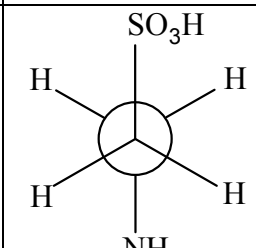
конфігурація

загальмована  
конформація

Повна характеристика будови деяких біологічно активних сполук із відкритим карбоновим ланцюгом подається в таблиці 5.

Таблиця 5

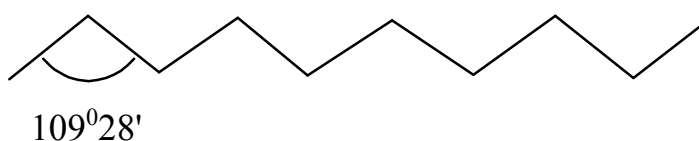
### Будова біологічно активних сполук із відкритим карбоновим ланцюгом

Біологічно активна речовина	Молекулярна формула	Структурна формула	Конфігурація	Загальмована конформація
<b>етанол</b> – антисептичний засіб; токсично діє на організм людини	$C_2H_6O$	$H_3C - CH_2$   OH		
<b>етиленгліколь</b> – антифриз; токсично діє на організм людини	$C_2H_6O_2$	$CH_2 - CH_2$   \quad   OH \quad OH		
<b>хлоретан</b> – анестезуючий засіб; в організмі людини розкладається із утворенням вільних радикалів	$C_2H_5Cl$	$H_3C - CH_2 - Cl$		
<b>таурин</b> – проміжна сполука в процесі синтезу жовчних кислот	$C_2H_7O_3SN$	$CH_2 - CH_2$   \quad   SO <sub>3</sub> H \quad NH <sub>2</sub>		

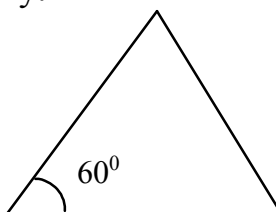
<b>меркапто-етиламін</b> – радіозахисний засіб	$C_2H_7SN$	$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 \\   \quad   \\ SH \quad NH_2 \end{array}$		
--	------------	--	--	--

### Конформації сполук із замкнутим карбоновим ланцюгом

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



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

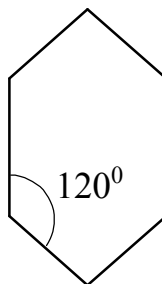


циклопропан

В циклопропані величина кута між  $\sigma$ -зв'язками становить  $60^{\circ}$ , 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, який обумовлений відхиленням кута від нормальної величини.

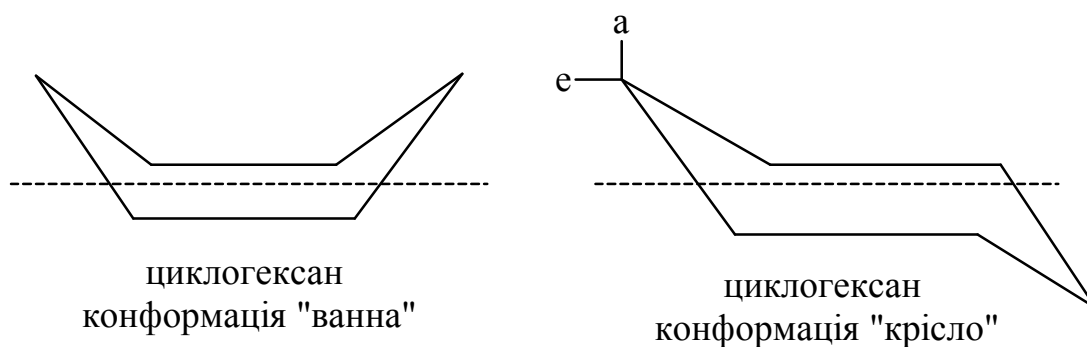
Найбільше значення має шестичленний цикл, оскільки він міститься в багатьох біологічно активних сполуках:



циклогексан

Величина кута в циклогексані  $120^{\circ}$  також відрізняється від нормальної, тому в ньому виникає кутова напруга. Отже, такий цикл не може розміщуватися в площині.

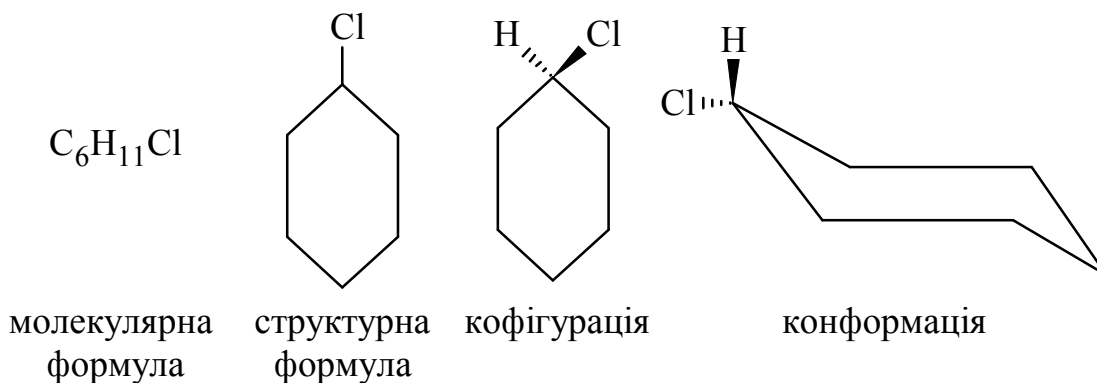
В результаті обертання атомних груп відносно  $\sigma$ -зв'язків, циклогексан розміщується в просторі і утворює дві крайні конформації.



Конформація «крісло» енергетично вигідніша, оскільки в ній відсутні як торсійна, так і кутова напруга.

Велике значення має спрямованість зв'язків атома карбону: **екваторіальне (е) та аксіальне (а)**. Екваторіальний зв'язок направлений паралельно лінії екватора (пунктирна лінія). Аксіальний зв'язок направлений перпендикулярно до 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 будови хлорциклогексану можна записати таким чином:

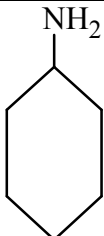
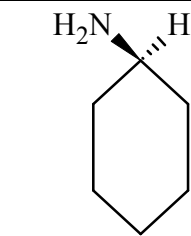
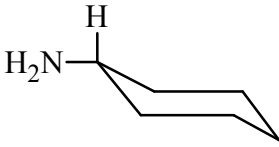
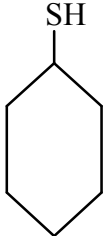
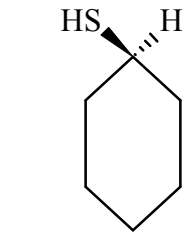
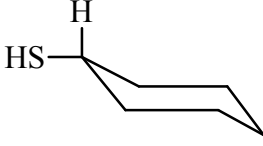
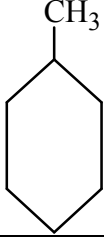
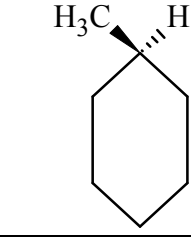
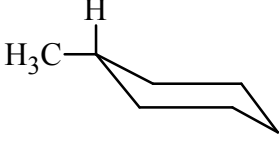


Повна характеристика будови деяких похідних циклогексану подано в таблиці 6.

Таблиця 6

### Будова похідних циклогексану

Речовина	Молекулярна формула	Структурна формула	Конфігурація	Конформація
<b>циклогексанол</b> – розчинник; вихідна речовина для отримання адіпінової кислоти для синтезу лавсану	$C_6H_{12}O$			

<b>аміноцикло- гексан</b>	$C_6H_{13}N$			
<b>меркаптоцикло- гексан</b>	$C_6H_{12}S$			
<b>метилцикло- гексан</b>	$C_7H_{14}$			

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

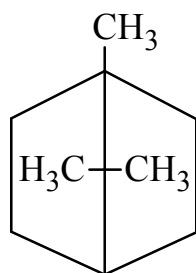


декалін

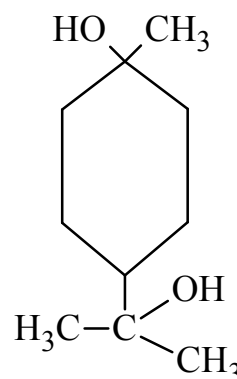
**Декалінове ядро** зустрічається в таких біологічно активних сполуках: **холестерин, жовчні кислоти, гормони кори наднирників (кортикостероїди), статеві гормони (жіночі – естрадіол, естрон; чоловічі – тестостерон, андростерон).**

### Біологічне значення конформаційної ізомерії:

Лікарські речовини на основі циклогексану

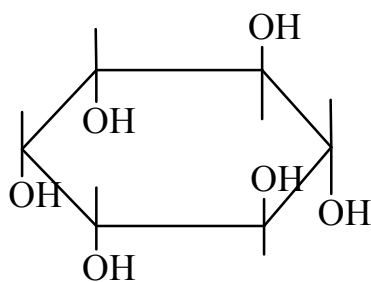


камфора  
(серцевий засіб)

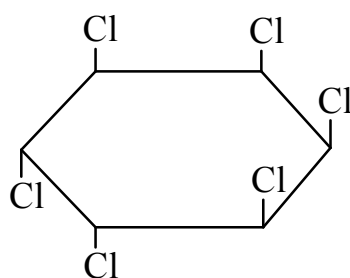


терпінгідрат  
(відхаркувальний засіб)

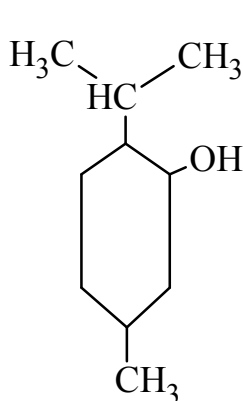




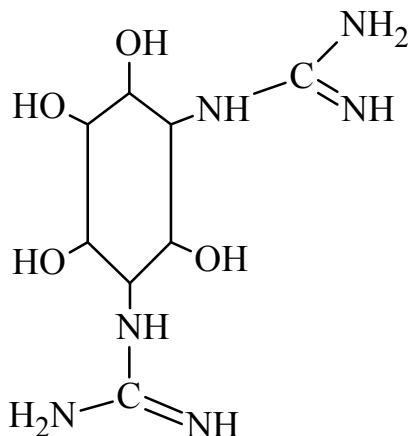
міоінозит  
(зв'язаний з обміном  
фосфогліцеридів)



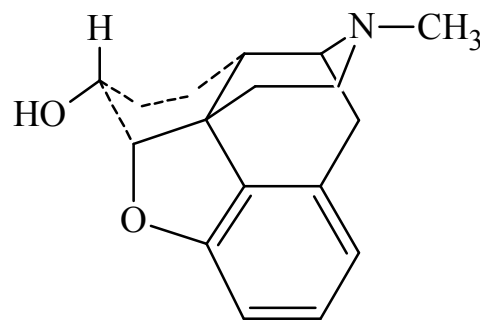
гексахлорциклогексан  
(інсектицид)



ментол  
(антисептик,  
заспокійлива дія)



стрептидин  
(антибіотик)



морфін  
(болезаспокійливе,  
снодійна дія)

За вивчення конформацій циклогексанового ядра американські вчені Дерек Бартон (1950 р.) та Одд Хассель (1962 р.) здобули Нобелівську премію.

Конформація на теперішній час є найвищим рівнем організації молекули. Враховуючи тонкі зміни в будові молекули можна виявити більше ізомерів. Це дозволяє в багатьох випадках з'ясувати біологічну активність органічних сполук і, крім того, вести спрямований синтез біологічно активних сполук.

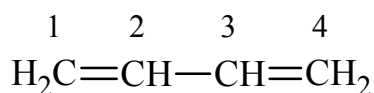
### 2.3. Супряження та ароматичність біологічно активних сполук

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: = — = .**

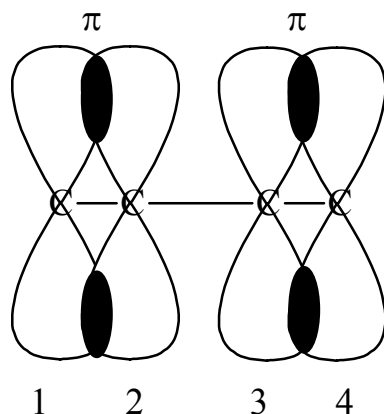
#### 1. Супряжені системи з відкритим ланцюгом супряження.

Класичним прикладом таких систем є бутадієн-1,3 або просто бутадієн.

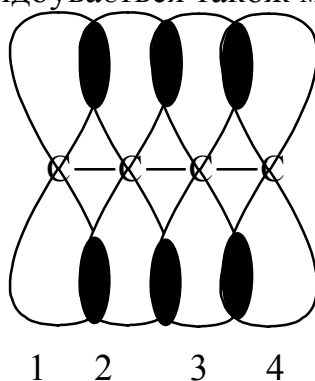


бутадієн

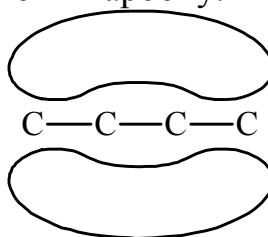
Атом карбону в бутадієні перебуває у  $sp^2$ -гібридизованому стані, молекула розміщена в площині. Подвійний зв'язок складається із  $\sigma$ -зв'язку, який утворюється в результаті перекривання  $sp^2$ -гібридних орбіталей атомів карбону та  $\pi$ -зв'язку, що утворюється перекриванням вільних  $p$ -орбіталей між  $C_1 - C_2$  та  $C_3 - C_4$  атомами, тобто подвійні зв'язки **ізолювані**:



$p$ -Орбіталі, які утворюють  $\pi$ -зв'язок називають також  $\pi$ -орбіталями або  $\pi$ -електронною густиною.  $\pi$ -Електронна густина розташована в просторі, тому вона дуже рухлива, і перекривання відбувається також між  $C_2 - C_3$



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



Системи із такою безпервною електронною густиною термодинамічно стійкіші, ніж із ізолюваними зв'язками.

**Такий перерозподіл електронної густини в системі  $\pi$ -зв'язків, що призводить до стабілізації молекули, називається супряженням.**

Оскільки в супряження вступають тільки  $\pi$ -орбіталі, то такий вид супряження називається  **$\pi, \pi$ -супряженням**.

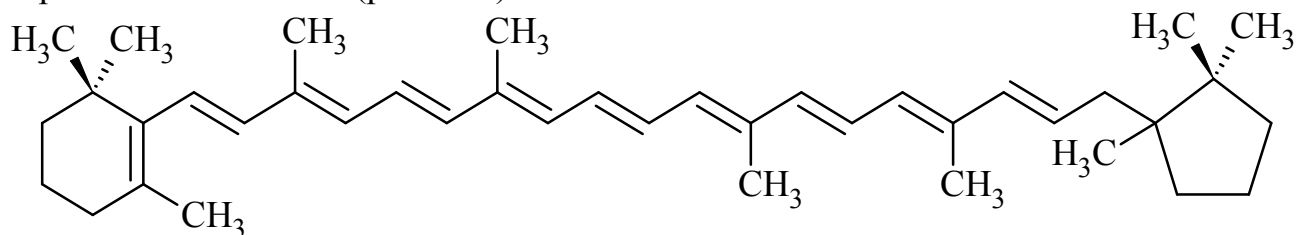
Ступінь стійкості або стабілізації системи характеризується величиною **енергії делокалізації**.

**Енергія делокалізації – це зменшення енергії системи внаслідок делокалізації електронної густини.**

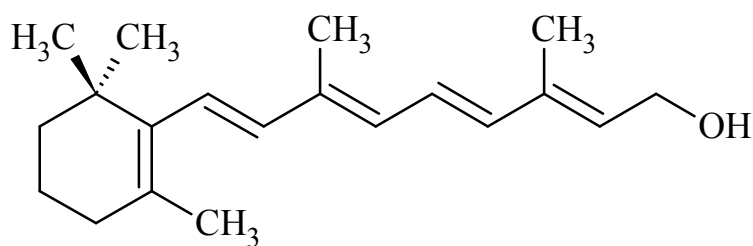
Наприклад, енергія бутадієну із ізольованими подвійними зв'язками становить 250 кДж/моль, а із супряженою хмарою – 235 кДж/моль. Тобто, енергія делокалізації становить:  $250 - 235 = 15$  кДж/моль

### **Біологічне значення супряжених систем із відкритим ланцюгом супряження**

Прикладами біологічно активних сполук із відкритим ланцюгом супряження є  $\beta$ -каротин та вітамін А (ретинол):



$\beta$ -каротин

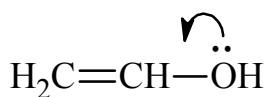


вітамін А

Чим довший ланцюг супряження, тим вища енергія делокалізації та термодинамічна стійкість системи, 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:  $= - \cdot$ .

Наприклад, в молекулі вінілового спирту електронна пара атома кисню вступає в супряження із  $\pi$ -електронною густиною радикалу:

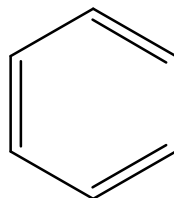


вініловий спирт

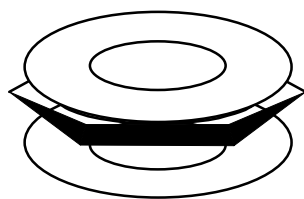
Графічно це показують стрілкою, яка починається від електронної пари і направлена на середину  $\sigma$ -зв'язку. Такий вид супряження називається  **$p, \pi$ -супряженням** і має найбільше значення в гетероциклічних сполуках.

### **Супряжені системи із замкнутим ланцюгом супряження**

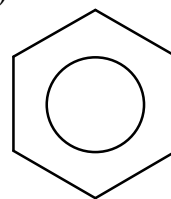
Класичним прикладом такої системи є **бензен**:



Атом карбону в бензені перебуває в  $sp^2$ -гібридизації, молекула розташована в площині. Подвійний зв'язок складається із  $\sigma$ -зв'язку, який утворюється в результаті перекривання  $sp^2$ -гібридних орбіталей атомів карбону та  $\pi$ -зв'язку, що утворюється перекриттям вільних  $p$ -орбіталей, які, завдяки високій рухливості перекриваються між всіма атомами карбону, тобто делокалізуються по всій системі. В результаті утворюється безперервна шестицентрова електронна хмара, яка охоплює всі атоми карбону (а). Її показують колом всередині циклу (б).



а



б

Безперервна замкнута електронна густина обумовлює високу енергію делокалізації – 227,8 кДж/моль.

**Така висока стійкість системи за високого ступеня ненасиченості є основним критерієм ароматичності.**

Існують три ознаки ароматичності:

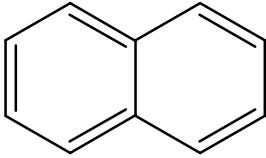
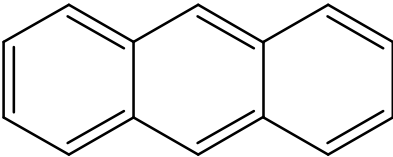
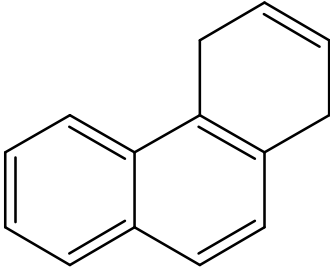
1. **Плоский скелет молекули** (обумовлений  $sp^2$ -гібридизацією атома карбону);
2. **Безперервний ланцюг супряження** (в результаті наявності  $\pi, \pi$ - або  $p, \pi$ -супряження);
3. **Число делокалізованих електронів повинне відповідати правилу Хюккеля:** число делокалізованих електронів  $N = 4n + 2$ , де  $n$  має бути ціле число.

Знайдемо ці три ознаки ароматичності в молекулі **бензену**:

1. Бензен має плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в  $sp^2$ -гібридизації;
2. В молекулі бензену безперервний ланцюг супряження внаслідок  $\pi, \pi$ -супряження;
3. Число делокалізованих електронів в молекулі бензену дорівнює 6, тобто кожен із атомів карбону віддає в супряження по одному  $\pi$  електрону. Значить,  $6 = 4n + 2$ , звідси  $n = 1$ . Отже, правило Хюккеля підтверджується.

Ознаки ароматичності похідних бензену подано в таблиці 7.

## Ароматичність похідних бензену

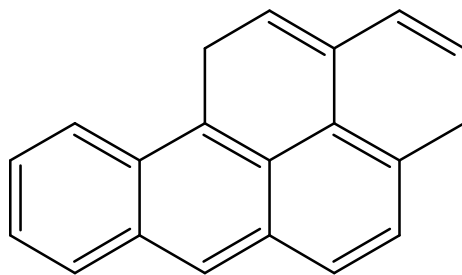
Сполуки	Ознаки ароматичності
 <p>нафталін</p> <p>основа β-нафтолу – дезинфікуючий засіб; для синтезу лікарських речовин</p>	<p>а) плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в <math>sp^2</math>-гібридизації;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження внаслідок <math>\pi, \pi</math>-супряження;</p> <p>в) число делокалізованих електронів в молекулі нафталіну дорівнює 10. Тобто, <math>10 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 2</math>. Отже, правило Хюккеля підтверджується.</p>
 <p>антрацен</p> <p>застосовується для синтезу барвників; входить до складу лікарських речовин</p>	<p>а) плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в <math>sp^2</math>-гібридизації;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження внаслідок <math>\pi, \pi</math>-супряження;</p> <p>в) число делокалізованих електронів в молекулі антрацену дорівнює 14. Тобто, <math>14 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 3</math>. Отже, правило Хюккеля підтверджується.</p>
 <p>фенантрен</p> <p>основа алкалоїдів</p>	<p>а) плоский скелет молекули, оскільки атоми карбону в <math>sp^2</math>-гібридизації;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження внаслідок <math>\pi, \pi</math>-супряження;</p> <p>в) число делокалізованих електронів в молекулі фенантрени дорівнює 14. Тобто, <math>14 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 3</math>. Отже, правило Хюккеля підтверджується.</p>

## Біологічне значення супряжених систем бензенового ряду

Бензен та його похідні – канцерогенні речовини. Великі труднощі у вивченні залежності структура-канцерогенність полягають в надзвичайній чутливості канцерогенності до найменших змін в структурі. Наприклад, із 50 сполук, які містять конденсовані цикли із чотирьох бензенових ядер, тільки 9 канцерогенні. За допомогою квантової хімії виявляють ділянки в молекулі, які відповідають за канцерогенність.

Сполуки із конденсованими бензеновими ядрами, або **поліциклічні ароматичні вуглеводні**, є результатом діяльності цілого ряду галузей промисловості: металургії, нафтохімії, коксохімії, теплових електростанцій. З відпрацьованими газами в повіт-

ря потрапляє величезна кількість канцерогенних речовин. Але навіть в тих містах, де немає підприємств таких галузей, повітря містить високу концентрацію цих речовин. І основним джерелом їх є вихлопні гази автомобілів, які містять один із найсильніших канцерогенів – **бензпірен**.

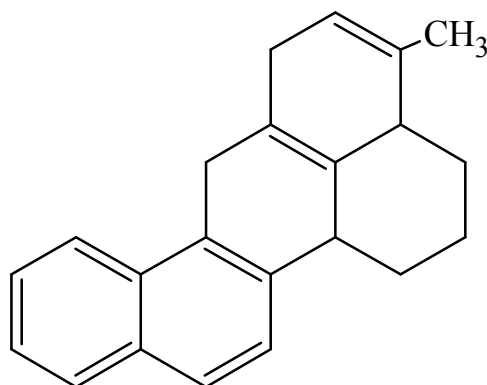


бензпірен

Його гранично допустима концентрація становить  $10^{-9}$  г в  $1\text{ м}^3$  повітря. У деяких містах його концентрація більше в 3-8 разів. Висока концентрація бензпірену і в тютюновому димі. Кожен курець отримує певну порцію цієї канцерогенної речовини.

Бензпірен міститься також у копчених продуктах харчування, в соняшниковій олії, яку отримують за високої температури.

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

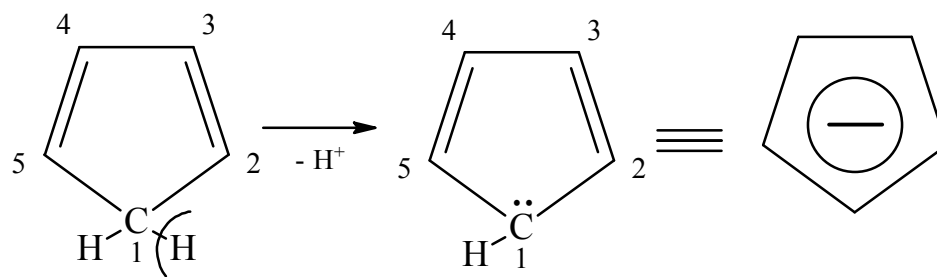


метилхолантрен

### Супряжені небензоїдні системи

В даний час відоме велике число сполук, які не містять бензенового ядра, але проявляють ароматичність.

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



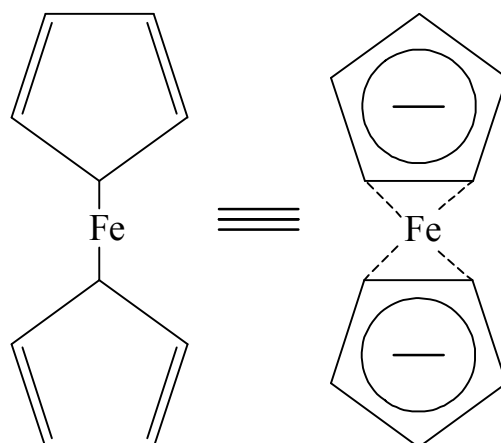
циклопентадієн

циклопентадієніл-аніон

Цей аніон ароматичний оскільки:

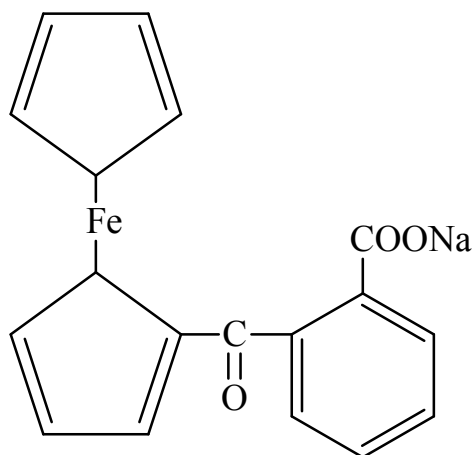
- скелет молекули плоский внаслідок  $sp^2$ -гібридизації атомів карбону;
- безперервний ланцюг супряження завдяки  $p, \pi$ -супряженню (електронна пара  $C_1$  вступає в супряження із  $\pi$ -електронами  $C_2$  та  $C_5$ );
- в супряженні беруть участь 6 електронів (2,3,4,5 атоми карбону віддають у супряжену систему по 1 електрону, а перший атом карбону дає два електрони). Значить,  $6 = 4n+2$ , звідси  $n = 1$ .

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



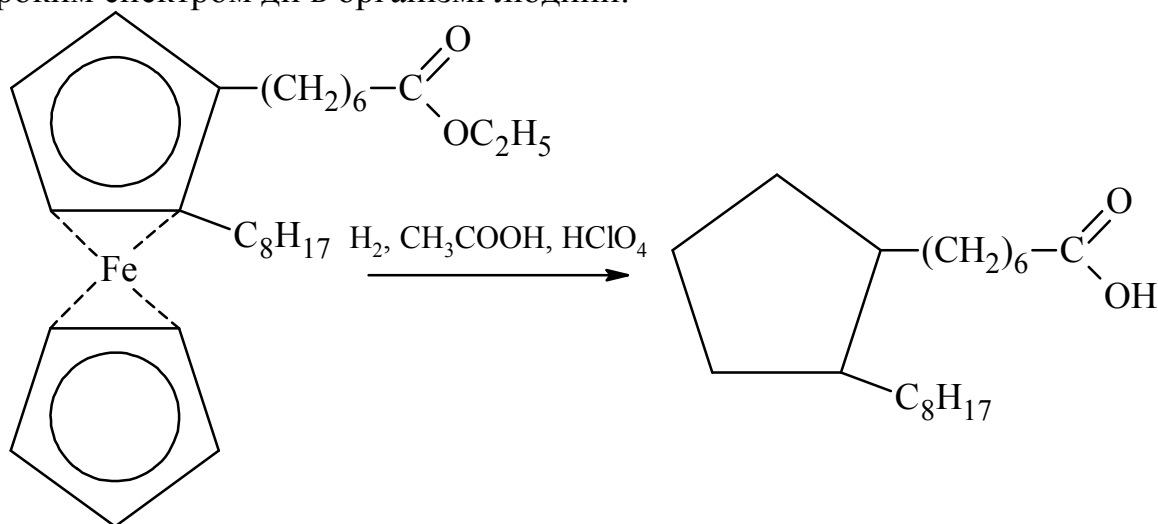
**Біологічне значення** мають похідні фероцену:

- лікарський препарат органічного феруму вживають для лікування ферумдефіцитної анемії:



фероцерон

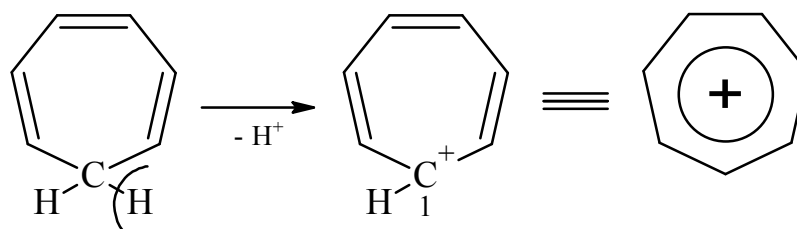
б) похідні фероцену використовуються як проміжні сполуки для синтезу **простано-вої кислоти**, яка є основою **простагландинів** – біологічно активних сполук із широким спектром дії в організмі людини.



фероцерон

простанова кислота

Ще однією небензоїдною системою є **циклогептатрієніл-катион** або **тропілій** – **катион**, який утворюється в результаті відщеплення гідрид – аніону  $\text{H}^-$  від циклогептатрієну:



циклогептатрієн

циклогептатрієніл-катион

Цей катион ароматичний оскільки:

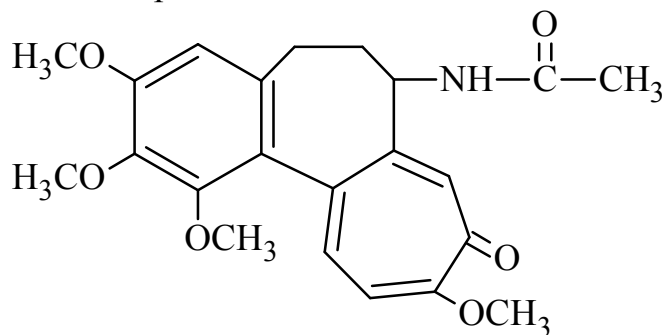
- скелет молекули плоский внаслідок  $sp^2$ -гібридизації атомів карбону;
- безперервний ланцюг супряження завдяки  $\pi, \pi$ -супряженню ( $\pi$ -електронна густина перетікає на вільну орбіталь  $C_1$ , і замикається супряжена система);



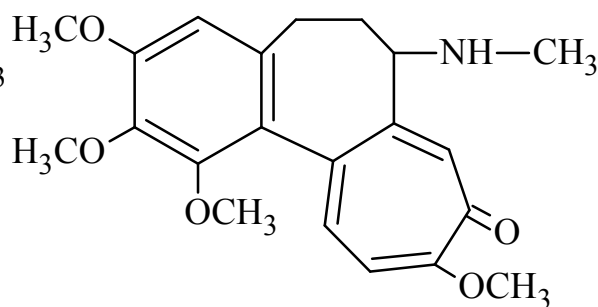
в) в супряженні беруть участь 6 електронів (всі атоми карбону, окрім першого, віддають в супряжену систему по 1 електрону). Отже,  $6 = 4n+2$ , звідси  $n = 1$ .

**Біологічне значення** мають похідні тропілій – катіону:

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

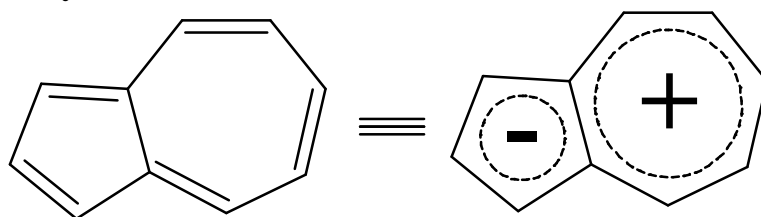


колхіцин



колхамін

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



який також є ароматичною системою, оскільки:

- а) скелет молекули плоский внаслідок  $sp^2$ -гібридизації атомів карбону;
  - б) безперервний ланцюг супряження завдяки  $\pi, \pi$ -супряженню;
  - в) в супряженні беруть участь 10 електронів. Отже,  $10 = 4n+2$ , звідси  $n = 2$ .
- В природі азулен не існує; його отримали синтетично.

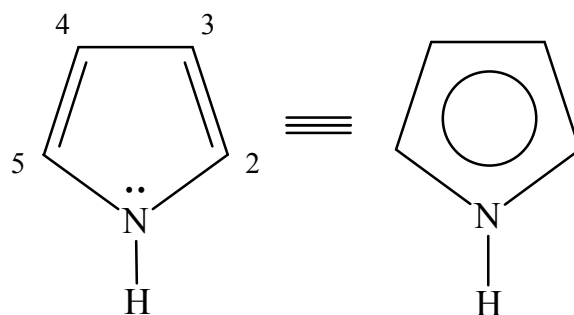
Біологічне значення мають алкілзаміщені азулену, які містяться в ефірних оліях лікарських рослин – **римська ромашка, евкаліпт, полин** – чим і пояснюється їх протизапальна дія.

### 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**:

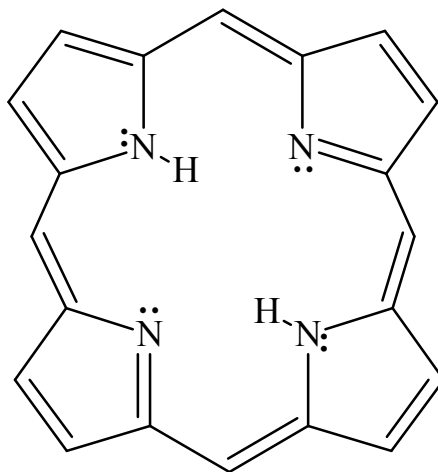


В молекулі піролу є три ознаки ароматичності:

- скелет молекули плоский внаслідок  $sp^2$ -гібридизації атомів карбону та нітрогену;
- безперервний ланцюг супряження завдяки  $p, \pi$ -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.**

Ядра пірола та продуктів його відновлення містяться в таких важливих біологічно активних сполуках як **хлорофіл, гемоглобін, вітамін В<sub>12</sub>**, основою яких є гетероциклічна система – **порфін**:



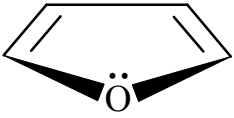
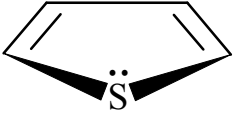

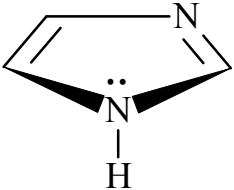
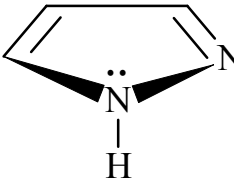

ядро порфіну

Супряжена система плоского циклу порфіну складається із 26  $\pi$ -електронів. Енергія делокалізації ядра 840 кДж/моль.

Довгий ланцюг супряження в конденсованих гетероциклах обумовлює високу стабільність цих молекул, що має велике значення для виконання важливих функцій в організмі людини.

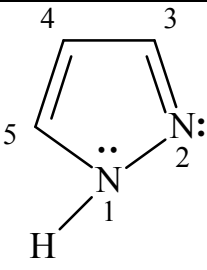
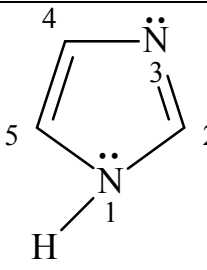
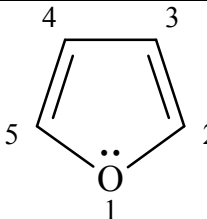
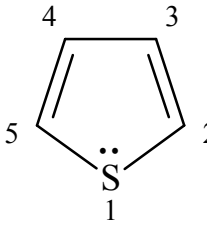
П'ятичленні ароматичні ядра з різними гетероатомами та їх похідні є основою багатьох біологічно активних сполук (табл. 8).

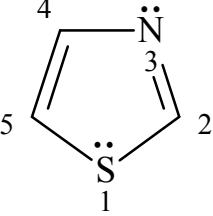
## Біологічно активні сполуки, що містять п'ятичленні гетероцикли

Гетероцикл	Біологічно активна сполука
 фуран	фурацилін, фуразолідон
 тіофен	Вітамін Н (біотин), іхтіол
 тіазол	стрептоцид, норсульфазол, фталазол, пеніцилін, вітамін В <sub>1</sub> , фермент кокарбоксілаза
 імідазол	гістидин, гістамін, пілокарпін, дибазол
 піразол	амідопін, аналгін, бутадіон
 оксазол	похідні мають жарознижувальну, аналгетичну, антибактеріальну, снодійну дію

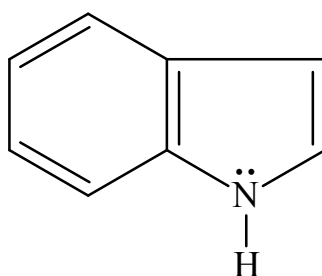
Ознаки ароматичності деяких п'ятичленних гетероциклів (табл. 9)

## Ароматичність п'ятичленних гетероциклів

 <p>піразол</p> <p>(основа лікарських речовин: амідопірін, аналгін, бутадіон)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math> – гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math> – супряженню (<math>N_1</math> віддає в супряження електронну пару);</p> <p>в) в супряженні беруть участь 6 електронів (<math>C_{3,4,5}</math> та <math>N_2</math> віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом <math>N_1</math> дає неподілену електронну пару). Значить, <math>6 = 4n+2</math>, звідси <math>n = 1</math>.</p>
 <p>імідазол</p> <p>(в пурині, гістидині, алкалоїдах)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>- гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math>-супряженню (<math>N_1</math> віддає в супряження електронну пару);</p> <p>в) в супряженні беруть участь 6 електронів (<math>C_{2,4,5}</math> та <math>N_3</math> віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом <math>N_1</math> дає неподілену електронну пару). Значить, <math>6 = 4n+2</math>, звідси <math>n = 1</math>.</p>
 <p>фуран</p> <p>(у складі фурфуролу, фурациліну)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math>-супряженню (оксиген віддає в супряження електронну пару);</p> <p>в) в супряженні беруть участь 6 електронів (<math>C_{2,3,4,5}</math> віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом оксигену дає неподілену електронну пару). Значить, <math>6 = 4n+2</math>, звідси <math>n = 1</math>.</p>
 <p>тіофен</p> <p>(у складі іхтіолу)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math>-супряженню (сульфур віддає в супряження електронну пару);</p> <p>в) в супряженні беруть участь 6 електронів (<math>C_{2,3,4,5}</math> віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом сульфуру віддає неподілену електронну пару). Значить, <math>6 = 4n+2</math>, звідси <math>n = 1</math>.</p>

 <p>тіазол</p> <p>(у складі норсульфазолу, пеніциліну)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math>-супряженню (сульфур віддає в супряження електронну пару);</p> <p>в) в супряженні беруть участь 6 електронів (<math>C_{2,4,5}</math> та <math>N_3</math> віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом сульфуру віддає неподілену електронну пару). Значить, <math>6 = 4n+2</math>, звідси <math>n = 1</math>.</p>
---	---

До ароматичних належать також гетероцикли, що конденсуються із бенzenом, наприклад:



індол

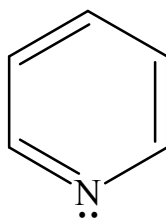
Індол ароматичний, тому що:

- скелет молекули плоский внаслідок  $sp^2$ -гібридизації атомів;
- безперервний ланцюг супряження завдяки  $p, \pi$ -супряженню (атом нітрогену віддає в супряження електронну пару);
- в супряженні беруть участь 10 електронів (атоми карбону віддають в супряжену систему по 1 електрону, а атом нітрогену 2 електрони). Значить,  $10 = 4n+2$ , звідси  $n = 2$ .

Індол входить до складу триптофану, серотоніну, скатолу, індометацину та інших біологічно активних сполук.

### Ароматичність шестичленних гетероциклів

Прикладом шестичленного ароматичного гетероциклу є **піридин**:



піридин

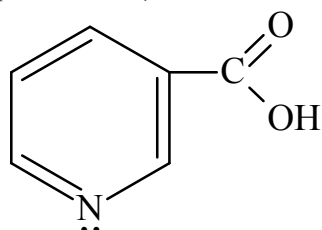
В молекулі піридину є три ознаки ароматичності:

- скелет молекули плоский внаслідок  $sp^2$ -гібридизації атомів карбону та нітрогену;

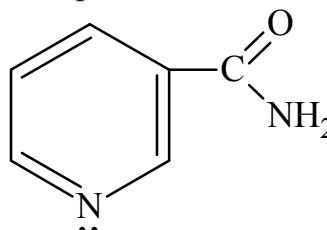
б) безперервний ланцюг супряження завдяки  $\pi, \pi$ -супряженню;  
 в) в супряженні беруть участь 6 електронів (кожний із п'яти атомів карбону та атом нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону).  
 Тобто,  $6 = 4n + 2$ , звідси  $n = 1$ . Отже, піридин – це ароматичне ядро.

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

Прикладами **біологічно активних** сполук на основі піридинового ядра є вітаміни РР, В<sub>6</sub> (піридоксин), нікотинава кислота, фолієва кислота та ін.

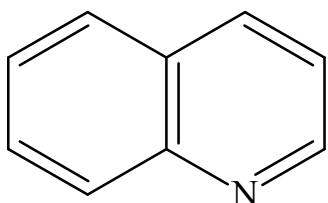


нікотинава кислота

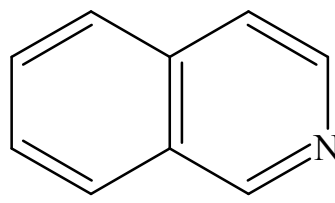


вітамін РР

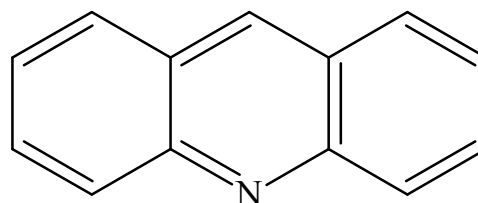
До шестичленних ароматичних ядер із піридиновим атомом нітрогену належать гетероцикли, що конденсуються із бенzenом, і мають один атом нітрогену:



хінолін  
(ентеросептол)

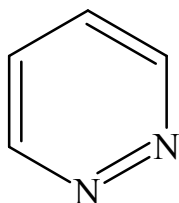


ізохінолін  
(папаверін, морфін,  
нітросолін)

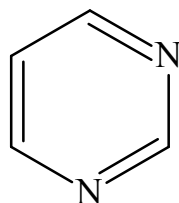


акридин (акрихін,  
ріванол, кодеїн)

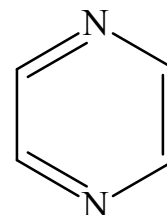
із двома атомами нітрогену:



піридазин

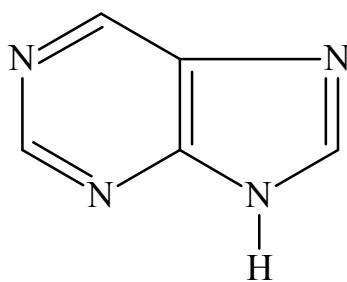


піримідин (азотисті  
основи, барбітурати)



піразин

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



пурін

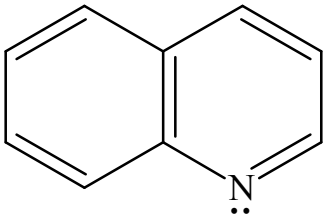
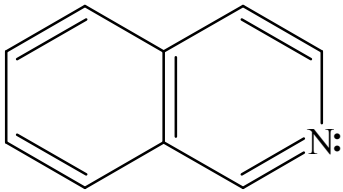
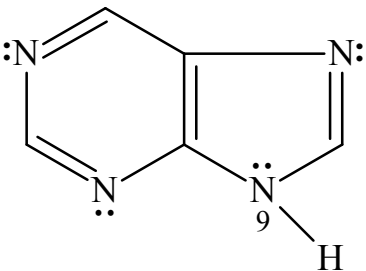
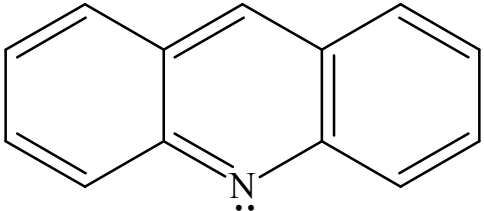
Він є основою азотистих основ (аденін, гуанін), сечової кислоти, кофеїну, теофіліну, теоброміну.

Ознаки ароматичності деяких шестичленних гетероциклів та конденсованих ядер подано в табл. 10.

Таблиця 10

**Ароматичність гетероциклів**

<p>піримідин</p> <p>(основа азотистих основ: урацил, тимін, цитозин; барбітурати)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>\pi, \pi</math>-супряженню;</p> <p>в) в супряженні беруть участь 6 електронів (всі атоми карбону та атом нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, <math>6 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 1</math>.</p>
<p>індол</p> <p>(в складі триптофану, серотоніну, індиго)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math>-супряженню (атом нітрогену віддає в супряження електронну пару);</p> <p>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, <math>10 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 2</math>.</p>

 <p>хінолін</p> <p>(в складі алкалоїдів; цинхофену – для лікування подагри; ентеросептолу, нітросоліну)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>\pi, \pi</math>-супряженню;</p> <p>в) в супряженні беруть участь 10 електронів (всі атоми карбону та атом нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, <math>10 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 2</math>.</p>
 <p>ізохінолін</p> <p>(в складі папаверину, морфіну, кодеїну)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>\pi, \pi</math>-супряженню;</p> <p>в) в супряженні беруть участь 10 електронів (всі атоми карбону та атом нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, <math>10 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 2</math>.</p>
 <p>пурін</p> <p>(в складі азотистих основ – аденін, гуанін; алкалоїдів-теофілін, теобромін, кофеїн; сечової кислоти)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>p, \pi</math>-супряженню (<math>N_9</math> віддає в супряження електронну пару);</p> <p>в) в супряженні беруть участь 10 електронів (атом <math>N_9</math> дає неподілену електронну пару, решта всіх атомів карбону та атоми нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, <math>10 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 2</math>.</p>
 <p>акридин</p> <p>(в складі акрихіну – протималарійного засобу)</p>	<p>а) скелет молекули плоский внаслідок <math>sp^2</math>-гібридизації атомів;</p> <p>б) безперервний ланцюг супряження завдяки <math>\pi, \pi</math>-супряженню;</p> <p>в) в супряженні беруть участь 14 електронів (всі атоми карбону та атом нітрогену віддають в супряжену систему по 1 електрону). Значить, <math>14 = 4n + 2</math>, звідси <math>n = 3</math>.</p>



## 2.4. 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:



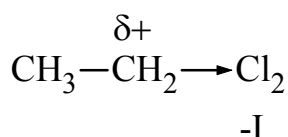
Існує два види електронних ефектів: індуктивний (індукційний) та мезомерний.

### 1. Індуктивний ефект (I) – це зсув електронної густини до електронегативнішого атома по $\sigma$ -зв'язку.

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

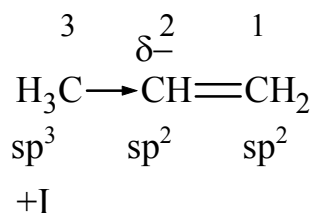
Наприклад:

- а) в молекулі хлоретану електронегативнішим елементом є атом хлору, тому він стягує на себе електронну густину від атома карбону; графічно це показують стрілкою, яка іде по  $\sigma$ - зв'язку:



На атомі карбону виникає нестача електронної густини або частковий позитивний заряд. Тобто в цілому в системі (радикалі) зменшується електронна густина. В цьому випадку кажуть, що проявляється **негативний індуктивний ефект** – **-I**.

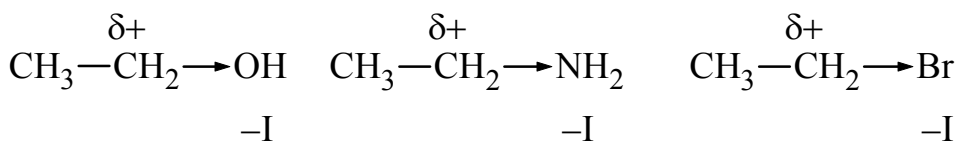
- б) в молекулі пропену електронегативнішим є атомом карбону  $C_2$  в  $sp^2$  – гібридизації, тому він стягує на себе електронну густину від атома карбону в  $sp^3$  – гібридизації ( $C_3$ ):



На атомі  $C_2$  виникає частковий від'ємний заряд, тобто в системі (радикалові із подвійним зв'язком) збільшується електронна густина. В цьому випадку кажуть, що виявляється **позитивний індуктивний ефект** **+I**. (Треба зазначити, що алкіли завжди відштовхують від себе електронну густину, оскільки атом карбону в  $sp^3$ -гібридизації має низьку електронегативність).

Характерним для індуктивного ефекту є швидке його зменшення по ланцюгу  $\sigma$ -зв'язків.

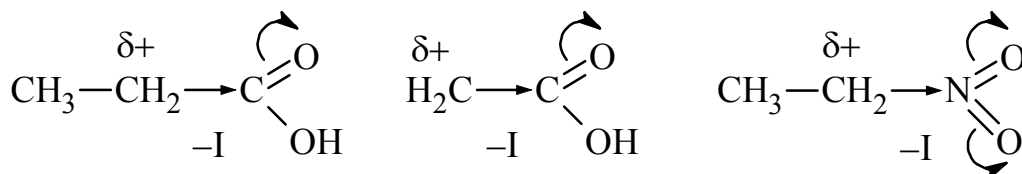
## Приклади прояву індуктивного ефекту



етанол

етиламін

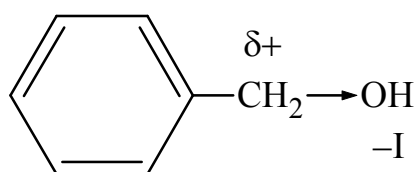
брометан



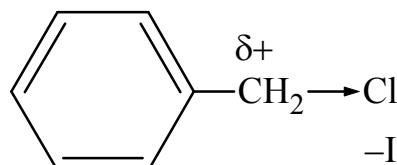
пропаналь

оцтова кислота  
(ацетат)

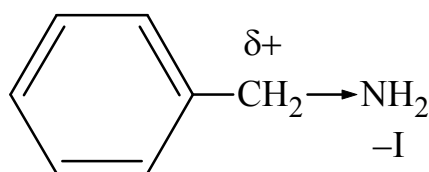
нітроетан



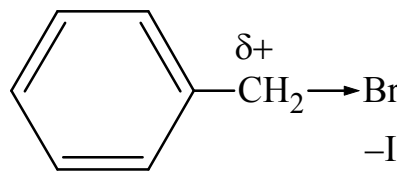
бензиловий спирт



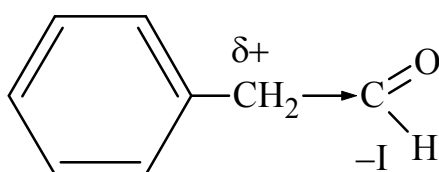
хлорбензил



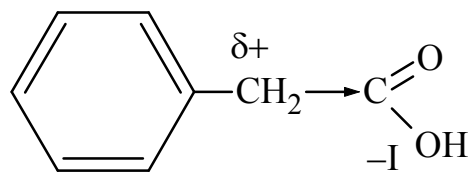
бензиламін



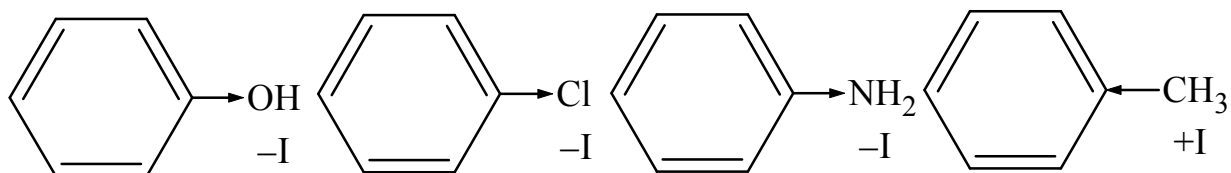
бромбензил



фенілетаналь



фенілоцтова кислота



фенол

хлорбензен

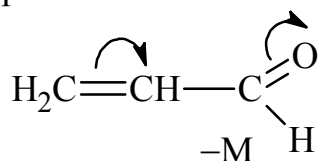
анілін

толуен

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

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

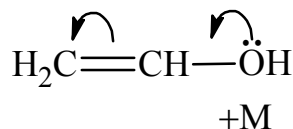
Наприклад, в молекулі акрилового альдегіду, в якій спостерігається  $\pi,\pi$ -супряження, до електронегативнішого атома кисню зміщується електронна густина від атома карбону саме по  $\pi$ -зв'язку, оскільки вона рухоміша, ніж електронна густина  $\sigma$ -зв'язку; графічно це показують зігнутою стрілкою,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



акриловий альдегід

Але в супряженій системі зсув іде по всій системі  $\pi$ -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 атома кисню. В результаті впливу альдегідної групи електронна густина в системі, тобто в радикалі, зменшується, значить, проявляється **негативний мезомерний ефект – М**.

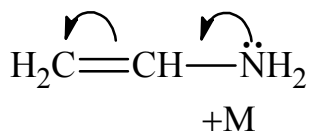
В системі із  $p,\pi$ -супряженням, наприклад, у **вініловому спирті**



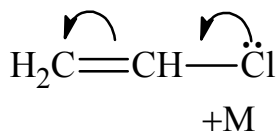
вініловий спирт

електронна пара атома кисню іде на супряження із  $\pi$ -орбіталями атома карбону. Графічно це показують зігнутою стрілкою, яка починається від електронної пари і направлена на середину зв'язку  $\text{C}-\text{O}$ . Так як в супряженій системі зсув електронної густини іде по всій молекулі, то наступне зрушення  $\pi$ -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 проявляється **позитивний мезомерний ефект +М**. Мезомерний ефект розповсюджується по супряженому ланцюгу без загасання.

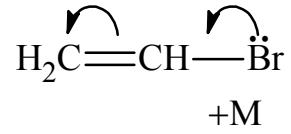
## Приклади прояву мезомерного ефекту



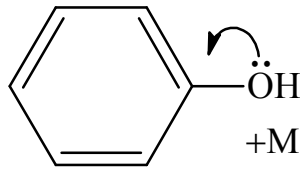
вініламін



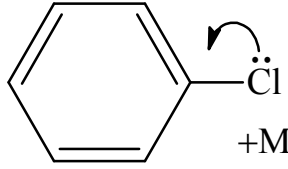
хлорвініл



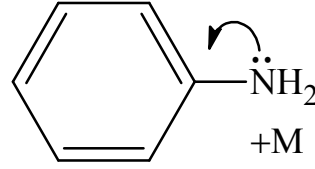
бромвініл



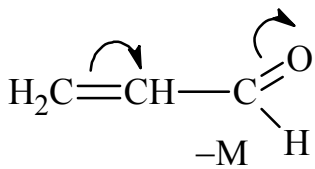
фенол



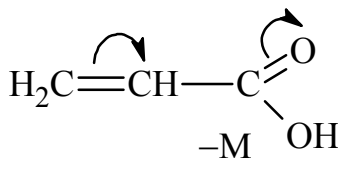
хлорбензен



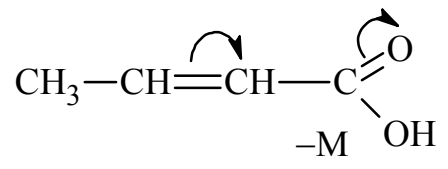
анілін



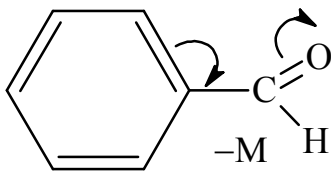
акриловий альдегід



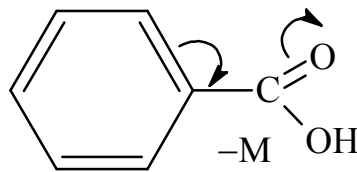
акрилова кислота



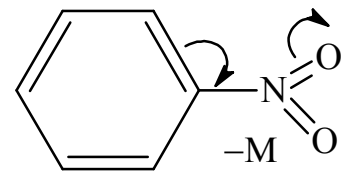
кротонова кислота



бензальдегід

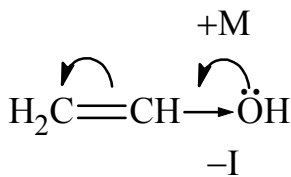


бензойна кислота

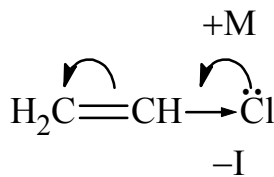


нітробензен

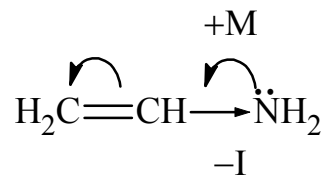
## Приклади одночасного прояву індуктивного та мезомерного ефектів



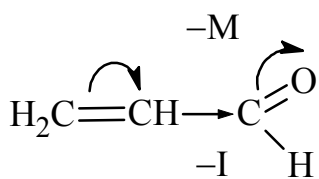
вініловий спирт



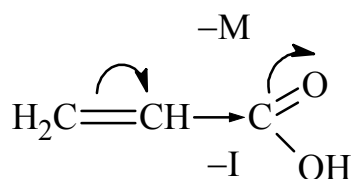
хлорвініл



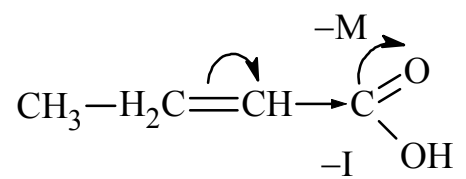
вініламін



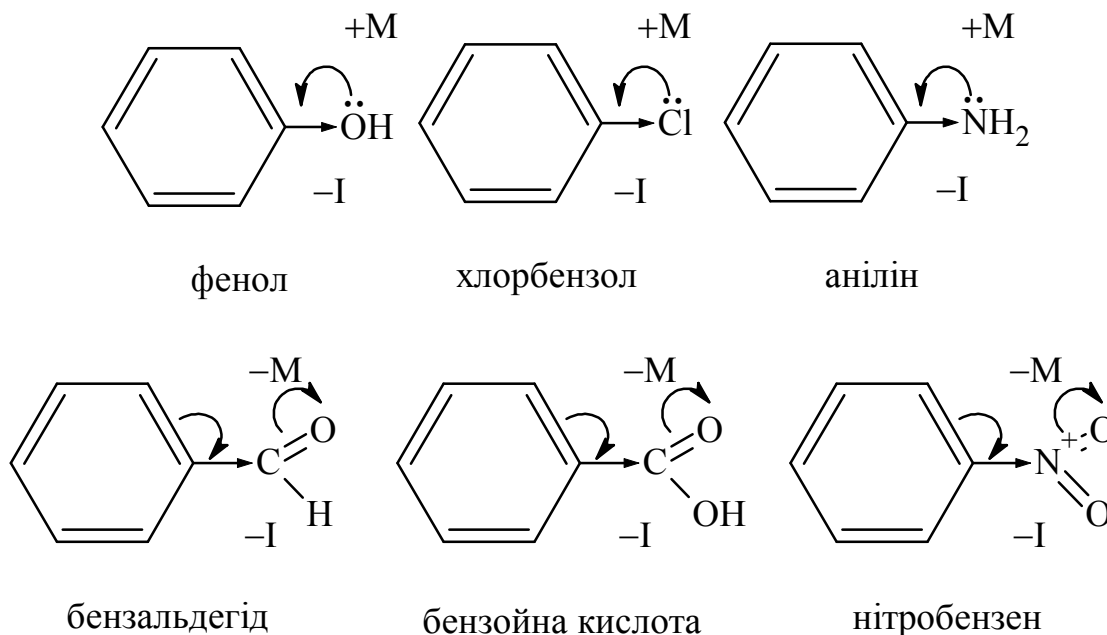
акриловий альдегід



акрилова кислота



кротонова кислота



**Замісники, які збільшують електронну густину в системі, називаються електронодонори.**

**Замісники, які зменшують електронну густину в системі, називаються електроноакцептори.**

Один і той самий замісник може бути в одній молекулі електронодонором, а в іншій – електроноакцептором.

Електронні ефекти мають велике значення для реакційної здатності органічних сполук, тому що створюють в системі центри із надлишком або нестачею електронної густини, які атакуються відповідними реагентами.

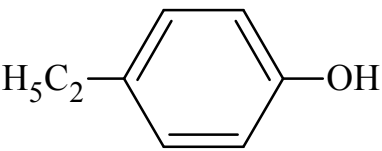
## 2.5. Кислотність та оснóвність біологічно активних сполук

В неорганічній хімії кислотно-оснóвні властивості пояснює теорія електролітичної дисоціації Ареніуса (Нобелівська премія із хімії №2), згідно якої кислоти під час дисоціації дають протон  $H^+$ , а основи – гідроксид-аніон  $OH^-$ . Але більшість органічних сполук 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 сполука, що містить атом гідрогену, може відщеплювати його у вигляді протону, таким чином проявляючи кислотні властивості (табл. 10).

## Кислотність різних класів органічних сполук

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

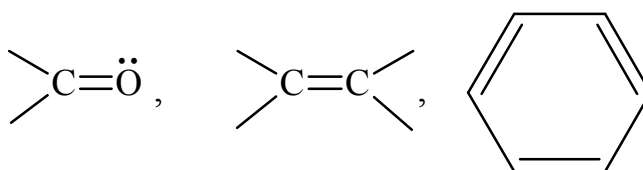
pKa – це від'ємний десятковий логарифм Кд (константи дисоціації) кислоти.

## 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:



Тобто, основами Льюїса є частинки із від'ємним 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.

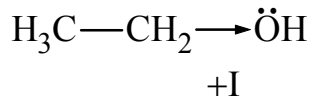
### 2.5.1. Кислотність спиртів

Кислотні властивості спиртів залежать від сили притягання протону до атома кисню. Це у свою чергу залежить від величини електронної густини на атомі кисню, яка обумовлена наявністю неподіленої електронної пари атома кисню та електронним ефектом радикалу.

Спирти проявляють кислотні властивості в результаті відщеплення протону оксигрупи. Але це слабкі кислоти, оскільки на атомі оксигену створюється **висока електронна густина** в результаті:

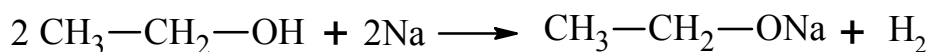
- а) наявності неподіленої електронної пари;
- б) позитивного індуктивного ефекту радикалу.

До такого атома оксигену сильно притягується позитивно заряджений протон:



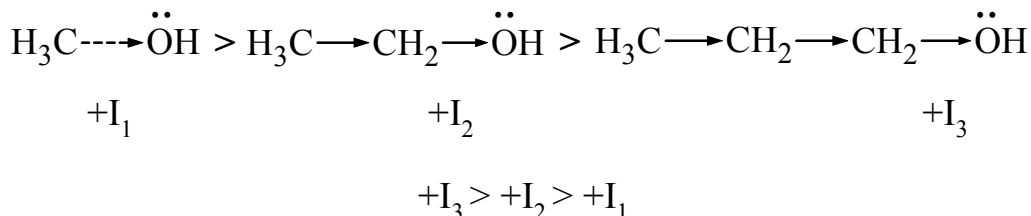
Крім того, алкоксид-аніон  $\text{RO}^-$ , який утворився би в результаті відщеплення протону, нестабільний внаслідок високої електронегативності атома оксигену і позитивного індуктивного ефекту радикалу, тобто на ньому локалізована висока електронна густина і тому така частинка нестабільна.

Спирти дають солі **алкоголяти** тільки із сильними основами, наприклад, із лужними металами:



Наявність замісників та структурних фрагментів в радикалі впливає на кислотні властивості спиртів:

- а) в гомологічному ряду кислотність зменшується, оскільки збільшується позитивний індуктивний ефект довшого радикалу як електронодонору, електронна густина на атомі оксигену стає більшою і протон сильніше притягується до такого атома оксигену, тобто важко відщеплюється:

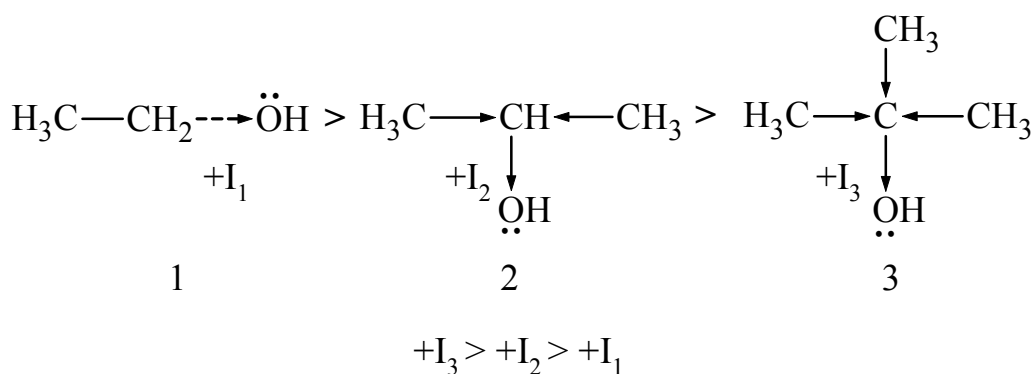


(  $\longrightarrow$  – сильніший індуктивний електронний ефект);

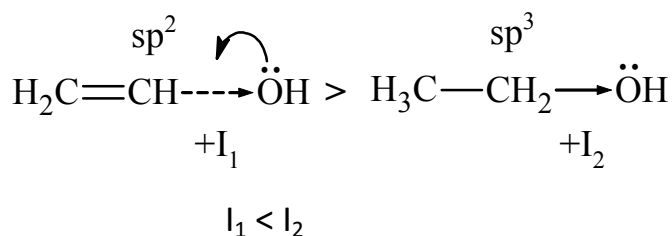
(  $\overset{\cdot\cdot}{\text{O}}\text{H}$  – слабший індуктивний електронний ефект).

Таким чином, метильні групи підвищують електронну густина на атомі оксигену, перешкоджаючи делокалізації від'ємного заряду в алкоксид-аніоні  $\text{RO}^-$ .

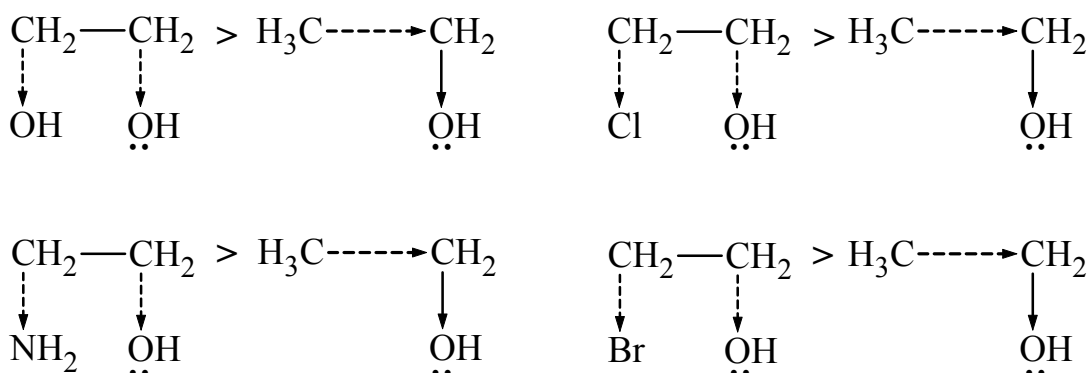
- б) третинні (3) та вторинні (2) спирти менш кислі за первинні (1), оскільки збільшується позитивний індуктивний ефект сусідніх радикалів; електронна густина на атомі оксигену стає більшою, і протон сильніше притягується до такого атома оксигену:



в) ненасичені спирти кисліші за насичені, оскільки позитивний індуктивний ефект  $+I_1$  радикалу із  $sp^2$ -гібридним атомом карбону менший, ніж радикалу із  $sp^3$ -гібридним атомом карбону  $+I_2$ . Крім того, неподілена електронна пара атома оксигену іде на  $p, \pi$ -супряження, внаслідок чого електронна густина на атомі оксигену зменшується і делокалізується по радикалу, і протон легше відщеплюється:



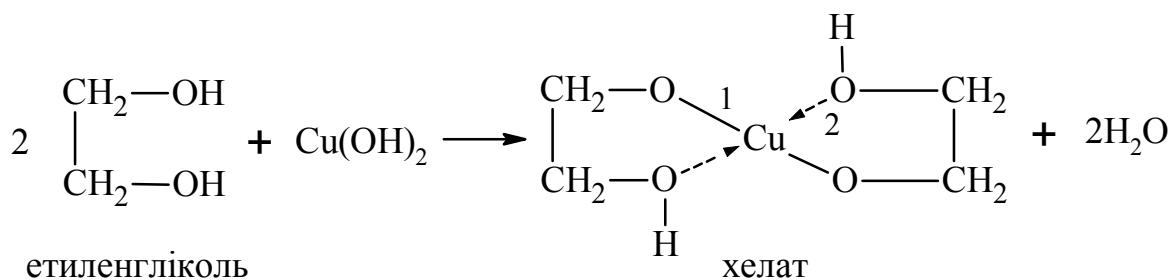
г) електроноакцепторні замісники в радикалі ( $-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ -, галогени) збільшують кислотні властивості, оскільки вони стягують на себе частину електронної густини від радикалу, внаслідок чого електронна густина на атомі оксигену зменшується, і протон легше відщеплюється:



( $\longrightarrow$  – електронний ефект сильніший),  
( $\dashrightarrow$  – електронний ефект слабший).

В результаті підвищеної кислотності багатоатомні спирти можуть взаємодіяти із купрум(II) гідроксидом. Продуктом цієї реакції є **хелати** – розчин блакитного кольору.





В хелатах два типи зв'язку – іонний (1) та ковалентний за донорно – акцепторним механізмом (2).

Утворення хелатів використовується як **якісна реакція** на багатоатомні спирти, а в клінічному аналізі як **простіша реакція** для виявлення моносахаридів в біологічних рідинах.

Таким чином, кислотність визначається величиною електронної густини на атомі оксигену та стабільністю алкоксид-іону R—O<sup>-</sup>.

Електронодонорні замісники подають електронну густину на атом оксигену, перешкоджаючи делокалізації її по радикалу (системі), і кислотність зменшується.

Електроноакцепторні замісники сприяють делокалізації електронної густини, підвищують стабільність алкоксид-аніону, і тим самим підвищують кислотність спиртів.



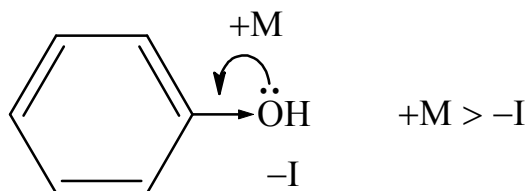
коламін

етанол

пропанол

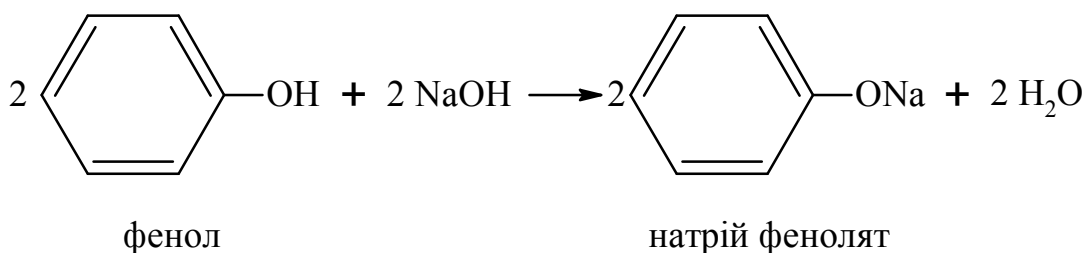
### 2.5.2. Кислотність фенолів

Феноли сильніші кислоти за спирти, оскільки окси-група проявляє сильний позитивний мезомерний ефект (неподілена електронна пара атома оксигену іде на р,π – супряження), внаслідок чого електронна густина на атомі оксигену зменшується, і протон легше відщеплюється.



Крім того, у феноксид – аніоні C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> від'ємний заряд (електронна густина) делокалізована по всьому аніоні, і він досить стабільний, що також обумовлює легкість відщеплення протону.

Феноли дають солі **феноляти** 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 бензеновому ядрі впливає на кислотні властивості фенолів (табл. 11).

Таблиця 11

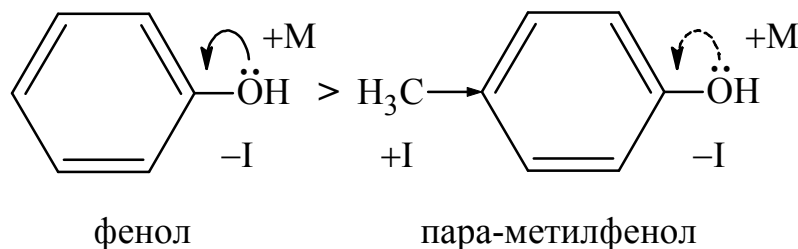
### Кислотність похідних фенолу

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

### Вплив замісників на кислотність фенолу

**Електронодонорні замісники зменшують кислотність фенолу:**

- а) радикал метил в пара-метилфенолі збільшує електронну густину в бензеновому ядрі, тому електронна пара атома 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 за пара-метилфенол:

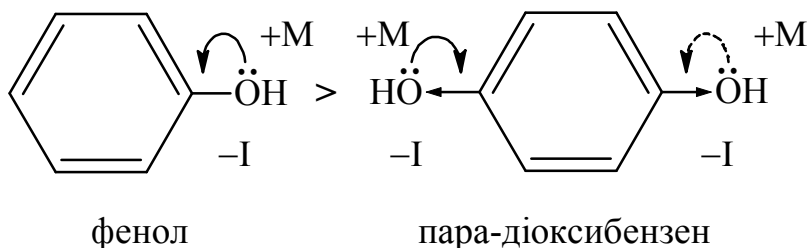


– сильніший мезомерний ефект;

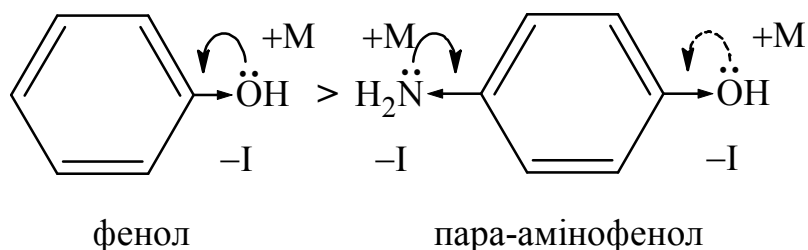
– слабший мезомерний ефект.

- б) в молекулі пара-діоксибензену внаслідок +M ефекту другої оксигрупи зменшу-

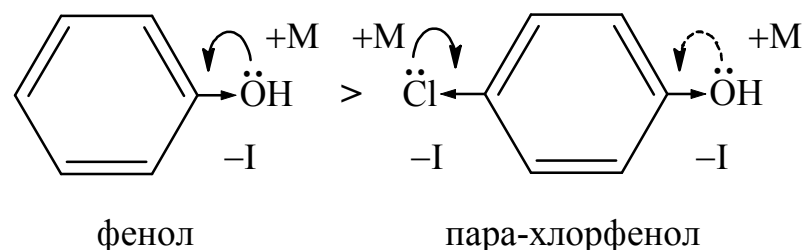
ється +M першої оксигрупи, в результаті на атомі оксигену зберігається досить висока електронна густина, і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за пара-діоксибензен:



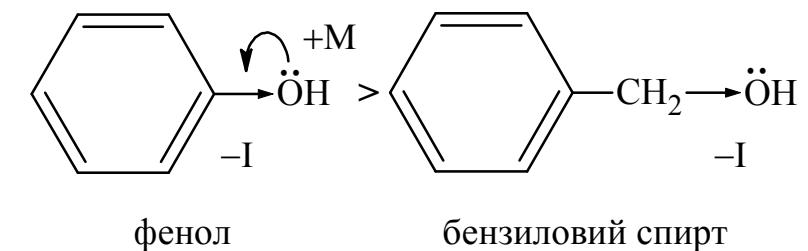
в) в молекулі пара-амінофенолу внаслідок +M ефекту аміногрупи зменшується +M оксигрупи, в результаті на атомі оксигену зберігається досить висока електронна густина, і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за пара-амінофенол:



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:



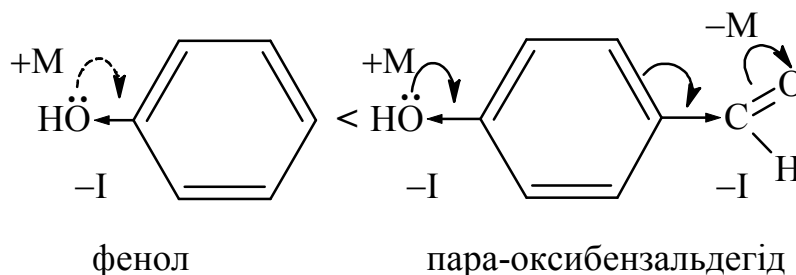
д) в молекулі бензилового спирту виявляється тільки -I (як в спиртах жирного ряду), в результаті на атомі оксигену зберігається досить висока електронна густина, і протон сильніше до нього притягується. Отже, фенол є сильнішою кислотою за бензильовий спирт:



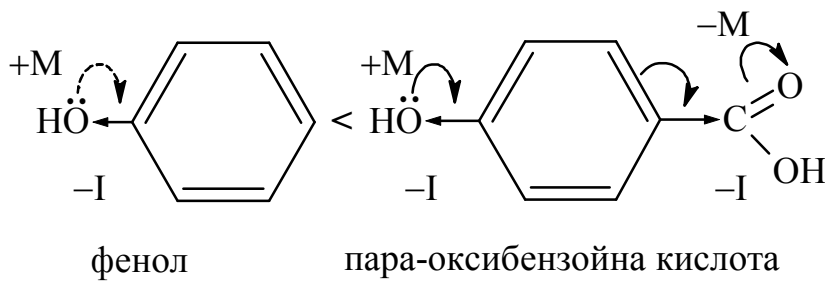
### Електроноакцепторні замісники збільшують кислотність фенолів:

а) в молекулі пара-оксибензальдегіду альдегідна група за негативним індуктивним та мезомерним ефектами зменшує електронну густина в бензеновому ядрі, в ре-

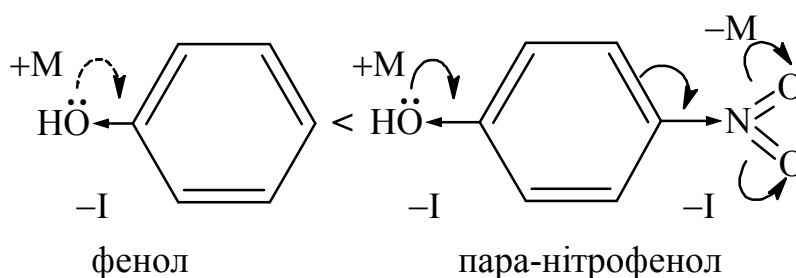
зультаті збільшується +M оксигрупи і зменшується електронна густина на атомі оксигену оксигрупи, тому протон легко відщеплюється; отже, пара-оксибензальдегід сильніша кислота за фенол:



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

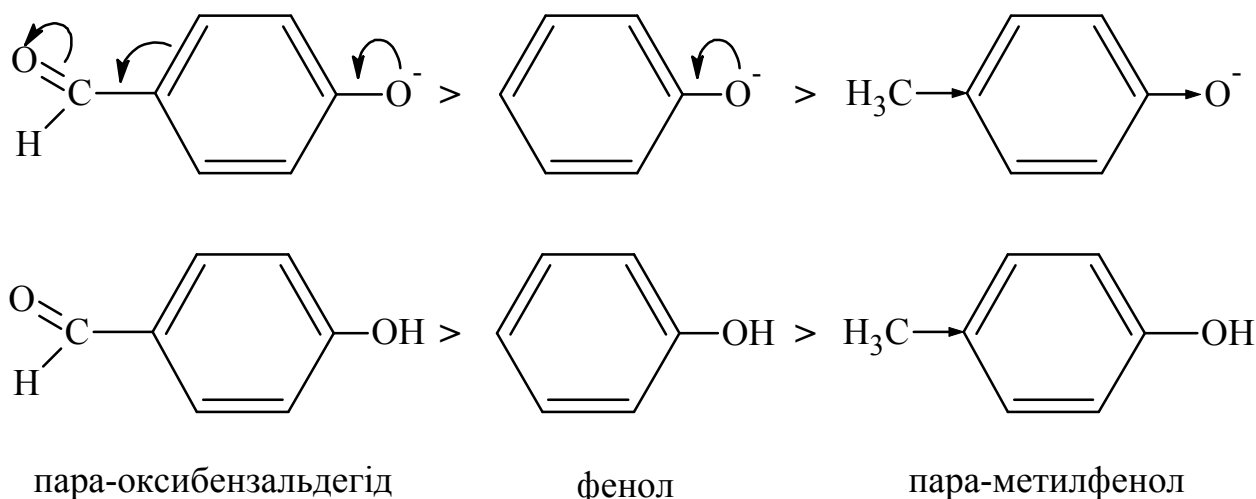


Таким чином, замісники змінюють електронну густина (делокалізацію) в бензеновому ядрі, що впливає на кислотні властивості фенолу.

Кислотність фенолів визначається також стабільністю феноксид – іону  $C_6H_5O^-$ .

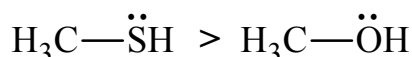
Електроноакцепторні замісники зменшують електронну густина в ядрі і сприяють делокалізації від'ємного заряду (електронної густини) феноксид – іону, стабілізуючи його, тим самим підвищують кислотність фенолів.

Електронодонорні замісники перешкоджають делокалізації від'ємного заряду феноксид-аніону, стабільність його зменшується і кислотність також зменшується.



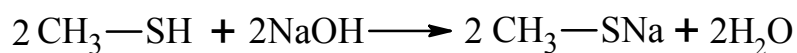
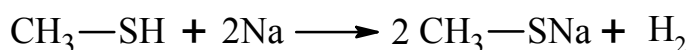
### 2.5.3. Кислотність тіолів

Тіоли проявляють сильніші кислотні властивості за спирти. Атом сульфуру менш електронегативний за атом оксигену, і менше стягує на себе електронну густину від радикалу. Крім того, атом сульфуру має більші розміри за атом оксигену, і на ньому сильніше делокалізована електронна густина. Тому на атомі сульфуру створюється не дуже висока електронна густина, і протон не так сильно з ним зв'язаний:



Внаслідок низької електронегативності атома сульфуру від'ємний заряд меркаптид-аніону  $\text{RS}^-$  делокалізований в більшій мірі, ніж в алкоксид-аніоні  $\text{RO}^-$ , тому  $\text{RS}^-$ -аніон стабільніший, і кислотність тіолів вища.

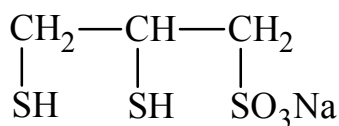
Тіоли взаємодіють із металами, лугами і дають солі **тіоляти**:



натрій  
метилмеркаптид

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

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



унітіол

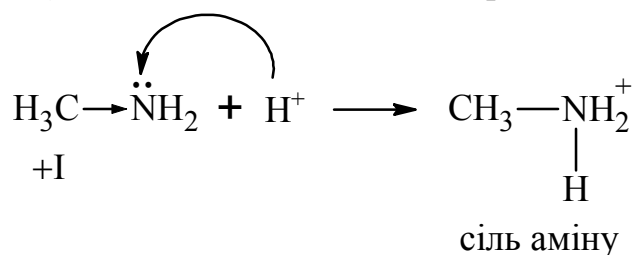
## 2.5.4. Оснóвність амінів

Аміни це органічні основи. **Оснóвність** – це здатність давати вільну електронну пару для зв'язку із протоном кислоти. Оснóвні властивості амінів за Льюїсом обумовлені наявністю неподіленої електронної пари на атомі нітрогену та електронними ефектами радикалів та замісників.

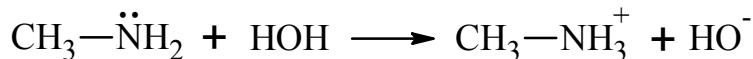
Аміни жирного ряду проявляють досить сильні оснóвні властивості (в порівнянні із аміаком), оскільки:

- аміни є донорами неподіленої електронної пари (на атомі нітрогену), яка не сильно притягується до атома нітрогену внаслідок меншої електронегативності (порівняно із киснем);
- електронна густина на атомі нітрогену збільшується в результаті позитивного індуктивного ефекту радикалу.

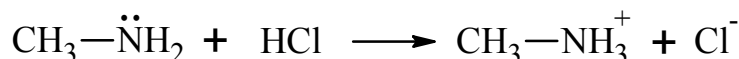
Тому на атомі нітрогену створюється висока електронна густина, і він легко притягує до себе протон (тобто є такою основою за Бренстедом):



Аміни взаємодіють із водою, кислотами:



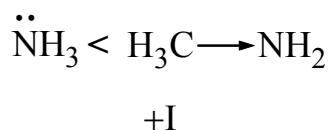
(гідроксид-аніон можна виявити в розчині за допомогою фенолфталеїну)



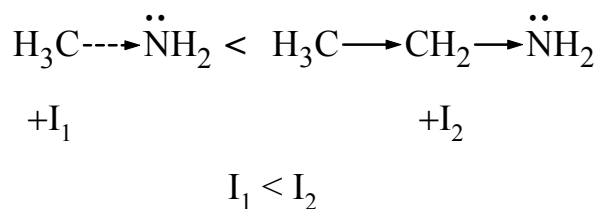
(хлорид-аніон можна виявити за допомогою аргентум нітрату).

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

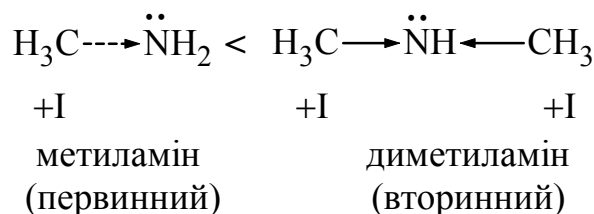
- аміни** сильніші основи за аміак, оскільки в результаті позитивного індуктивного ефекту радикалу на атомі нітрогену збільшується електронна густина, і він легко притягує до себе протон (за Бренстедом):



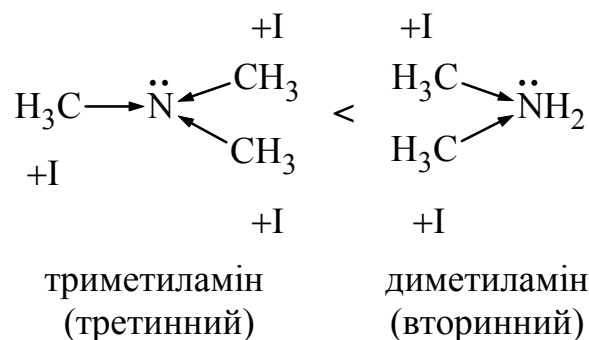
- в гомологічному ряду оснóвність амінів збільшується, оскільки збільшується позитивний індуктивний ефект довшого радикалу, електронна густина на атомі нітрогену стає більшою, і амін активніше взаємодіє із протоном кислоти:



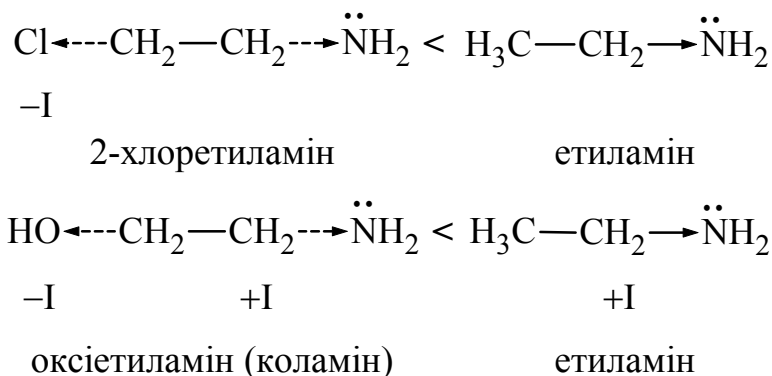
в) **вторинні аміни** сильніші основи за первинні, оскільки збільшується позитивний індуктивний ефект двох радикалів, електронна густина на атомі нітрогену стає більшою, і вторинний амін активніше притягує до себе протон кислоти:



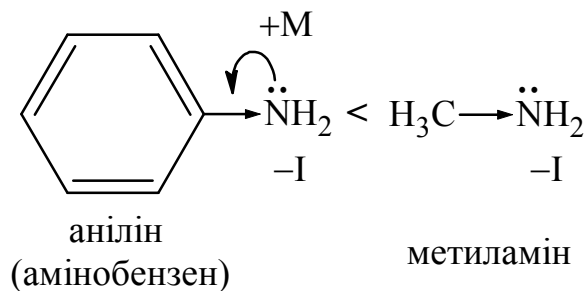
**Третинні аміни** менш основні за вторинні, оскільки три метильні групи перешкоджають підходу протону (просторовий чинник):



г) **електроноакцепторні замісники** ( $\text{OH}^-$ , галогени) зменшують основність амінів, оскільки частину електронної густини від радикалу вони стягують на себе, внаслідок чого на атомі нітрогену зменшується електронна густина, і протон не так активно його атакує:

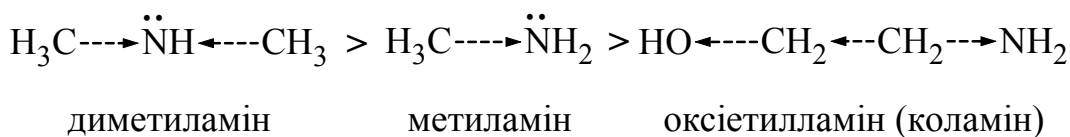


д) **ароматичні аміни** (анілін) проявляють слабкі основні властивості, оскільки електронна пара атома нітрогену іде на  $p, \pi$ -супряження (тобто делокалізується по супряженій системі ароматичного ядра і мало доступна для зв'язку із протоном кислоти), і такий атом нітрогену дуже важко приєднує до себе протон (а неподілена електронна пара атома нітрогену в амінах жирного ряду вільна, мезомерний ефект відсутній і нітроген легко атакується протоном):

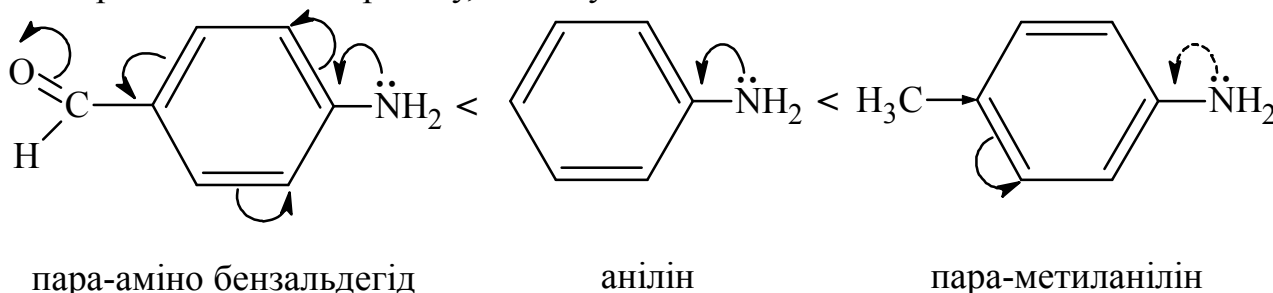


Таким чином, основність амінів обумовлена наявністю неподіленої електронної пари атома нітрогену та впливу замісників.

**Електронодонорні замісники** збільшують основність амінів жирного ряду, надаючи атому нітрогену свою електронну густину, а електроноакцепторні – зменшують основність, тому що стягують на себе електронну густину від атома нітрогену:



В ароматичних амінах електронодонорні замісники перешкоджають делокалізації неподіленої електронної пари атома нітрогену по бензеновому ядру, збільшуючи основність. Електроноакцепторні замісники стягують на себе електронну густину від ядра і від атома нітрогену, зменшуючи основність:

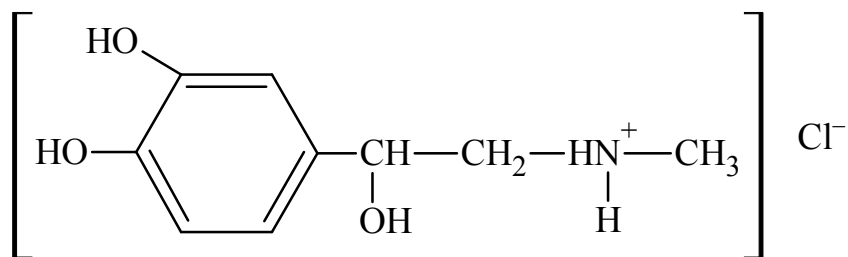


### Біологічне значення оснóвності амінів

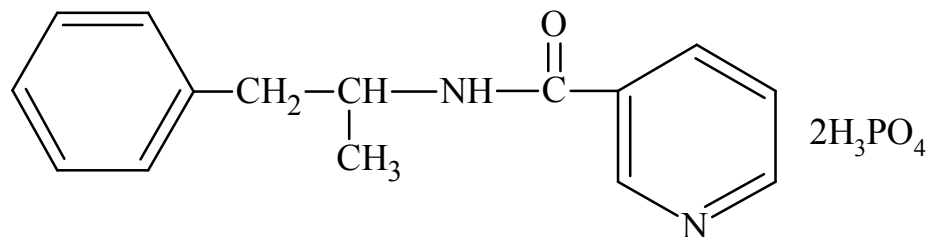
Серед лікарських речовин багато амінів. Вони використовуються у вигляді солей неорганічних та органічних кислот. Це збільшує їх розчинність у воді та швидкість всмоктування.



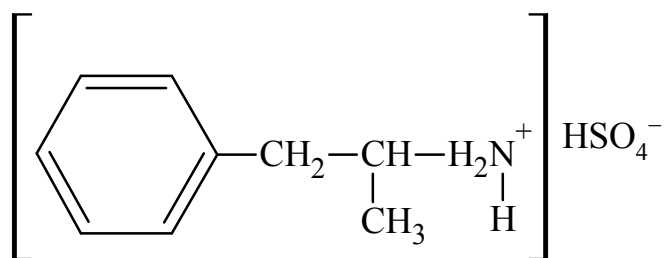
## Аміни як лікарські речовини



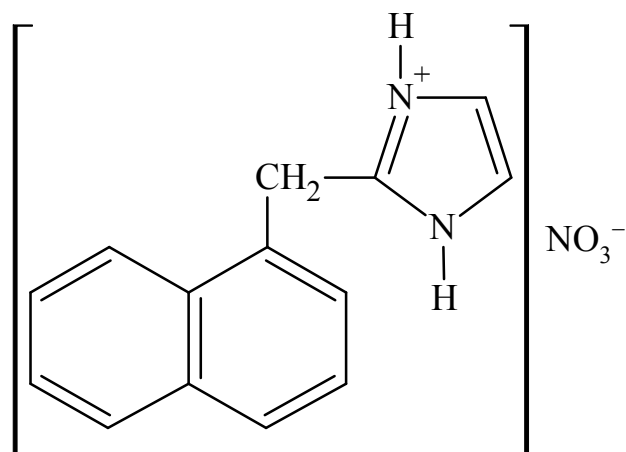
адреналін хлорид



фенатин дифосфат



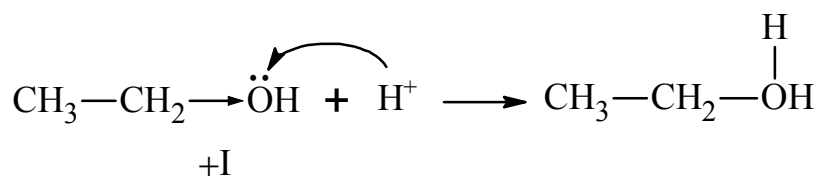
фенамін гідросульфат



нафтізін нітрат

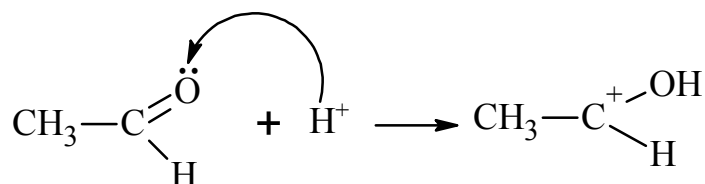
### Оснóвність окремих атомів в різних органічних сполуках:

- а) спирти можуть проявляти оснóвні властивості за рахунок неподіленої пари електронів атома кисню. Такий атом кисню може бути атакований протоном, тобто протонуватися:



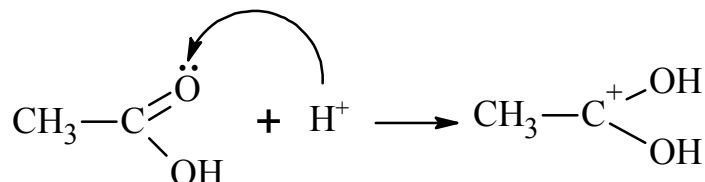
Такий процес може іти в реакціях нуклеофільного заміщення або елімінування (відщеплення) окси – групи.

б) в альдегідах протонується атом оксигену альдегідної групи, який проявляє оснóвні властивості завдяки неподіленій електронній парі:



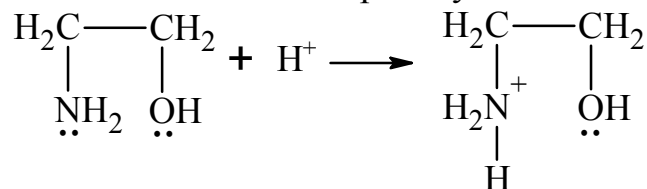
Такий процес іде в реакціях нуклеофільного приєднання в альдегідах.

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

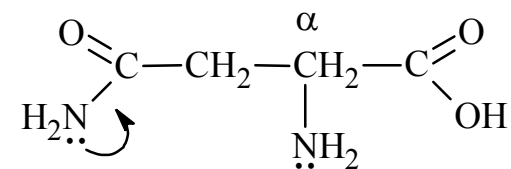


Такий процес іде в реакціях нуклеофільного заміщення в карбонових кислотах та їх похідних.

г) в молекулі **коламіну** оснóвні властивості можуть проявляти як аміно- так і окси- група, але аміногрупа оснóвніша, через нижчу електронегативність атома нітрогену, тому під час взаємодії із кислотою протонується саме аміногрупа:

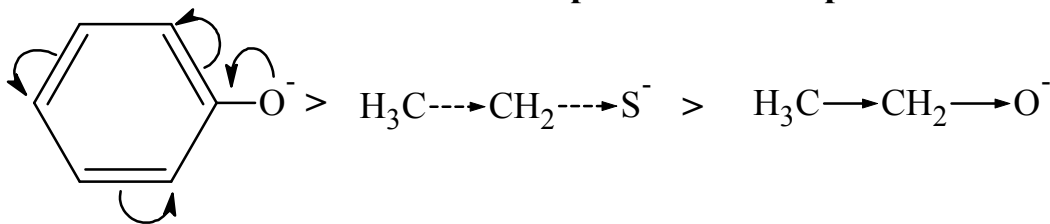


д) в амідах амінокислот оснóвні властивості проявляє аміногрупа в  $\alpha$ -положенні, в той час як амідна група не проявляє оснóвних властивостей, тому що неподільна електронна пара нітрогену вступає в р,л-супряження:



р,л-супряження

**Порівняння кислотних властивостей різних класів органічних сполук:**



фенол

етантиол

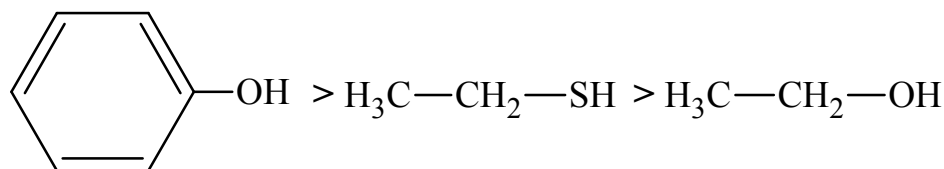
етанол

найстабільніший аніон, електронна густина делокалізована по супряженній системі бензенового ядра

стабільний аніон, електронна густина локалізована на атомі сульфуру великого розміру

менш стабільний аніон, електронна густина локалізована на атомі оксигену малого розміру

Кислотність зменшується



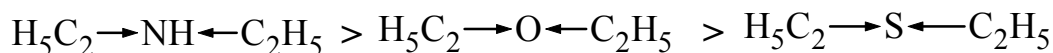
фенол

етантиол

етанол

**Порівняння оснóвних властивостей різних класів органічних сполук:**

Основність зменшується



діетиламін

дітиловий етер

діетилсульфід

основність більша, електронегативність N-3,0, розмір атома N невеликий, електронна густина локалізована на N

основність менша, електронегативність O-3,5, розмір атома O невеликий, більша електронна густина локалізована на O

основність найменша, електронегативність S-2,5, розмір атома S великий, електронна густина локалізована на S

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

## Питання для самоконтролю

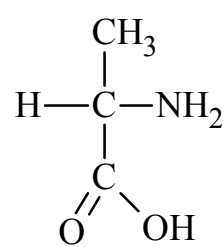
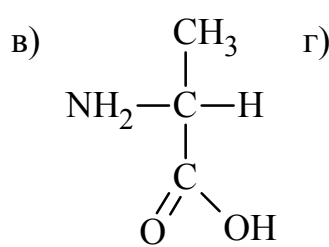
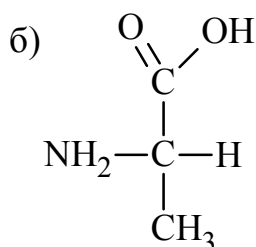
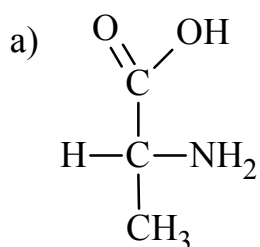
1. Що таке гібридизація?
2. У стані якої гібридизації перебуває атом карбону в алканах, алкенах, аренах?
3. Що таке конфігурація молекули?
4. Що таке енантіомерія та її значення для процесів життєдіяльності?
5. Що таке хіральність?
6. Що таке енантіомери та діастереомери?
7. Чим обумовлена конформаційна ізомерія?
8. Яка спрямованість зв'язків в похідних циклогексану – аксіальне чи екваторіальне – енергетично вигідніша і чому?
9. Які системи називають супряженими?
10. Чим відрізняються пірольний та піридиновий атоми нітрогену?
11. Що таке індуктивний та мезомерний електронні ефекти?
12. Що таке кислотність за Бренстедом та Льюїсом?

## Практичні завдання

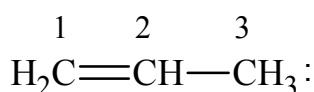
1. Наведіть приклад цис-транс-ізомерів біологічно активних сполук.
2. Напишіть будову, конфігурацію та конформацію брометану.
3. Наведіть приклади оптичних антиподів в організмі людини.
4. Поясніть механізм взаємодії ферменту із субстратом.
5. Наведіть приклади біологічно активних сполук із  $\pi, \pi$  та  $p, \pi$ -супряженням.
6. Наведіть приклади сполук, в яких оксигрупа є електронодонором в одній сполуці та електроноакцептором в другій.
7. Покажіть графічно та порівняйте кислотність фенолу та нітрофенолу.
8. Наведіть приклади амінів-лікарських засобів.

## Приклади тестів відкритого типу

1. Формула L-аланіну  $\text{CH}_3\text{—CH}(\text{NH}_2)\text{—COOH}$ :

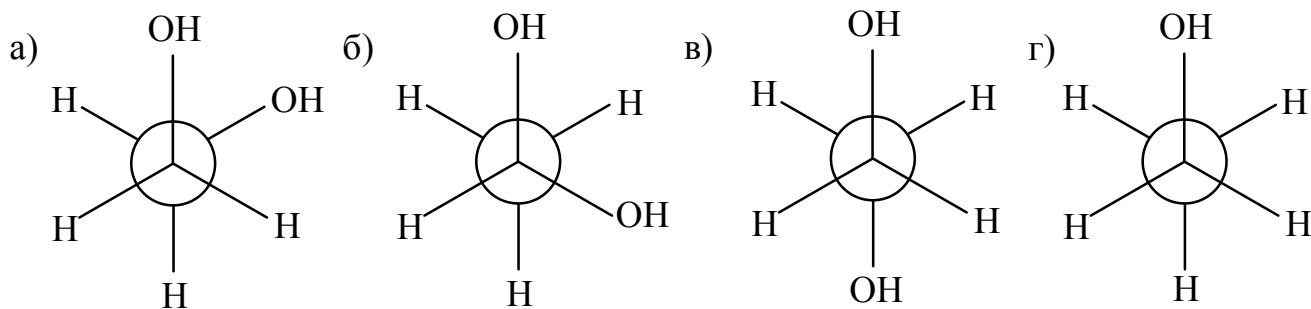


2. Вкажіть тип гібридизації атомів карбону в сполуці

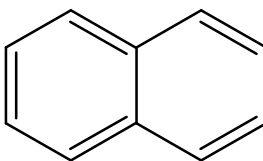


- а)  $\text{C}_1, \text{C}_2 - \text{sp}^2; \text{C}_3 - \text{sp}^3;$
- б)  $\text{C}_1 - \text{sp}; \text{C}_2 - \text{sp}^2; \text{C}_3 - \text{sp}^3;$
- в)  $\text{C}_1, \text{C}_2 - \text{sp}^3; \text{C}_3 - \text{sp}^2;$
- г)  $\text{C}_1 - \text{sp}^2; \text{C}_{2,3} - \text{sp}^3$

3. Напишіть формулу загальмованої конформації етиленгліколю:

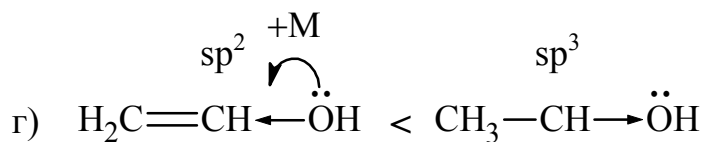
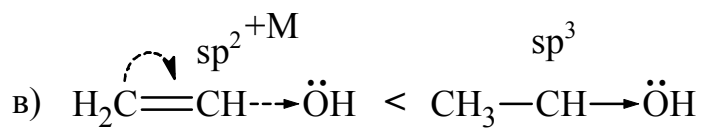
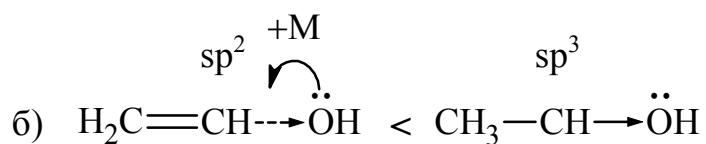
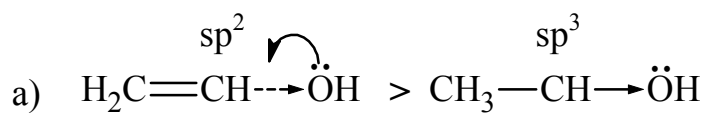


4. Чи підтверджується правило Хюккеля для сполуки:



- а)  $4n + 2 = 12$ ;  $n = 2,5 \rightarrow$  не підтверджується;  
 б)  $4n + 2 = 14$ ;  $n = 3 \rightarrow$  підтверджується;  
 в)  $4n + 2 = 18$ ;  $n = 4 \rightarrow$  підтверджується;  
 г)  $4n + 2 = 10$ ;  $n = 2 \rightarrow$  підтверджується;

5. Покажіть графічно, який спирт кислотніший:



## Приклади тестів закритого типу

1. Напишіть будову, конфігурацію, загальмовану конформацію аміноциклогексану  $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_{11}$ .
2. Напишіть формули енантіомерів молочної кислоти  $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{COOH}$  та вкажіть їх відносну конфігурацію.
3. Зазначте графічно та вкажіть тип та знак електронних ефектів аміногрупи в молекулах:



4. Найдіть три ознаки ароматичності в молекулі піролу.
5. Покажіть графічно та порівняйте кислотність одно- та багатоатомних спиртів.
6. Чому аміни-лікарські засоби використовують у вигляді солей різних кислот?

## Ускладнені тести

1. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Яку конфігурацію і чому мають вищі ненасичені жирні кислоти в організмі людини?»:
  - а) вони мають цис-конфігурацію;
  - б) вони мають транс-конфігурацію;
  - в) вони мають скорочений та зігнутий вигляд;
  - г) вони мають лінійну конфігурацію;
  - д) конфігурація має значення для підтримки структури клітинної мембрани;
  - е) конфігурація знижує ризик розвитку атеросклерозу.
2. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чим обумовлені високі кислотні властивості фенолу?»:
  - а) впливом бензенового ядра;
  - б) позитивним мезомерним ефектом окси-групи;
  - в) від'ємним індуктивним ефектом оксигрупи;
  - г) стабільністю фенокід-аніону;
  - д) легкістю відщеплення протону.
3. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чим обумовлені високі оснóвні властивості амінів?»:
  - а) легко притягуються протони;
  - б) позитивним індуктивним ефектом радикалу;
  - в) легкістю притягування протону;
  - г) низькою електронегативністю атома нітрогену;
  - д) легкістю відщеплення протону та впливом радикалу;
  - е) атом нітрогену є донором неподільної електронної пари.
4. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання: – «Чому лікарські засоби-аміни використовують у вигляді солей?».
  - а) вони добре реагують із кислотами;
  - б) вони краще розчиняються у воді;

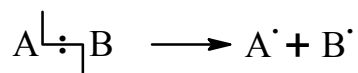
- в) вони утворюють мало розчинні комплекси;
- г) вони швидше всмоктуються;
- д) вони швидше діють в організмі людини.

## ЧАСТИНА 3. РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ВУГЛЕВОДНІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ

### 3.1. Способи розриву хімічних зв'язків

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

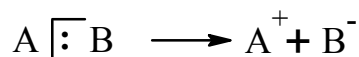
1. Гомолітичний розрив зв'язку, під час якого утворюються частинки однакові за електронною будовою:



Кожна частинка, яка утворилася має один неспарений електрон.

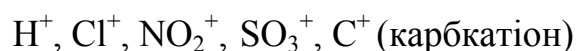
**Частинки із одним або більше неспареними електронами називаються вільними радикалами.**

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



Частинка  $A^{+}$  називається **електрофіл (E1)** – це частинки із нестачею електронної густини.

Прикладами електрофілів є такі частинки:



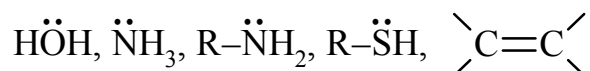
Знак «+» означає вільну орбіталь, на яку електрофіл може приймати електронну пару від нуклеофілу.

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 кисню, нітрогену або сульфуру є неподільна пара електронів; алкени, арени, 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**.

Необхідно зауважити, що принцип взаємодії неорганічних сполук між собою та органічних сполук між собою схожий, тобто притягуються частинки із різними зарядами. Але якщо в неорганічних сполуках заряджені частинки (іони) виникають в



результаті дисоціації, то в органічних – в результаті електронних ефектів, тому що більшість органічних молекул не дисоціюють.

В схемах реакцій, що подаються надалі як приклади, не завжди вказуються побічні продукти.

### 3.2. Радикальне заміщення $S_r$ в алканах

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

Наприклад:



пропан

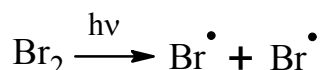
Чому в алканах ідуть реакції **заміщення** і чому саме **радикальне** заміщення?

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 проявляються.

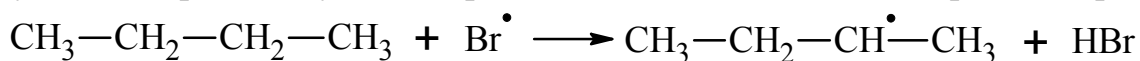
Отже, не можуть виникати центри із надлишком або нестачею електронної густини, тому можлива атака тільки вільними радикалами.

Механізм радикального заміщення розглянемо на прикладі бромовання бутану:

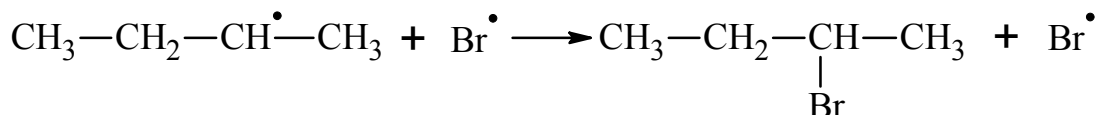
1. Стадія ініціювання: під дією ультрафіолету молекула бромом гомолітично розпадається на два вільних радикали:



2. Один вільний радикал бромову взаємодіє із молекулою бутану, в результаті чого утворюється вільний радикал бутану і саме вторинний радикал, тому що в ньому рівномірніше розподіляється електронна густина у вигляді неспареного електрону, ніж в первинному, і він термодинамічно стійкіший за первинний радикал:

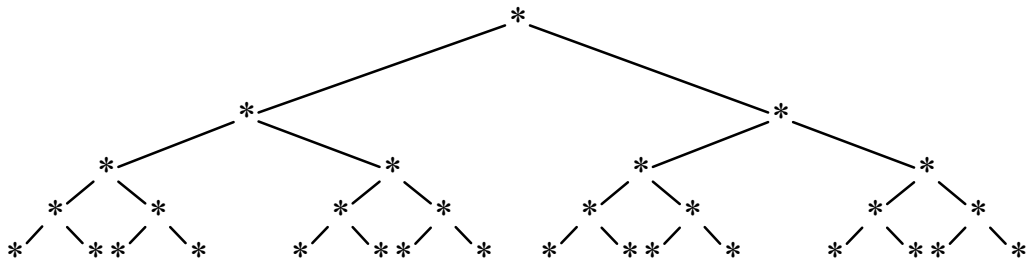


3. Вторинний радикал бутану взаємодіє із новою молекулою бромову, і утворюється продукт радикального заміщення і новий вільний радикал бромову:



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

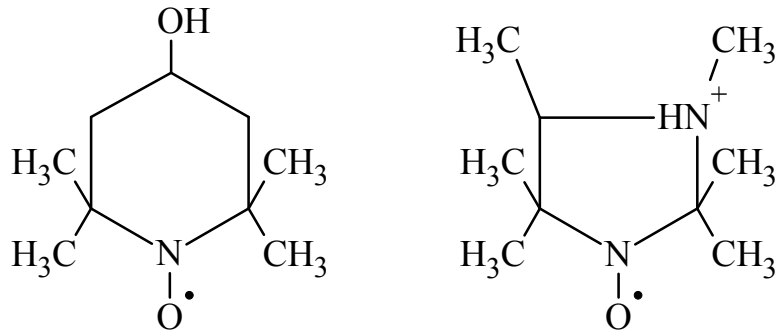
## Схема ланцюгового процесу



### Біологічне значення вільних радикалів.

Вільні радикали мають велике біологічне значення.

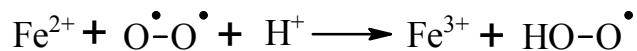
1. Взагалі це дуже реакційно здатні частинки, вони активно вступають в реакції і у вільному стані не існують. Але є деякі вільні радикали досить стійкі, завдяки делокалізації електронної густини. Наприклад:



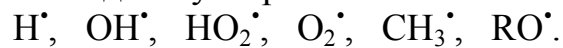
нітроксильний радикал

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

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



В організмі людини утворюються такі вільні радикали:



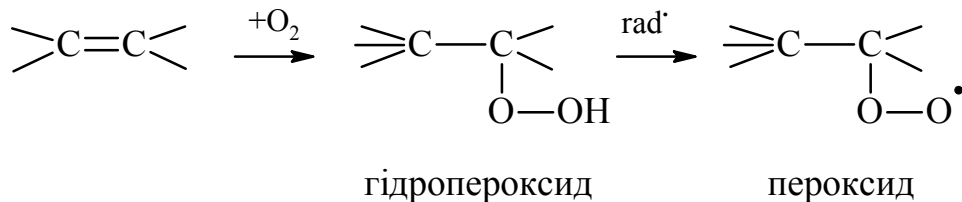
3. В нормі вільні радикали беруть участь в таких процесах:
  - а) пероксидне окиснення ліпідів мембран, що сприяє росту клітин.

Пероксидному окисненню в ліпідах мембран піддаються вищі ненасичені жирні кислоти.

б) синтез простагландинів – біологічно активних речовин із широким спектром дії в організмі людини (активують синтез глікогену в печінці, інгібують зсідання крові та виділення шлункового соку та ін.).

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

а) **значно прискорюється пероксидне окиснення ліпідів мембран**, що призводить до їх руйнування. Схему цього процесу можна показати таким чином:



такий процес відбувається під час **променевої хвороби**;

б) **знижується рівень амінокислот метіоніну та триптофану**, що призводить до уповільнення синтезу білків;

в) **руйнуються дисульфідні зв'язки S-S** в білках;

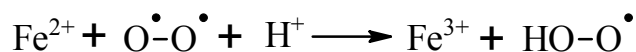
г) дуже чутливим до дії вільних радикалів є процес окиснювального фосфорилування, тобто **порушується синтез АТФ**;

д) **порушується структура ДНК та білків** в результаті алкілування азотистих основ ДНК та бензенових ядер білків;

е) вільні радикали – це один із факторів старіння організму, зокрема **старіння шкіри**. Під дією вільних радикалів відбувається вільно-радикальна полімеризація білка еластину; він стає гідрофобним, жорстким, що призводить до появи зморщок.

Цьому сприяє також кисень повітря, тому що він є бірадикалом  $O^\bullet-O^\bullet$ ;

ж) надлишок феруму в організмі людини призводить до захворювання **гемахроматозу**, так як ферум провокує появу вільних радикалів, які руйнують клітини печінки, серця, підшлункової залози.



з) появі вільних радикалів в організмі людини сприяють **фулерени**. Вони використовуються як добавки до мастильних олій, як компоненти акумуляторів в автомобілях. Із вихлопними газами фулерени потрапляють у повітря, рослини, а потім в організм людини;

і) вільні радикали грають роль у патогенезі виразкової хвороби шлунку, цукрового діабету.

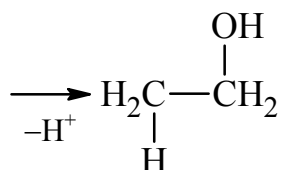
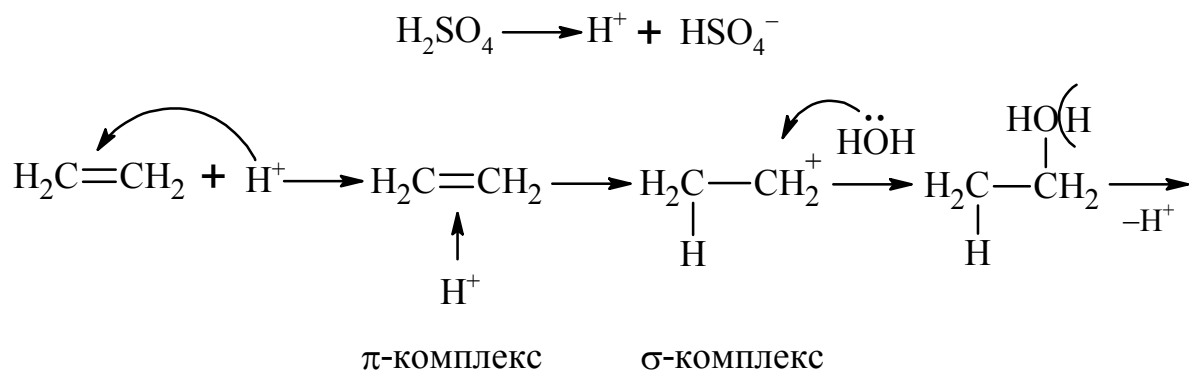
е) харчові азобарвники (Е-122, Е-124) провокують вільно-радикальне окиснення ліпідів, що порушує структуру та проникність мембран.

### Зв'язування вільних радикалів в організмі людини

Організм захищається від дії вільних радикалів за допомогою **антиоксидантів** – це речовини, які зв'язують вільні радикали. В організмі людини цю роль вико-





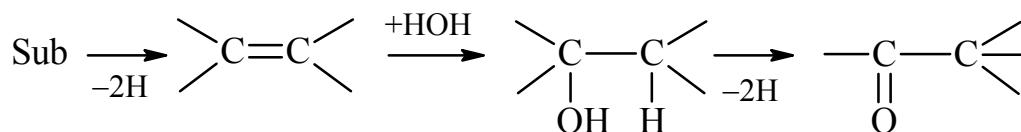


σ-Комплекс атакується водою як нуклеофілом. В результаті приєднання води кисень води стає тривалентним, і від нього відщеплюється протон.

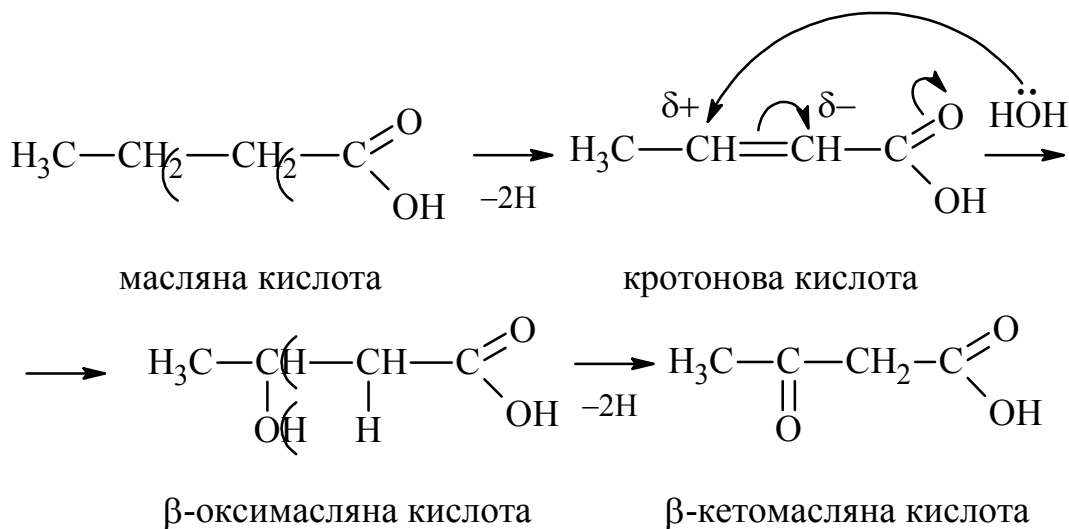
### Біологічне значення гідратації алкенів:

а) в організмі людини гідратація алкенів – одна із головних реакцій процесу **тканинного дихання або біологічного окиснення**.

Загальна схема тканинного дихання така:



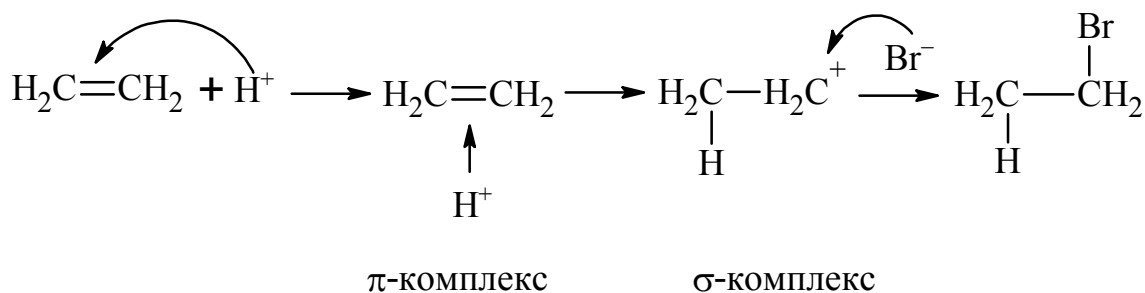
Прикладом може бути такий ланцюг реакцій:



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



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

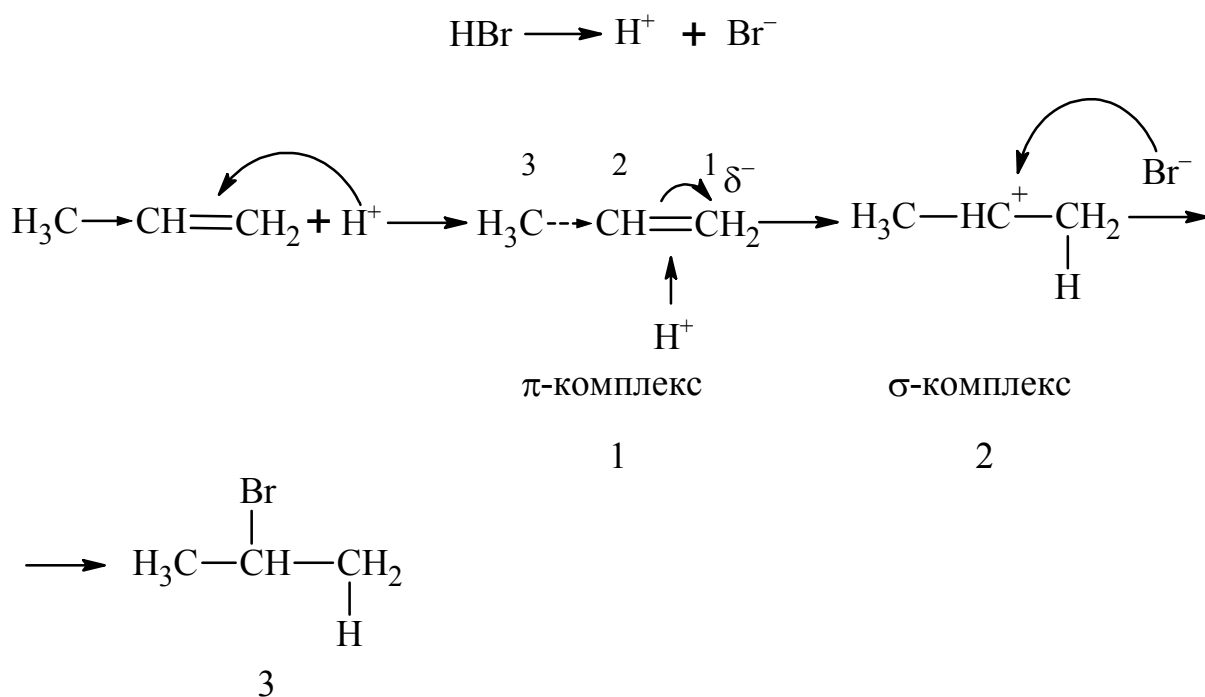


Реакція гідрогалогенування алкенів використовується для синтезу лікарських речовин.

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 графічно записують таким чином:



В  $\pi$ -комплексі (1) іде перерозподіл електронної густини таким чином: за індуктивним ефектом електронна густина від  $\text{C}_3$  ( $\text{sp}^3$ -гібридний атом карбону) зміщується до електронегативнішого атома карбону  $\text{C}_2$  ( $\text{sp}^2$ -гібридний атом карбону), від якого вона відштовхує  $\pi$ -електронну густину подвійного зв'язку на  $\text{C}_1$ . 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 графічно таким чином:



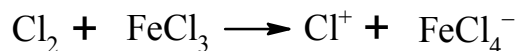


рофіл приєднується до одного із атомів карбону, і утворюється  $\sigma$ -комплекс (3). Він нестійкий, оскільки порушена ароматичність. Щоб позбавитися позитивного заряду в ядрі система відштовхує протон, і утворюється продукт реакції заміщення (4).

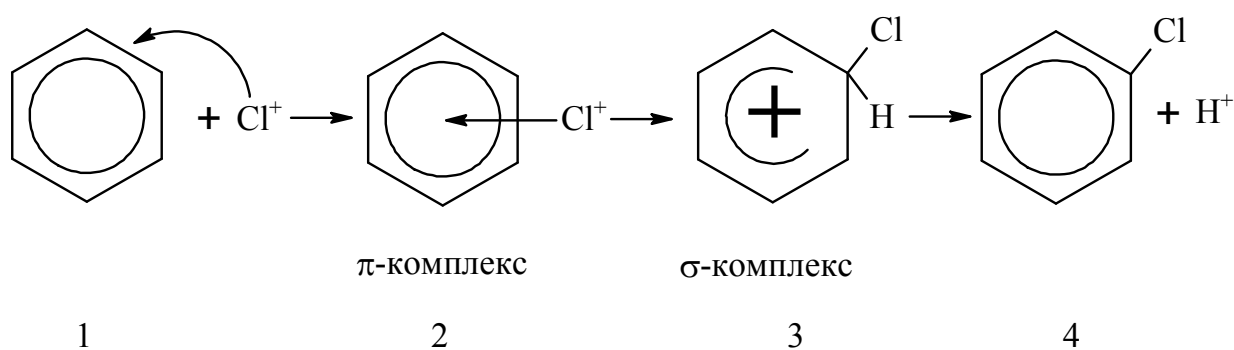
Розглянемо конкретні реакції, які протікають із аренами і вкажемо їх **біологічне значення**.

### 1. Галогенування аренів.

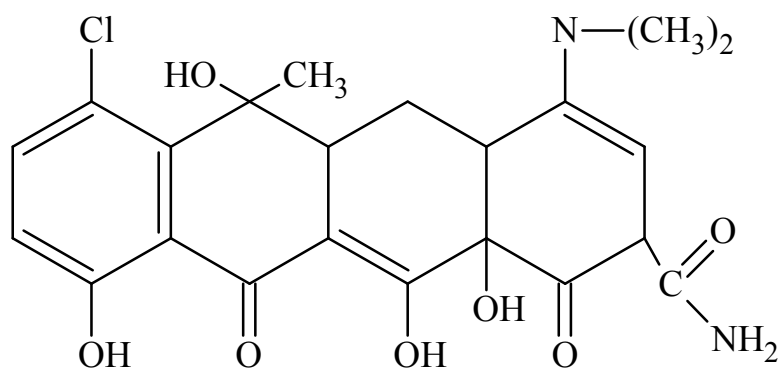
Внаслідок ароматичності галогенування відбувається в присутності каталізатора, за допомогою якого утворюється електрофіл. Каталізаторами є кислоти Льюїса:



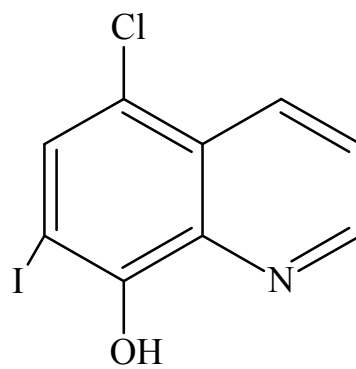
Механізм галогенування можна написати графічно таким чином:



Галогенування аренів використовується для синтезу **лікарських речовин**:



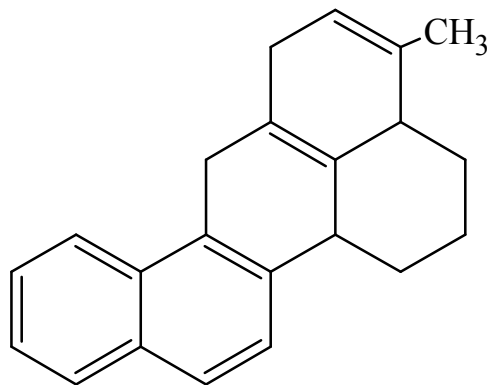
біоміцин (хлортетрациклін, антибіотик)



ентеросептол (для лікування кишкових захворювань)

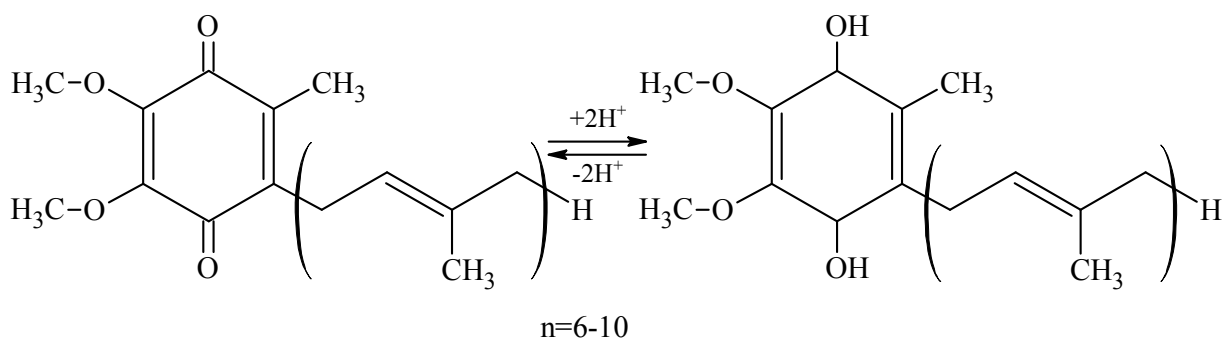


Алкильовані ариени є біологічно активними речовинами:

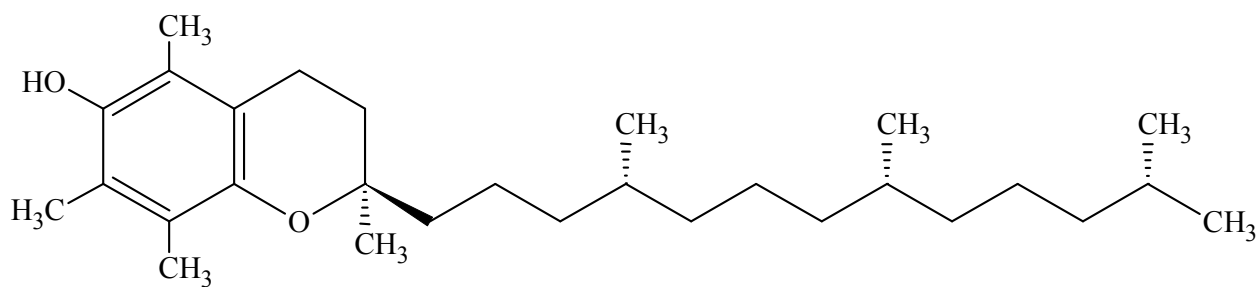


метилхолантрен

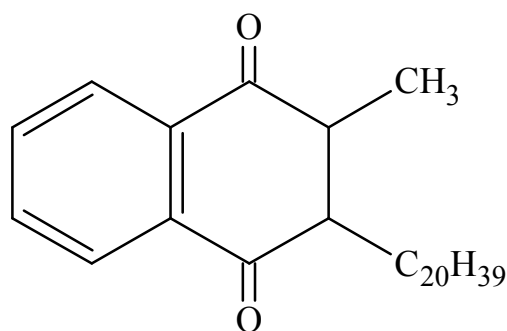
(утворюється в організмі людини в результаті алкілування бензпірену, канцерогенна речовина)



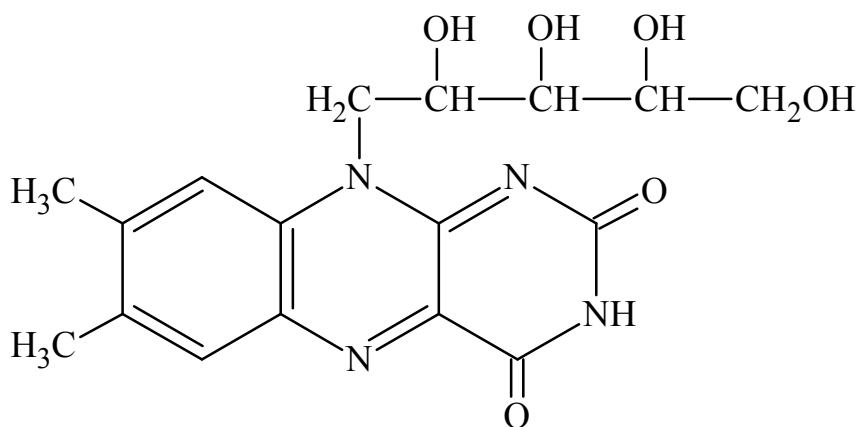
убіхінон (коензим Q, переносить гідроген в організмі)



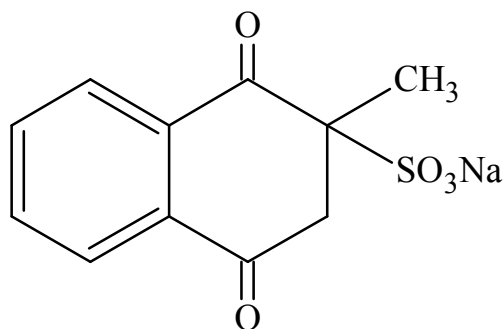
вітамін E ( $\alpha$ -токоферол)



вітамін К  
(антигеморагічний засіб)



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



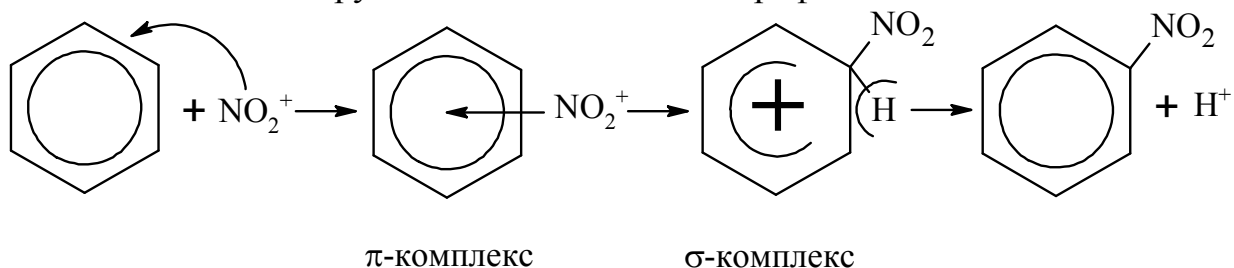
вікасол (підвищує ssidання крові, синтезований українськими вченими під час Великої Вітчизняної війни)

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

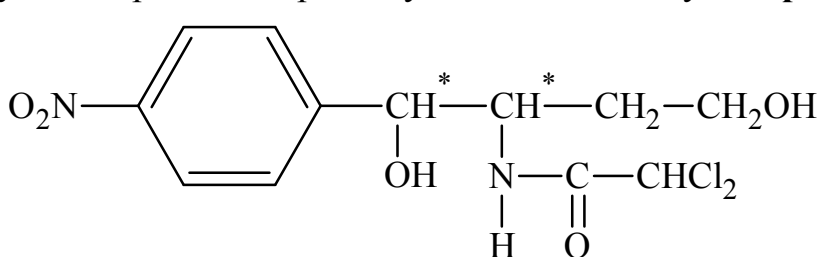
Нітрування проводиться за допомогою нітруючої суміші. Це суміш концентрованих кислот нітратної та сульфатної. В присутності сульфатної кислоти нітратна кислота дисоціює із утворенням іона нітронію NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, який є електрофілом:



Механізм нітрування можна написати графічно таким чином:

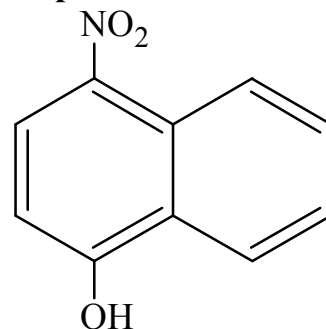


Нітрування аренів використовується для синтезу **лікарських речовин**:



левоміцетин

(синтетичний антибіотик, створений українськими та російськими вченими)

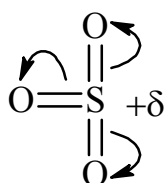


нітроксолін

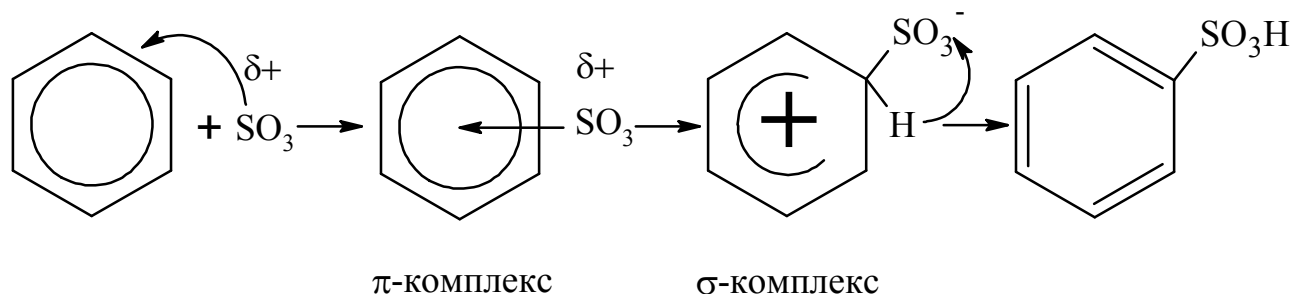
(дезинфікуючий засіб)

#### 4. Сульфування аренів (введення сульфогрупи – $\text{SO}_3\text{H}$ ).

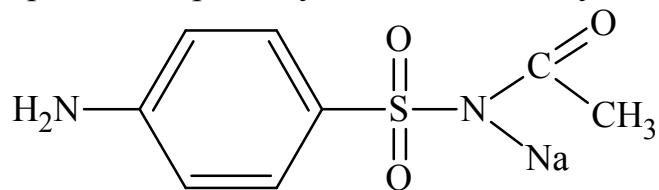
Сульфування проводять за допомогою сульфур(VI) оксиду, в якому в результаті зсуву електронної густини до електронегативнішого атома кисню на атомі сульфуру виникає частковий позитивний заряд. Така частинка буде електрофілом і атакує бензенове ядро.



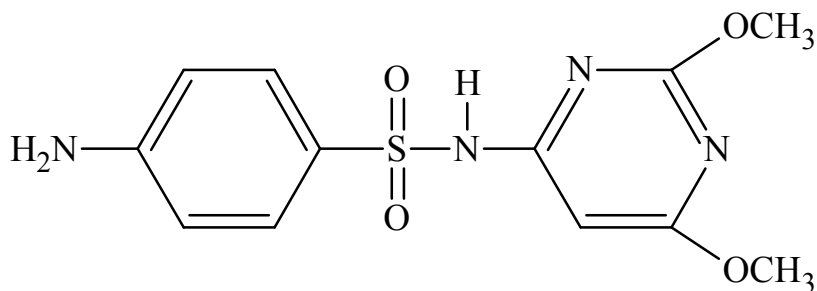
Механізм сульфування можна написати графічно таким чином:



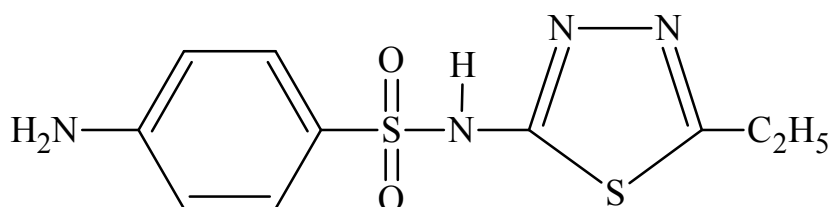
Сульфування аренів використовується для синтезу **лікарських речовин**:



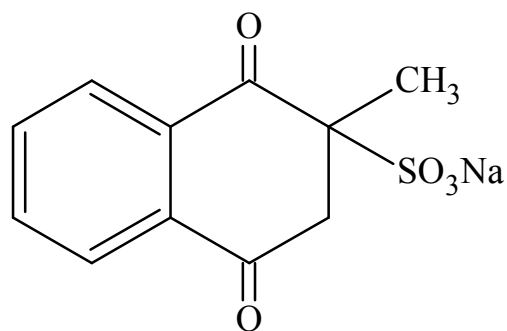
натрій сульфацил (альбуцид) (очні краплі)



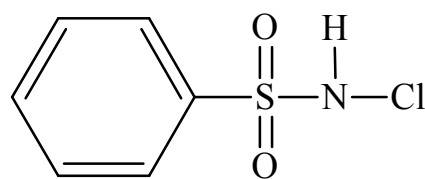
сульфадиметоксин (жарознижуючий,  
знеболюючий засіб)



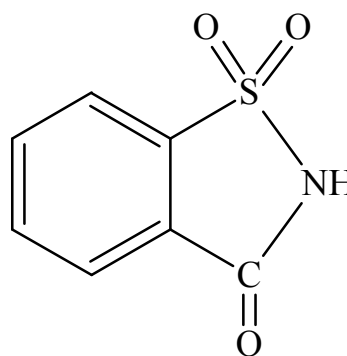
етазол (антибактеріальний засіб)



вікасол (підвищує ссідання крові)



хлорамін  
(дезінфікуючий засіб)



сахарин (смакова речовина,  
замінник цукру)

### 3.4.1. Електронодонорні та електроноакцепторні замісники в аренах

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

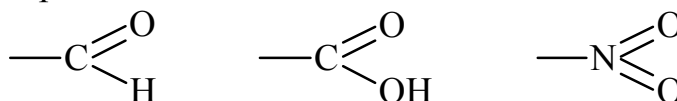
**Електроноакцепторними** називають замісники, які зменшують електронну густину в системі.

Вплив цих замісників особливо проявляється в реакціях електрофільного заміщення в аренах.

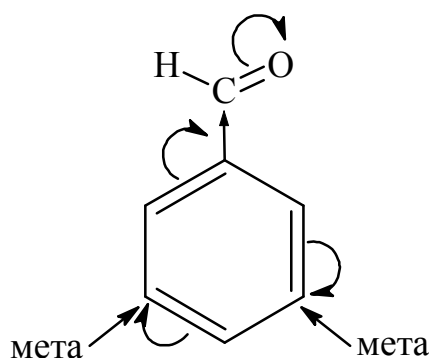
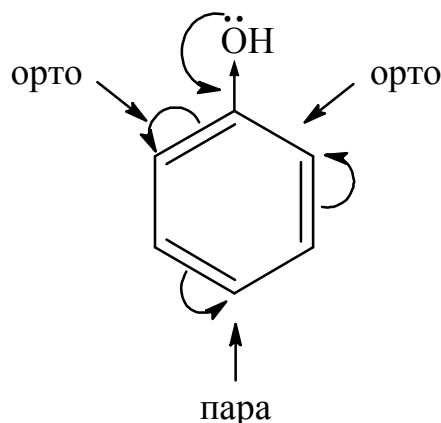
Якщо в бензеновому ядрі є замісники – електронодонорні або електроноакцепторні – то вони направляють інший замісник (галоген, алкіл, нітро- або сульфогрупу) в певне положення.

Електронодонорні замісники: – OH, – NH<sub>2</sub>, – SH, алкіли – направляють інший замісник в **орто-** або **пара** – положення.

Електроноакцепторні замісники:

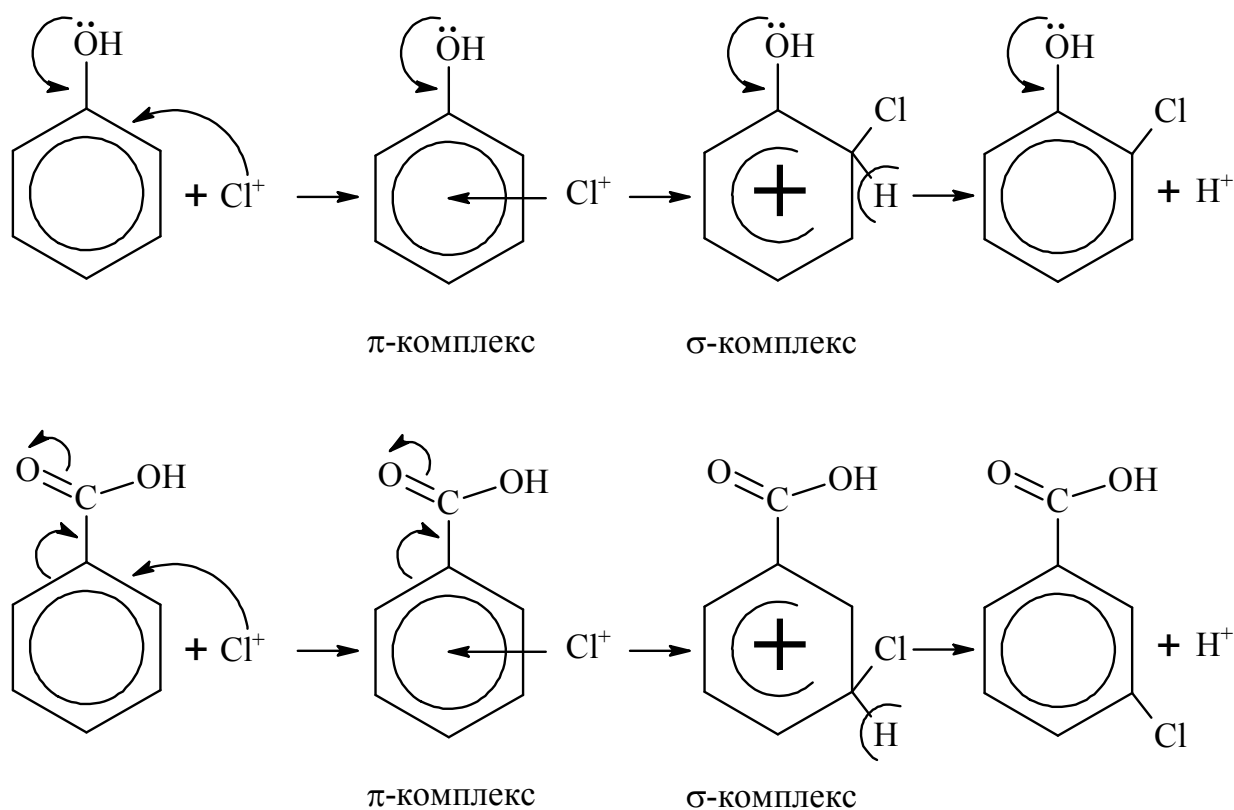


направляють інший замісник в **мета** – положення.





Наприклад:



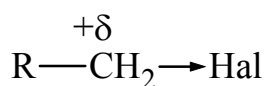
### 3.5. Нуклеофільне заміщення $\text{S}_\text{N}$ в галогеналканах

**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 результаті чого в молекулі виникає центр із нестачею електронної густини.

В галогеналканах ідуть реакції **нуклеофільного заміщення** біля  $\text{sp}^3$ -гібридного атома карбону (тетрагональний атом карбону), тому що:

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





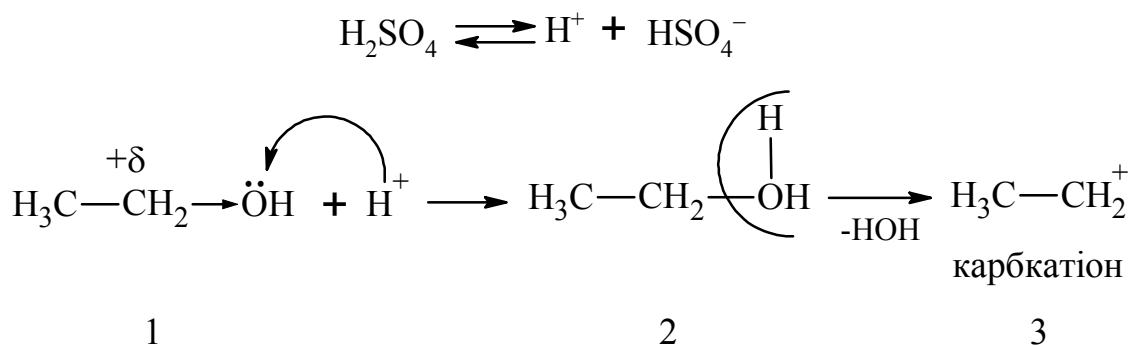




Спирт в цьому випадку реагує як основа (за Льюїсом), оскільки на атомі кисню є неподілена електронна пара.

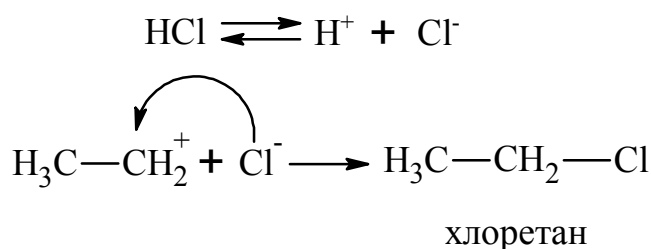
Наприклад, механізм взаємодії спирту із хлороводнем можна написати графічно таким чином:

**1-а стадія:**



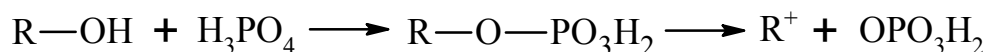
На стадії (1) протон як кислота атакує атом кисню окси-групи. Далі протон приєднується до атома кисню, утворюється проміжна частинка (2), в якій атом кисню став тривалентним, тому відщеплюється молекула води, і утворюється карбокатион (3). Тобто, OH<sup>-</sup>-група, яка важко відщеплюється, зв'язується в молекулу води, яка відщеплюється легко.

**2-а стадія:**

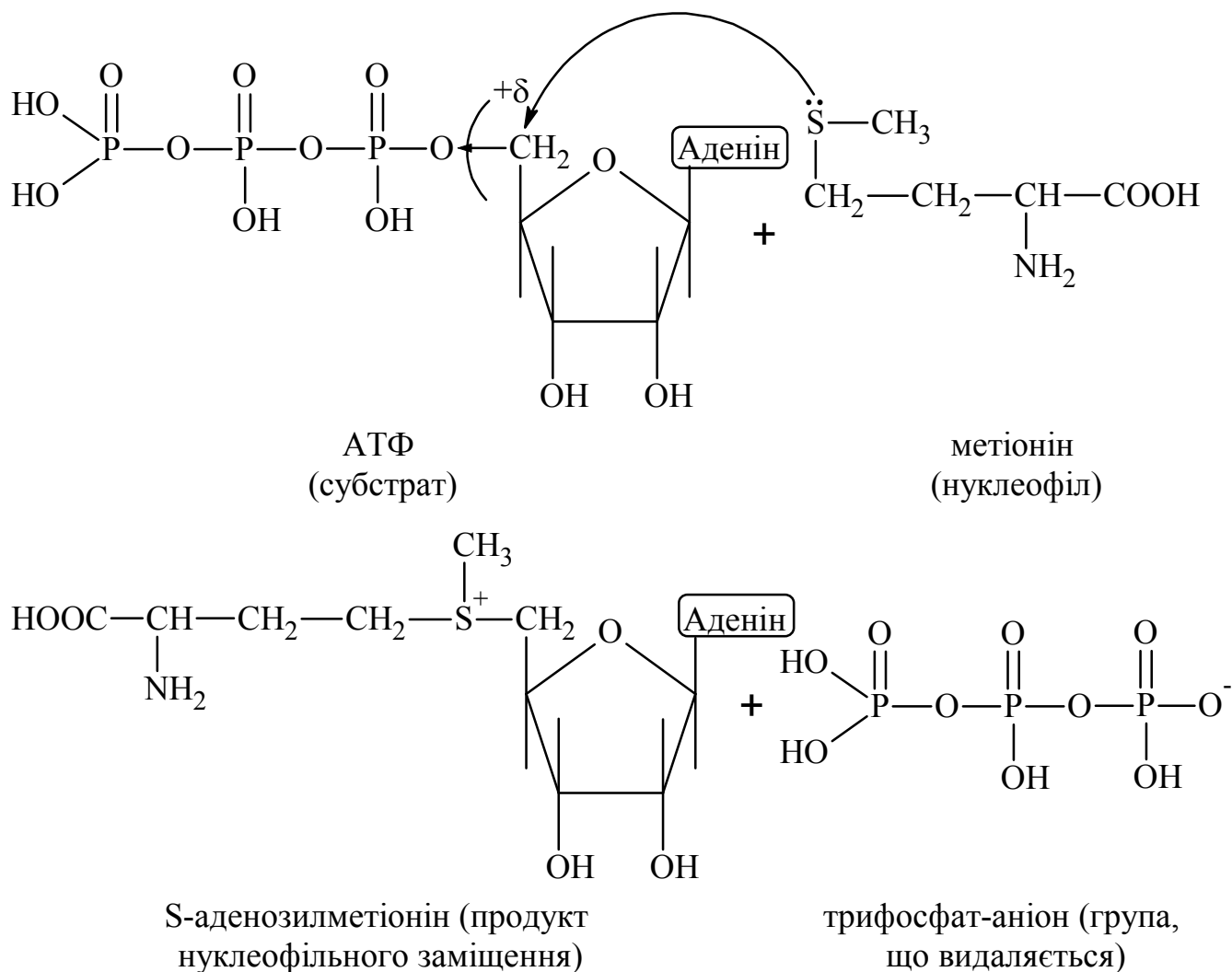


На другій стадії карб-катион атакується нуклеофілом Cl<sup>-</sup> і утворюється кінцевий продукт реакції – хлоретан.

В організмі людини заміщення OH<sup>-</sup>-групи іде через стадію утворення фосфо-ефірів, оскільки фосфатні залишки легко відщеплюються:



Наприклад, синтез S-аденозилметіоніну із АТФ та амінокислоти метіоніну:

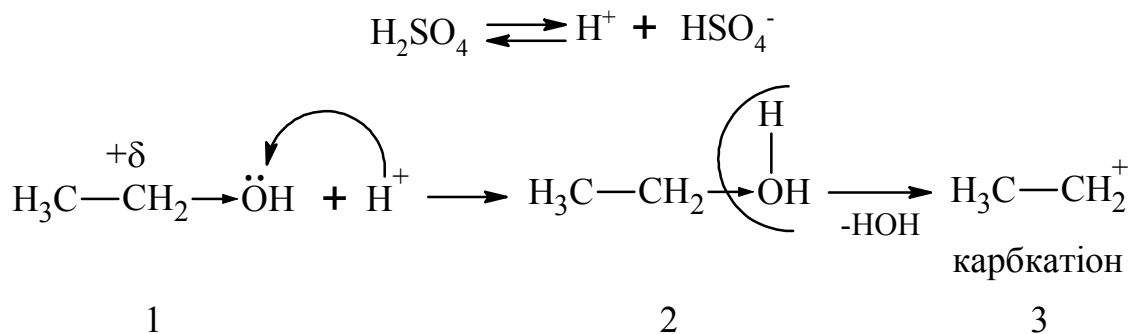


### 3.7. Елімінування *E* в спиртах

Взаємодія між органічними сполуками в багатьох випадках супроводжується конкуруючими реакціями. Такою реакцією для нуклеофільного заміщення в спиртах є реакція **елімінування *E*** (відщеплення). Від спирту відщеплюється молекула води, тобто іде реакція **дегідратації**.

Оскільки окси-група видаляється важко, то необхідно взяти каталізатор  $\text{H}^+$ . Механізм можна написати графічно таким чином:

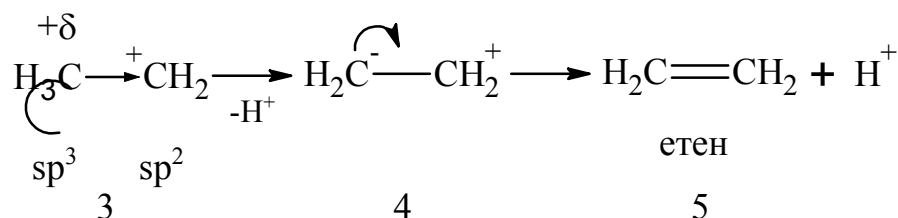
**1-а стадія:**



На стадії (1) протон (кислота) атакує атом кисню (основа) окси-групи. Далі протон приєднується до атома кисню, утворюється проміжна частинка (2), в якій атом кисню став тривалентним, тому відщеплюється молекула води, і утворюється карб-катіон (3). Тобто на першій стадії реакція іде так як і в реакції нуклеофільного заміщення. Далі реакція іде іншим шляхом.

### 2-а стадія:

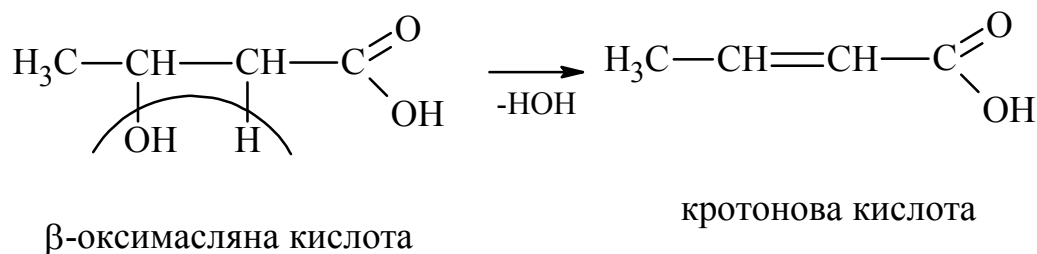
В утвореному карб-катіоні (3) іде перерозподіл електронної густини:



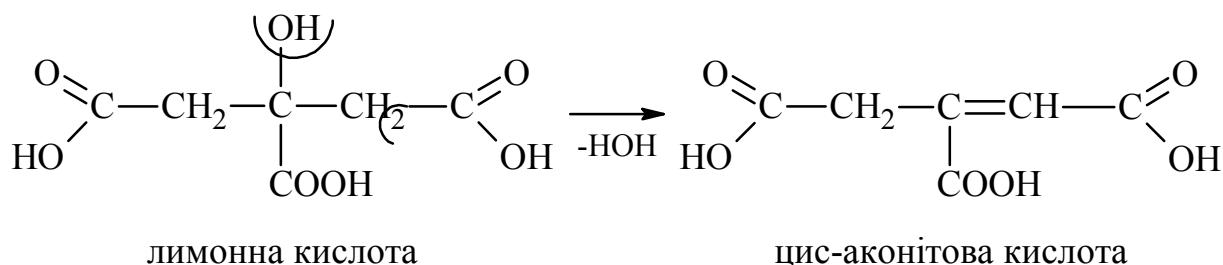
$sp^2$ -гібридний атом карбону в карб-катіоні (3) стягує на себе електронну густину від  $sp^3$ -гібридного атома карбону. На  $sp^3$ -гібридному атомі карбону виникає частковий позитивний заряд ( $\delta^+$ ), і від нього може відштовхуватися протон  $\text{H}^+$ , тобто на цьому карбоні виникає **СН – кислотний центр**. Після відщеплення протону утворюється частинка із позитивним і від'ємним зарядами на різних атомах (4). В результаті перерозподілу електронної густини між атомами виникає подвійний зв'язок, і утворюється продукт елімінування – ненасичений вуглеводень (5).

### Біологічне значення реакцій дегідратації оксисполук:

а) в організмі людини кротонова кислота утворюється в результаті дегідратації  $\beta$ -оксимасляної кислоти:

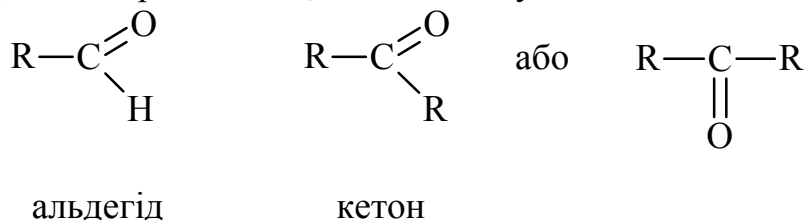


б) в циклі Кребса утворення цис-аконітової кислоти відбувається шляхом дегідратації лимонної кислоти:

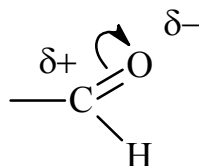


### 3.8. Нуклеофільне приєднання $A_N$ в альдегідах та кетонах

Альдегіди та кетони належать до оксо-сполук. Оксо-сполуками називаються такі органічні сполуки, в яких присутня оксо – група:  $\text{>C=O}$ . Якщо оксо-група з'єднується із атомом гідрогену, то такі сполуки належать до класу альдегідів. Якщо оксо-група з'єднується із радикалом, то такі сполуки належать до класу кетонів:

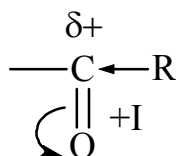


Альдегіди дуже реакційноздатні, оскільки на  $sp^2$ -гібридному атомі карбону (тригональний атом карбону) виникає високий частковий позитивний заряд в результаті зрушення  $\pi$ -електронної густини подвійного зв'язку до сильно електронегативного атома кисню:



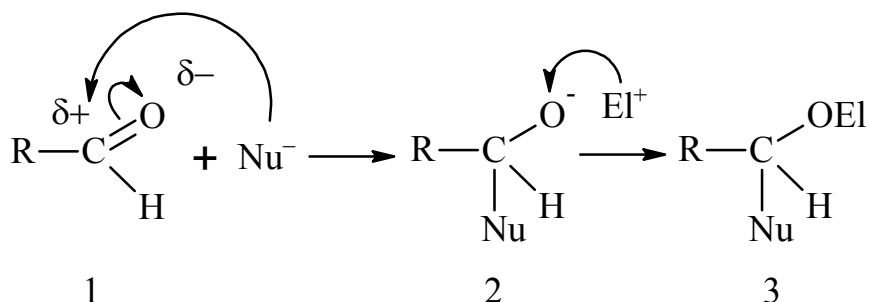
Такий атом карбону атакується нуклеофілом.

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



Тому механізм нуклеофільного приєднання розглянемо на прикладі альдегідів.

#### Схема механізму нуклеофільного приєднання:

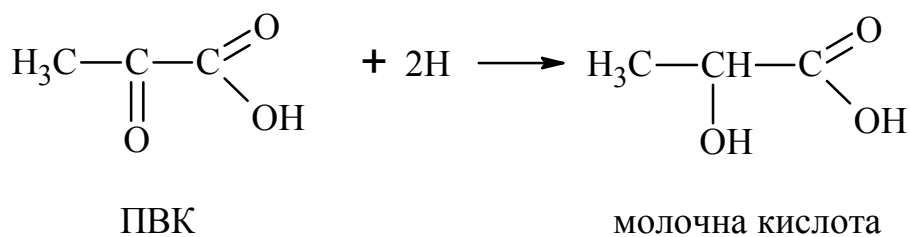


На стадії (1) нуклеофіл атакує атом карбону із нестачею електронної густини. В результаті атаки розривається подвійний зв'язок  $\text{C=O}$ , нуклеофіл приєднується до атома карбону, і утворюється проміжна частинка (2). Від'ємний заряд на атомі кисню в частинці (2) нейтралізується електрофілом (частіше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

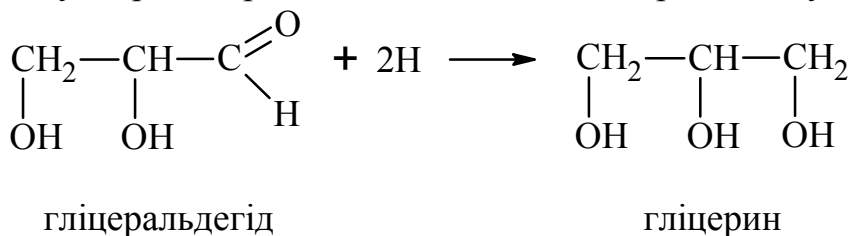
Якщо нуклеофіл слабкий, то використовують каталіз кислотний або лужний.





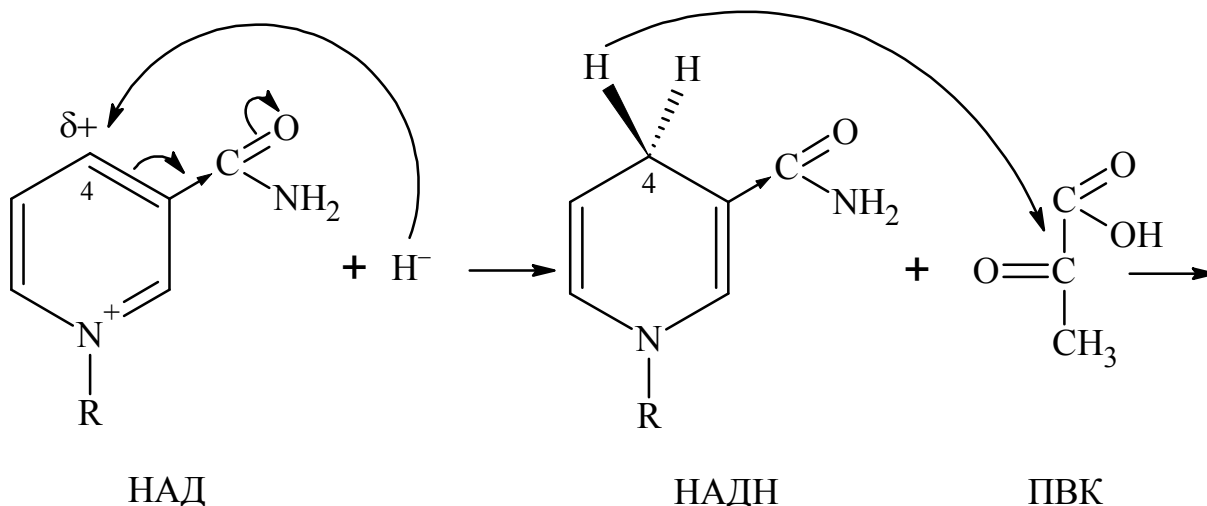


б) В процесі синтезу жирів іде реакція відновлення гліцеральдегіду до гліцерину:



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

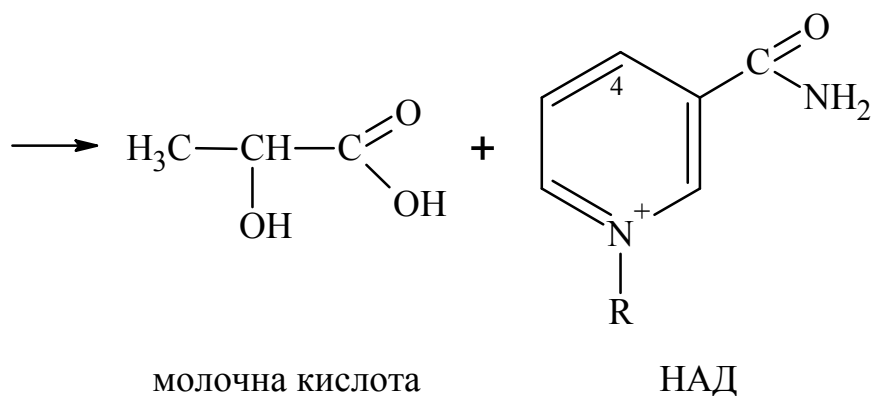
**Хімізм дії НАД:**



В молекулі НАД відбувається перерозподіл електронної густини, і на С<sub>4</sub> виникає частковий позитивний заряд, який атакується нуклеофілом Н<sup>-</sup>, що утворюється в результаті дегідрування субстрату:

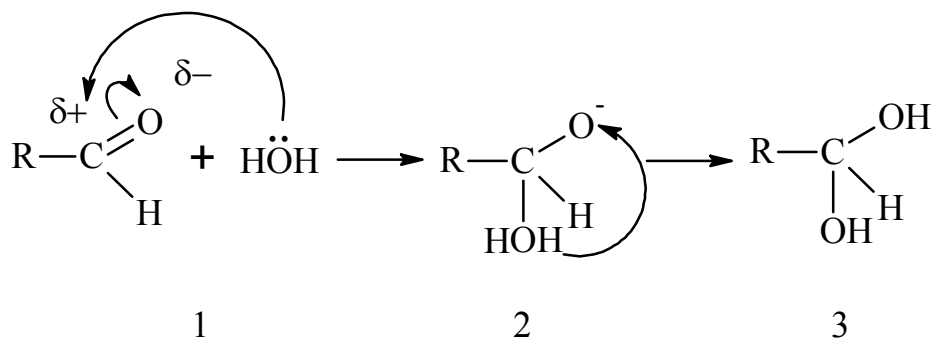


НАД відновлюється до НАДН, а Н<sup>+</sup> переходить в розчин. Відновлена форма НАДН нестійка, тому що порушується ароматичність. Від С<sub>4</sub> відщеплюється Н, той що стоїть над площиною циклу (доведено методом мічених атомів), іде до атома карбону ПВК, а Н<sup>+</sup> із розчину іде до атома кисню ПВК. Таким чином, ПВК відновлюється до молочної кислоти.



## 2. Гідратація альдегідів (може іти без каталізатора).

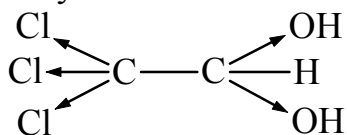
Графічно механізм реакції можна записати таким чином:



Спочатку іде атака молекулою води як нуклеофілом (1), і утворюється проміжна сполука (2), в якій на атомі кисню альдегідної групи виникає від'ємний заряд, а в молекулі води з'являється тривалентний атом кисню, що неможливо. Тому від молекули води відщеплюється протон і переходить на від'ємно заряджений атом кисню. В результаті утворюється кінцевий продукт (3).

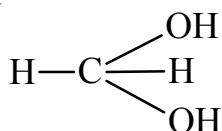
Проте сполуки із двома оксигрупами біля одного атома карбону нестійкі, оскільки кожен атом кисню стягує на себе електронну густина. В результаті нерівномірного розподілу електронної густини в системі виникає надлишок енергії, і від неї відщеплюється молекула води.

Але якщо в радикалі є електроноакцепторні замісники, які стягують на себе частину електронної густини, то в цьому випадку електронна густина делокалізується більш менш рівномірно, і система стає стійкою. Прикладом може бути **хлоралгідрат**, який використовується як снодійний засіб. До того ж наявність оксигруп знижує токсичну дію сполуки в цілому.



хлоралгідрат

Формальдегід в розчині завжди гідратований:

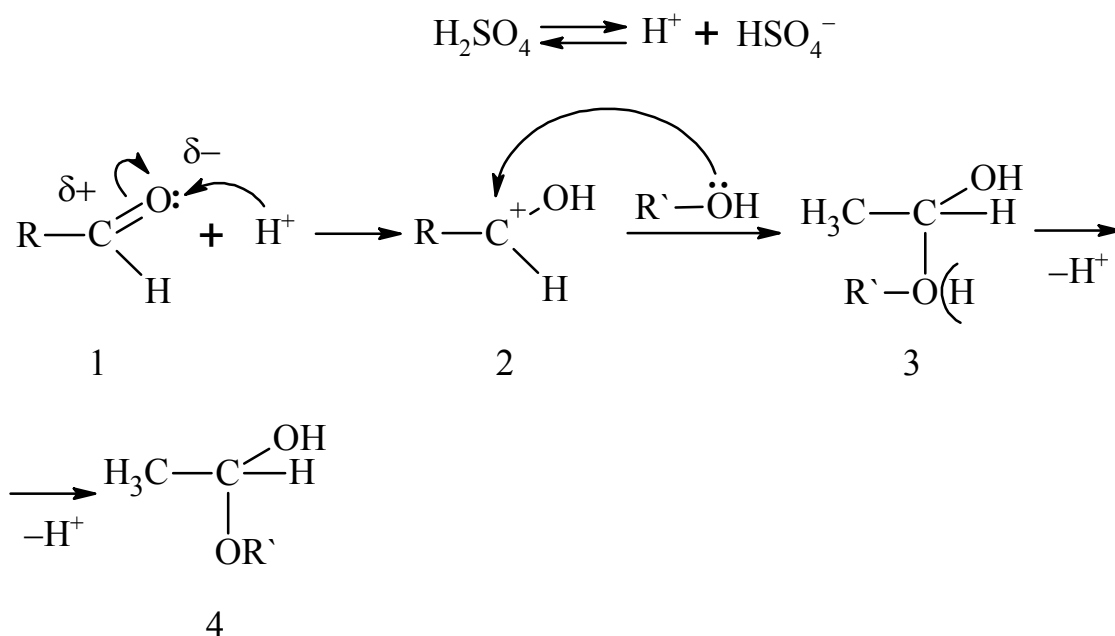


40%-ний розчин формальдегіду називається **формалін**, який використовується для зберігання анатомічних препаратів. Дія формаліну пояснюється необоротною денатурацією білків. Але якщо концентрація водного розчину формальдегіду 0,75 – 1%, спостерігається оборотна денатурація. Це використовується для зберігання тканин та органів із подальшою пересадкою їх хворим, до того ж в цьому випадку зменшується реакція відторгнення.

### 3. Взаємодія зі спиртами.

Спирти нуклеофільні за рахунок неподіленої електронної пари атома кисню. Але це слабкі нуклеофіли, оскільки атом кисню, внаслідок високої електронегативності, сильно притягає до себе неподілену електронну пару, і така молекула не може атакувати атом карбону альдегідної групи із **частковим позитивним зарядом**, тому необхідний каталізатор.

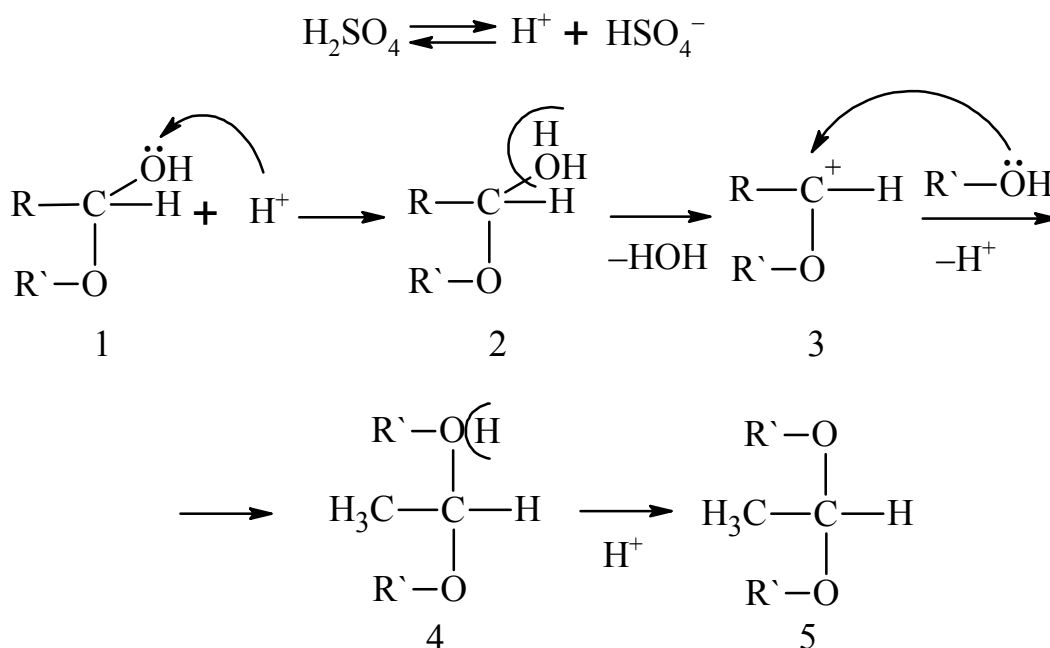
Як каталізатор використовується протон, який дає концентрована  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Механізм реакції графічно можна записати так:



На стадії (1) протон атакує атом кисню, на якому виникає частковий від'ємний заряд в результаті індуктивного ефекту. Крім того, наявність неподіленої електронної пари обумовлює основні властивості атома кисню, тому він взаємодіє із протоном як кислотою. Така атака протоном називається **протонуванням** атома кисню. Утворюється проміжна сполука (2) із позитивним зарядом на атомі карбону, тобто **карбокатион**. Такий атом карбону із вільною орбітальною (позитивний заряд) атакується молекулою спирту як нуклеофілом, і утворюється проміжна сполука (3), в якій атом кисню в спирті стає тривалентним, тому від нього відщеплюється протон, і утворюється кінцевий продукт (4), який називається **напівацеталь**. Такі сполуки нестійкі, оскільки атом карбону зв'язаний із двома атомами кисню, кожен із яких стягує на себе електронну густину. Тому вони легко гідролізуються в кислому середовищі із відщепленням молекули спирту.

Під час взаємодії напівацеталю із другою молекулою спирту утворюється **ацеталь**, але реакція іде за механізмом нуклеофільного заміщення  $S_N$  біля  $sp^3$  – гібридного атома карбону. Каталізатором теж служить протон.

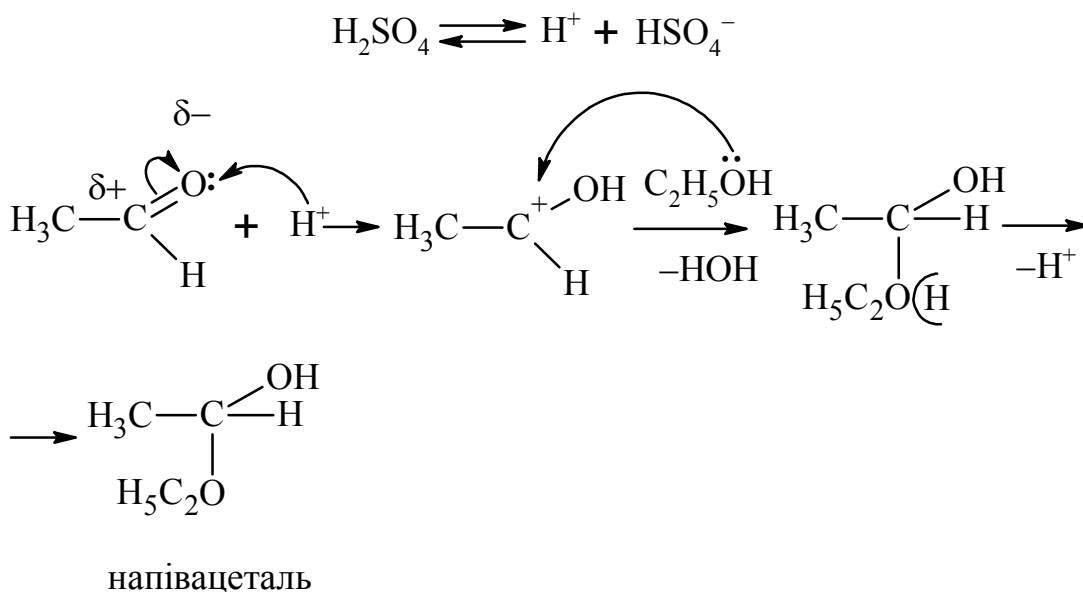
Графічно механізм утворення ацеталю можна описати так:



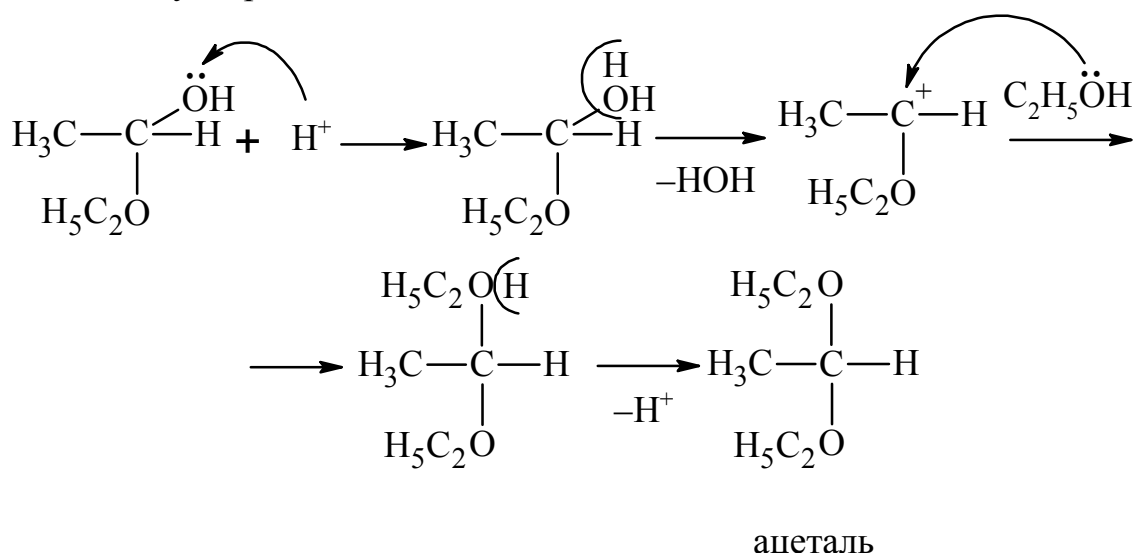
Щоб відщепити окси-групу на стадії (1) іде протонування атома оксигену оксигрупи. Протон приєднується, і утворюється проміжна сполука (2), в якій атом оксигену води стає тривалентним, що для нього не характерно. Тому відщеплюється молекула води, і утворюється карбокатион (3). Він атакується другою молекулою спирту як нуклеофілом. Утворюється проміжна сполука (4) із тривалентним атомом оксигену в спирті, від якого відщеплюється протон. Кінцевим продуктом (5) є **ацеталь**.

Наприклад, взаємодія ацетальдегіду із етанолом:

**1-а стадія** – утворення напівацеталю:

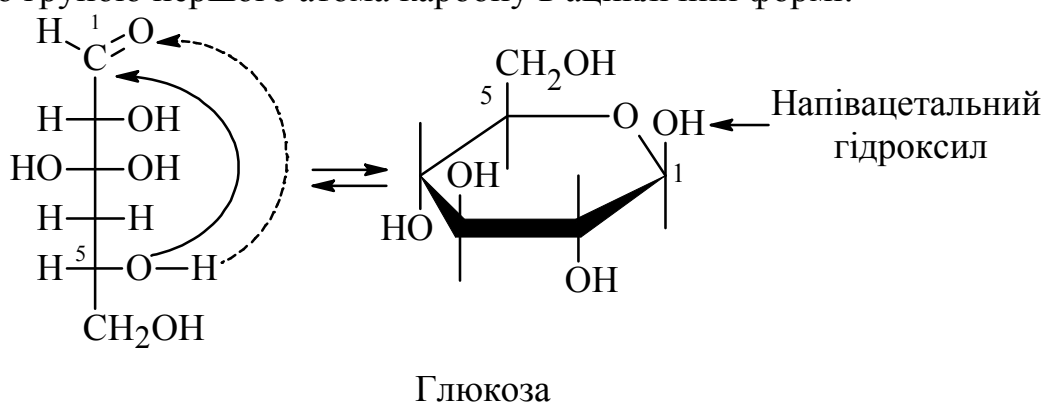


**2-а стадія** – утворення ацеталю:

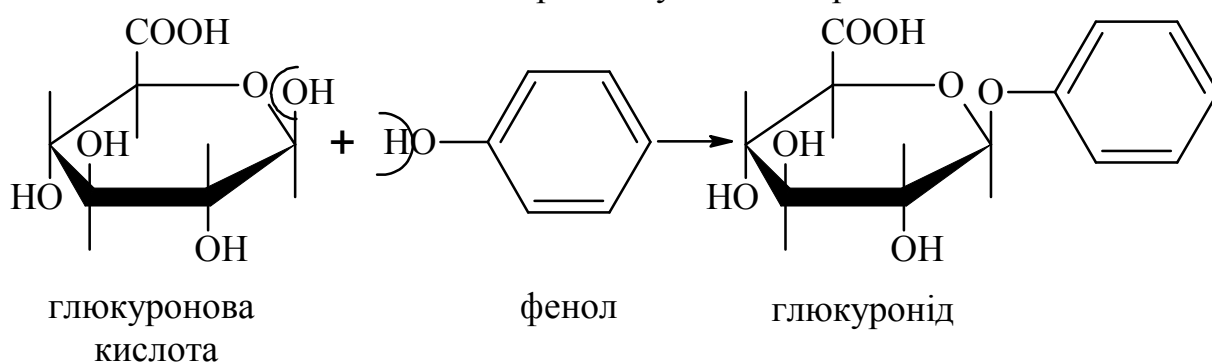


**Біологічне значення напівацеталей та ацеталей:**

- а) в організмі людини **моносахариди є циклічними напівацеталами**, які утворюються в результаті взаємодії спиртової оксигрупи п'ятого атома карбону із альдегідною групою першого атома карбону в ациклічній формі:

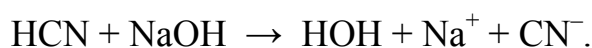


- б) дисахариди та полісахариди – це ацеталі;  
в) у вигляді ацеталей виводяться із організму токсичні речовини:



#### 4. Взаємодія із ціановодневою кислотою HCN.

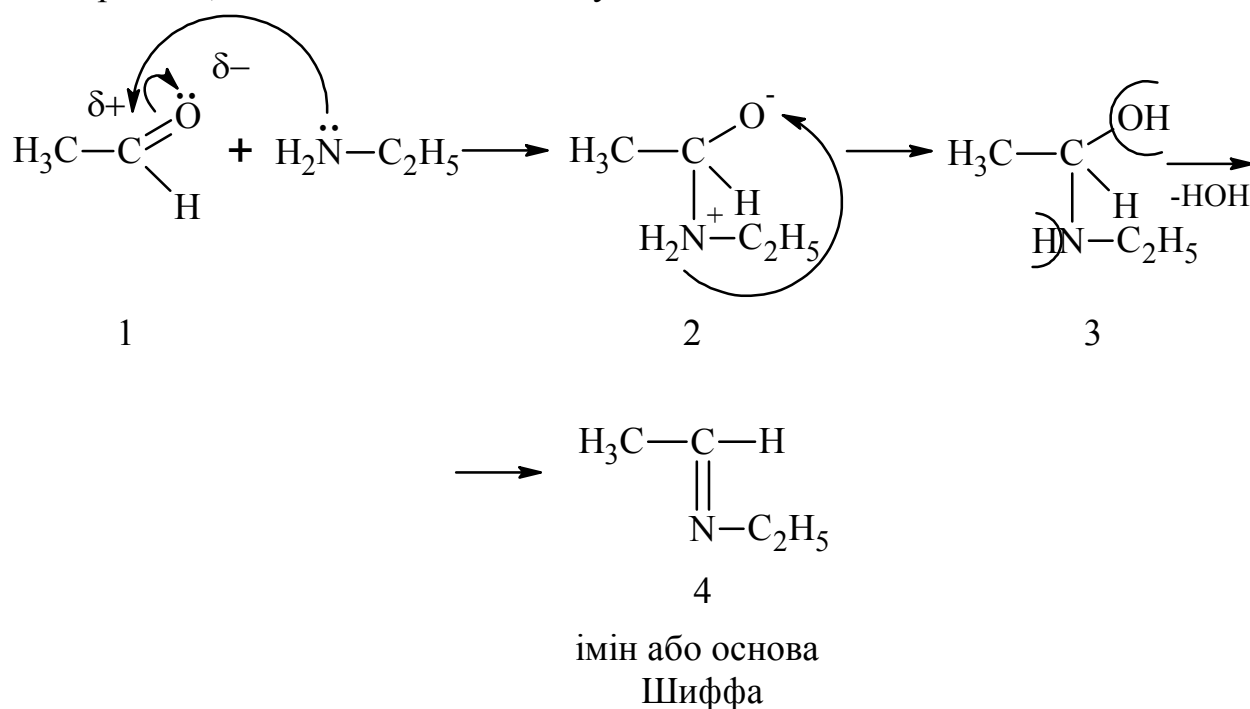
Ціановоднева кислота слабка, тому для її дисоціації необхідно створити лужне середовище (каталізатор):





нується. Утворюється проміжна частинка (2) із від'ємним зарядом на атомі оксигену, а на атомі нітрогену виникає позитивний заряд (оскільки він віддав неподілену електронну пару на зв'язок із атомом карбону). Від такого атома нітрогену відщеплюється протон і нейтралізує від'ємний заряд на атомі оксигену (3). В цій частинці атом карбону зв'язаний із двома електронегативними атомами – атомом оксигену та атомом нітрогену, кожен із 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 амінокислот в організмі людини, який називається трансамінуванням.

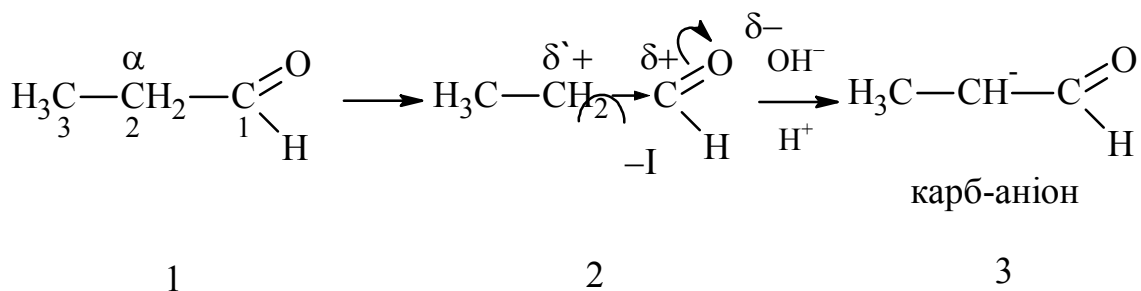
**Трансамінування – це ферментативна реакція оборотного перенесення аміногрупи між аміно- та кето-кислотами без виділення аміаку.**

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

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

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

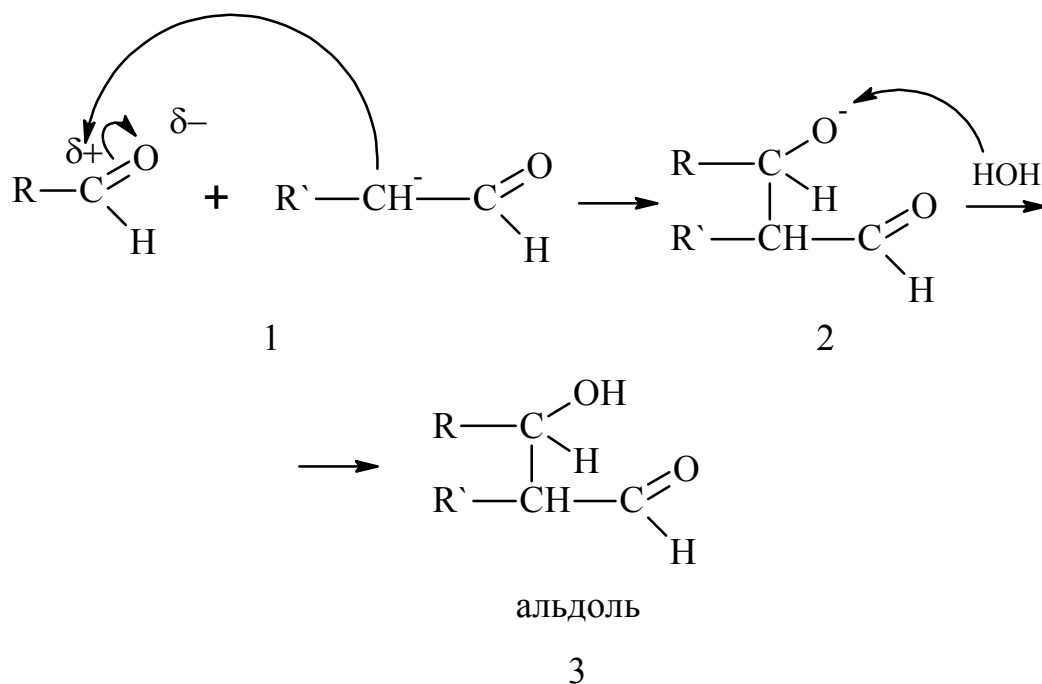
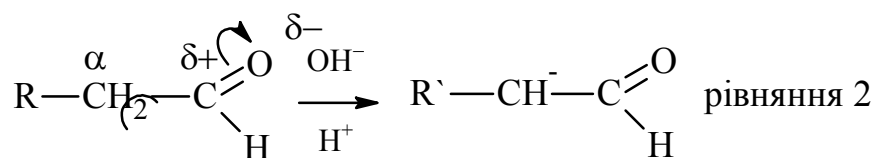
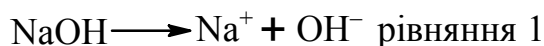




В результаті поляризації зв'язку в альдегідній групі (тобто зсуву електронної густини до атома кисню) на атомі карбону альдегідної групи виникає частковий позитивний заряд  $\delta^+$ , до якого від  $\alpha$ -карбонного атома зміщується електронна густина по  $\sigma$ -зв'язку (індуктивний ефект). На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

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

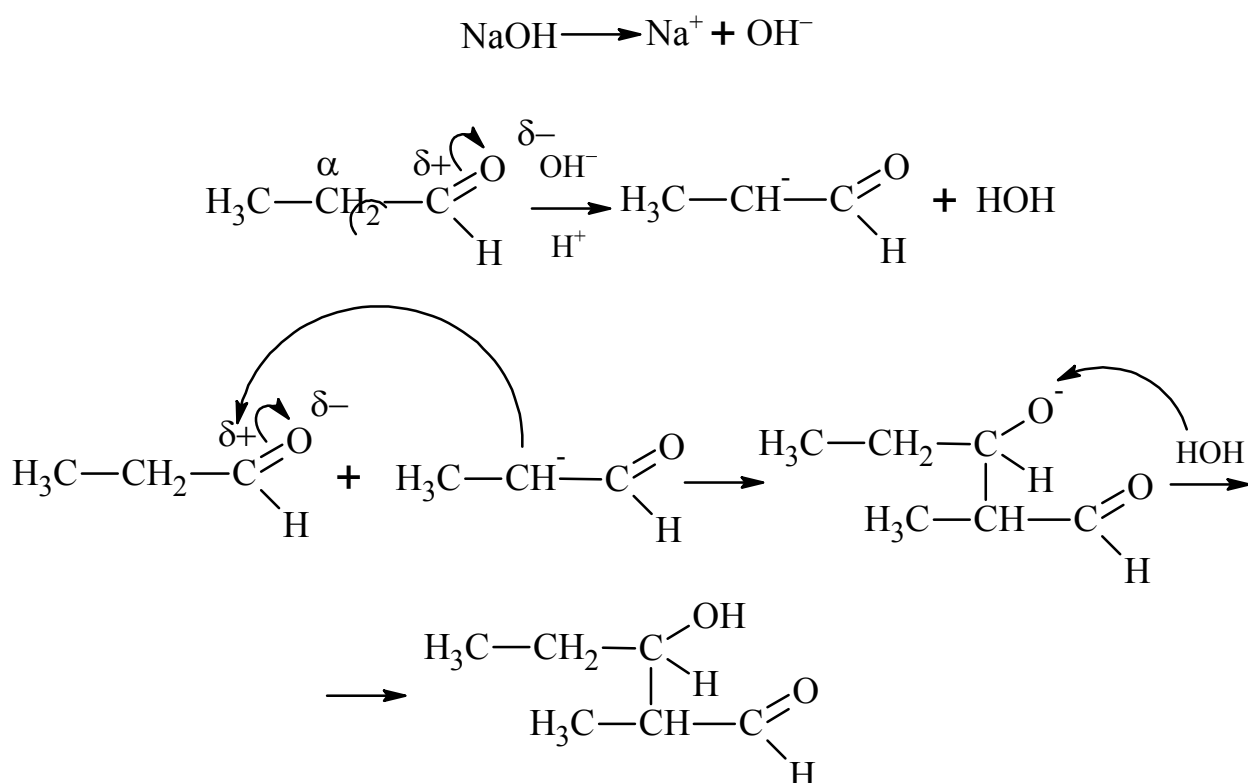
**Альдольна конденсація** – це реакція з'єднання двох молекул альдегіду. Графічно механізм альдольної конденсації можна показати так:



Спочатку іде утворення каталізатора  $\text{OH}^-$  (рівняння 1) та нуклеофілу (рівняння 2).

На стадії (1) карб-аніон як нуклеофіл атакує карбонільний атом карбону. В результаті розривається подвійний зв'язок карбон-окисен, і карбаніон приєднується до атома карбону. Утворюється проміжна частинка (2) із від'ємним зарядом на атомі кисню. Для нейтралізації цього заряду відбувається протонування водою (вода під дією від'ємного заряду атома кисню легше дисоціює), і утворюється кінцевий продукт **альдоль**. Він називається так тому, що містить альдегідну групу, яка дає закінчення **аль**, та спиртову оксигрупу, яка дає закінчення **ол**.

Прикладом альдольної конденсації може бути взаємодія двох молекул пропаналю.

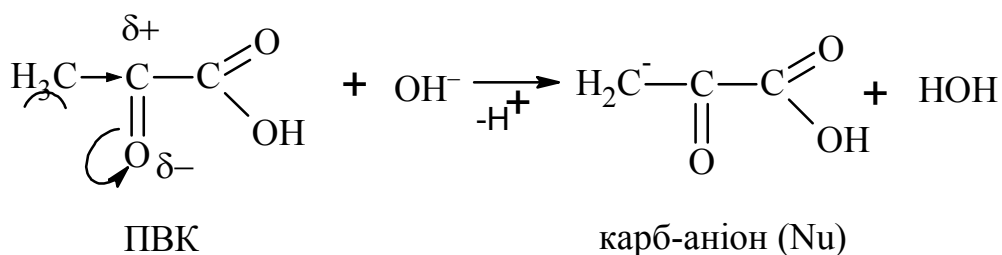


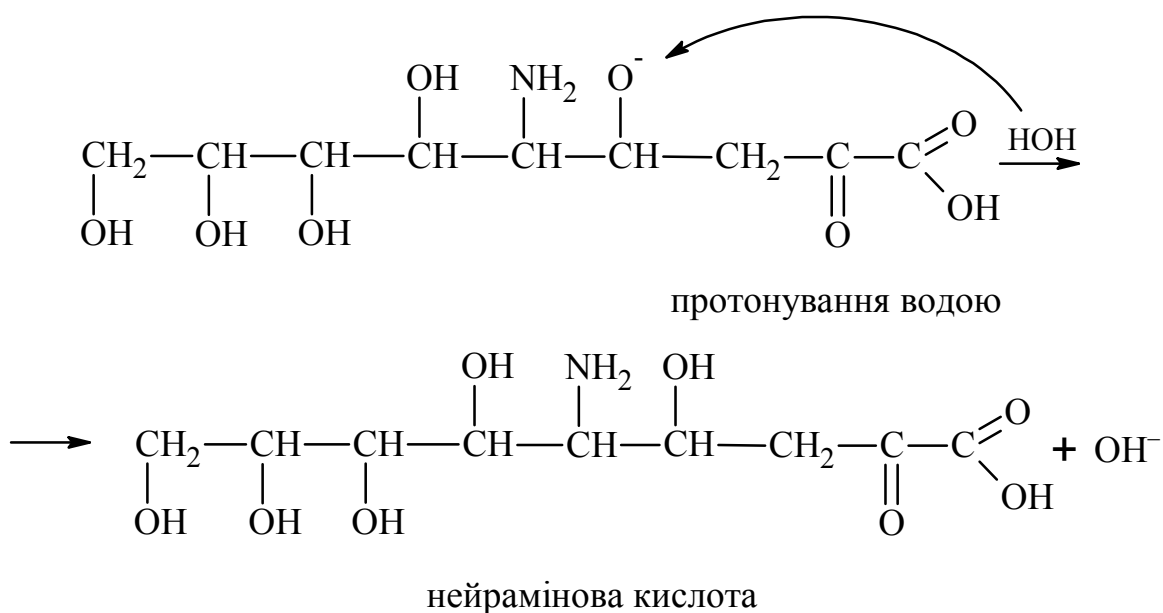
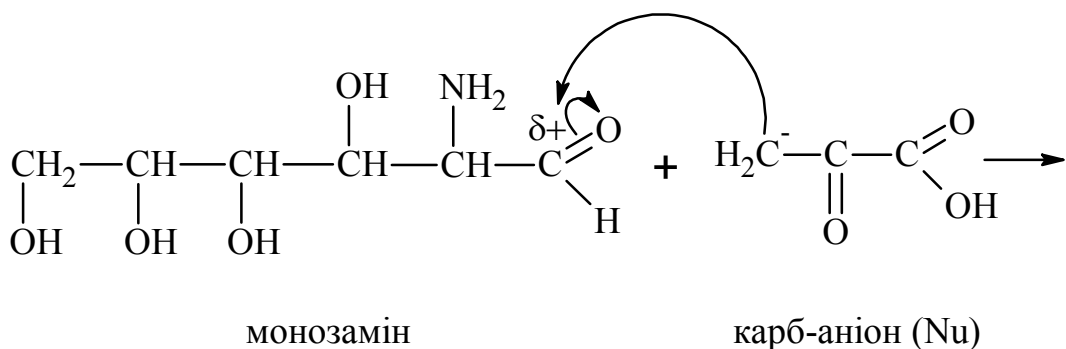
### Біологічне значення альдольної конденсації:

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

Схему утворення її *in vitro* можна записати так:

ПВК дає карб-аніон, який діє як нуклеофіл:

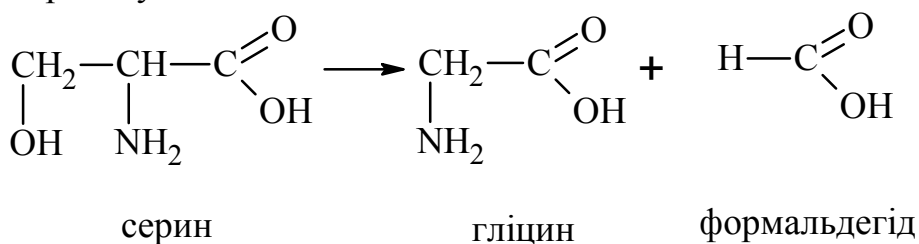




- в) синтез лимонної кислоти в циклі Кребса (див. «Карбонові кислоти»);  
 г) синтез стероїдних гормонів.

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

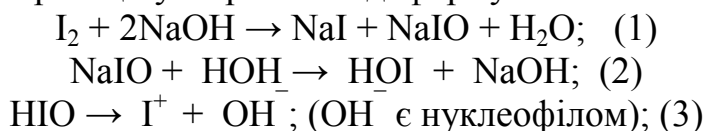
- а) в організмі людини такому розщепленню піддається амінокислота **серин**. Схема цього процесу така:



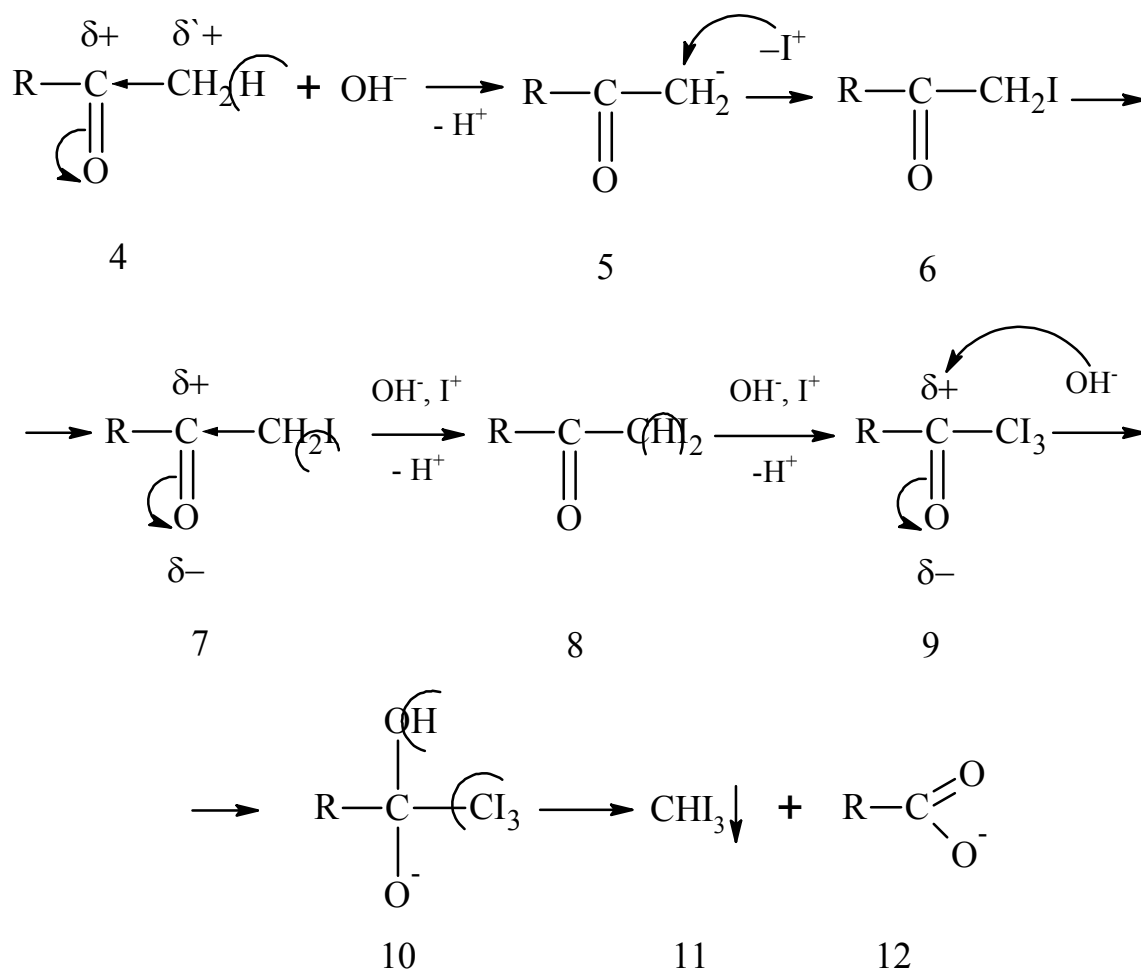
- б) в тваринних організмах іде розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату, а в рослинних, навпаки, його синтез.

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

Графічно механізм реакції утворення йодоформу можна записати так:

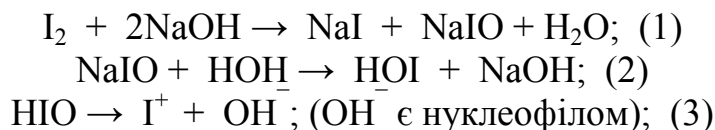


$I_2$  в лужному середовищі диспропорціонує (1). Сіль  $NaIO$  гідролізується (2). Кислота  $HOI$  в таких умовах дисоціює із утворенням  $OH^-$ , який є нуклеофілом (3).

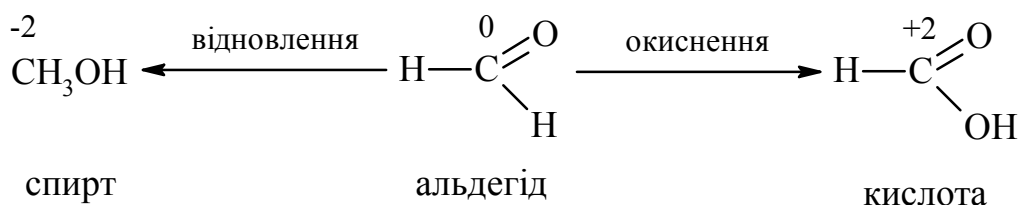


В лужному середовищі на стадії (4) відщеплюється протон від атома карбону із  $\delta^+$  і утворюється карб-аніон (5), який атакується іоном  $I^+$ . В результаті утворюється проміжна сполука (6), в якій один атом гідрогену вже заміщений на атом йоду. Далі іде поступове відщеплення протону і заміна його атомом йоду (стадії 7,8,9). На проміжну сполуку (9) іде атака нуклеофілом  $OH^-$ , який приєднується до атома карбону (10) і виштовхує молекулу  $CHI_3$  (11). Це – **йодоформ**, речовина жовтуватого кольору із характерним запахом. Побічний продукт (12) – це аніон, який із катіоном натрію дає сіль.

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



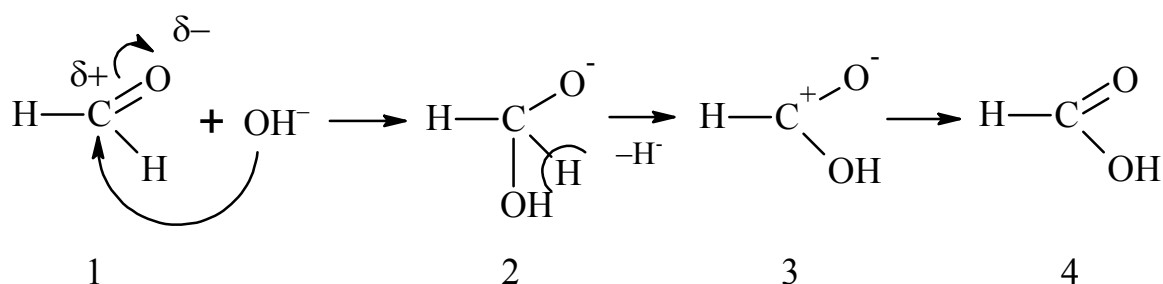
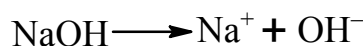




Реакції диспропорціонування ідуть в присутності каталізатора – лугу, за наявності води та відсутності  $\alpha$ -водневого атома.

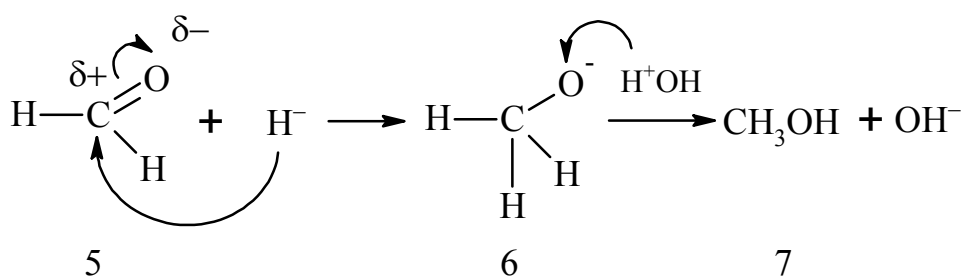
Графічно механізм реакції можна записати так:

**1-а стадія:**



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

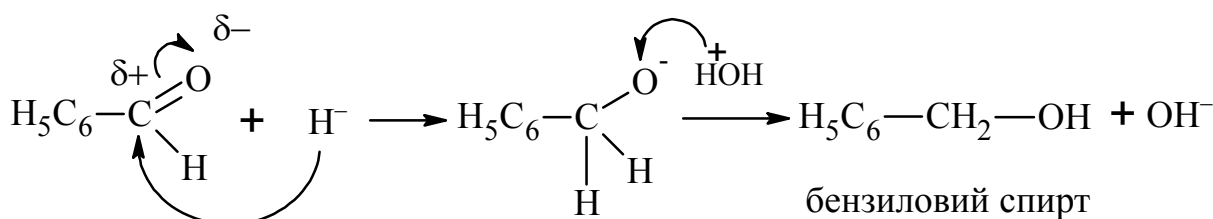
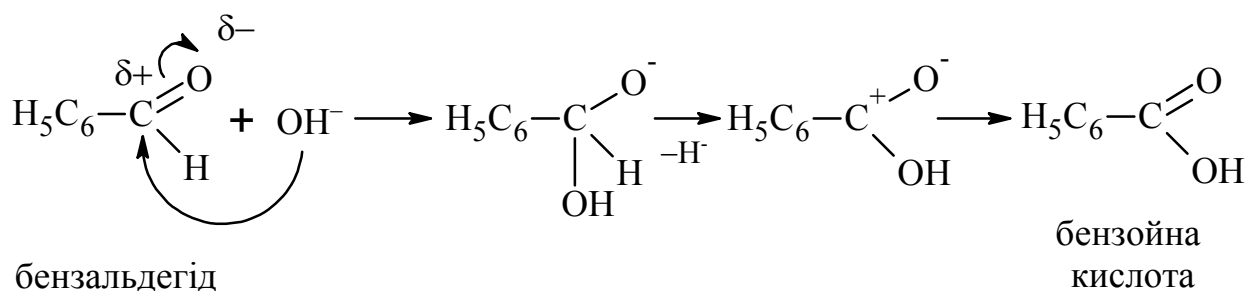
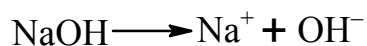
**2-а стадія:**



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

В результаті розриву подвійного зв'язку карбон – оксиген атом гідрогену приєднується до атома карбону, і на атомі оксигену виникає від'ємний заряд (6). Для нейтралізації від'ємного заряду відбувається протонування водою (6). Утворюється ще один кінцевий продукт – спирт (7), і звільняється каталізатор –  $\text{OH}^-$ .

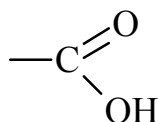
Прикладом такої реакції є диспропорціонування (окиснення – відновлення) бензальдегіду:



Диспропорціонування альдегідів відбувається під час спиртового бродіння глюкози.

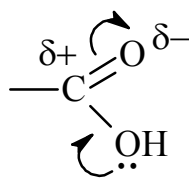
### 3.9. Кислотність карбонових кислот

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



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:

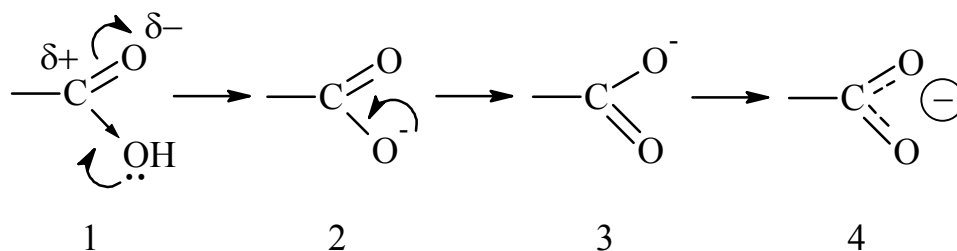


p,π

Атом оксигену **оксогрупи** як електронегативніший за атом карбону стягує на себе π-електронну густину подвійного зв'язку, внаслідок чого на атомі карбону виникає частковий позитивний заряд. Атом оксигену **оксигрупи** як електронегативніший за атом карбону стягує на себе електронну густину від атома карбону по σ-зв'язку, але його неподілена електронна пара іде на супряження із π-електронною густиною подвійного зв'язку (p,π-супряження). Зсув неподіленої електронної пари від атома оксигену до атома карбону із частковим позитивним зарядом підвищує ле-

гкість відщеплення протону. У цьому проявляється вплив оксо – групи на окси – групу.

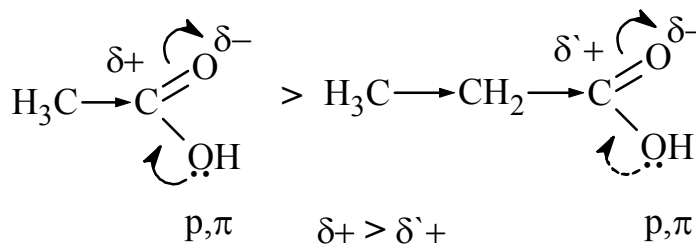
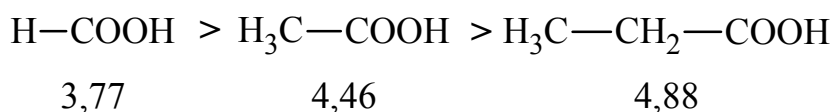
Відщеплення протону – це проявлення кислотних властивостей, які графічно пояснюються так:



В карбоксигрупі (1) іде перерозподіл електронної густини таким чином, що в результаті зсуву неподіленої електронної пари атома 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 оксигену та атомом карбону і утворюється **трицентрова делокалізована супряжена система (4)**, яка називається **карбоксилат-аніон**. В цій системі делокалізація електронної густини обумовлює її термодинамічну стійкість, і легкість відщеплення протону.

Кислотність карбонових кислот залежить від будови радикалу та наявності замісників в ньому:

а) кислотність в гомологічному ряду:



↪ – електронний ефект сильніший;

↪ – електронний ефект слабший.

(Величини 3,77; 4,46; 4,88 це від’ємний десятковий логарифм константи дисоціації кислот).

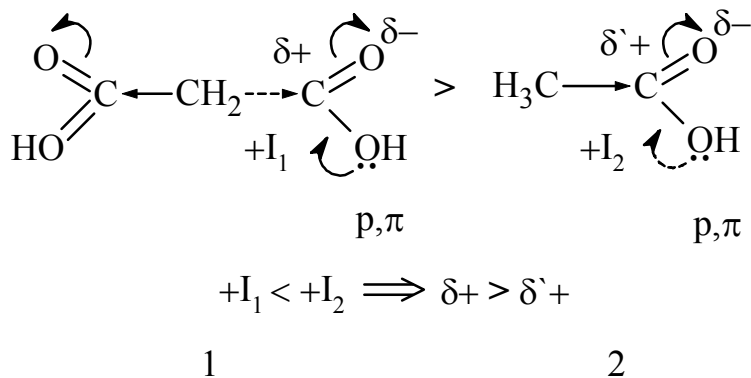
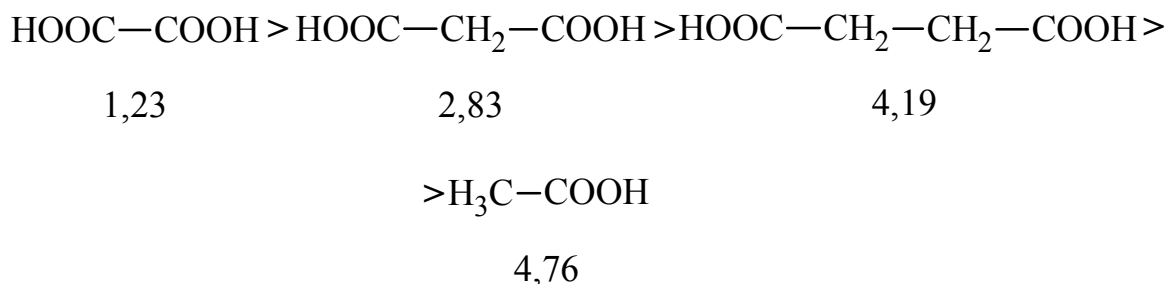
В гомологічному ряду кислотність зменшується, оскільки в результаті позитивного індуктивного ефекту довшого радикалу зменшується частковий позитивний заряд на атомі карбону карбоксигрупі; внаслідок цього знижується зсув неподіленої електронної пари на р,π-супряження, тому на атомі оксигену оксигрупі зберігається висока електронна густина, і протон важче відщеплюється. Тобто, в гомологічному ряду відбувається дестабілізація кар-аніону, тому що зменшується делокалізація





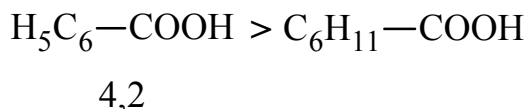
Наявність електроноакцепторних замісників в радикалі, наприклад F або NO<sub>2</sub>, збільшує кислотність, оскільки F або NO<sub>2</sub> стягує на себе електронну густиину від радикалу, і його індуктивний ефект (+I<sub>1</sub>) стає меншим, тому δ<sup>+</sup> > δ<sup>'+</sup>; внаслідок цього збільшується зсув неподіленої електронної пари від атома оксигену оксигрупи до атома карбону (1), тобто на атомі оксигену зменшується електронна густина, і протон легше відщеплюється. Таким чином, наявність електроноакцепторних замісників сприяє делокалізації електронної густини і підвищує стабільність карбоксилат-аніону.

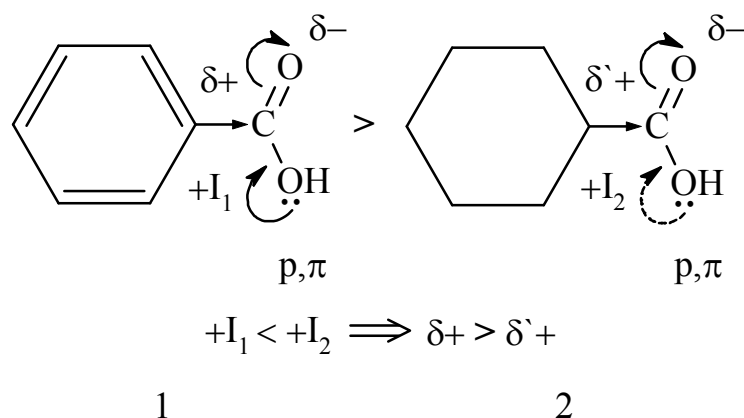
г) вплив багатоатомності:



Двоосновні кислоти сильніші за одноосновні, оскільки друга карбоксигрупа як електроноакцептор стягує на себе електронну густиину від радикалу, і його індуктивний ефект (+I<sub>1</sub>) стає меншим, тому δ<sup>+</sup> > δ<sup>'+</sup>; внаслідок цього збільшується зсув неподіленої електронної пари від атома оксигену до атома карбону (1), тобто на атомі оксигену зменшується електронна густина, і протон легше відщеплюється.

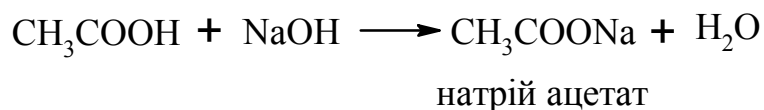
д) вплив ароматичності:





Ароматичні кислоти сильніші за кислоти – похідні циклоалканів, оскільки позитивний індуктивний ефект  $sp^2$ -гібридного атома карбону бензенowego ядра ( $+I_1$ ) менший за позитивний індуктивний ефект  $sp^3$ -гібридного атома карбону циклогексану ( $+I_2$ ), тому  $\delta^+ > \delta'^+$ ; внаслідок цього збільшується зсув неподіленої електронної пари від атома оксигену до атома карбону (1), тобто на атомі оксигену зменшується електронна густина, і протон легше відщеплюється. Тобто, ненасичений замісник (бензенове ядро) стабілізує карбоксилат-аніон, тому ароматичні кислоти сильніші.

Проявляючи кислотні властивості карбонові кислоти взаємодіють із металами, оксидами, основами і дають солі, наприклад:



В організмі людини утворюються солі багатьох органічних кислот:

молочна кислота (лактат)	дає солі	лактати;
піровиноградна кислота – ПВК (піруват)	—	пірувати;
лимонна кислота (цитрат)	—	цитрати;
щавлева кислота (оксалат)	—	оксалати;
янтарна кислота (сукцинат)	—	сукцинати;
яблучна кислота (малат)	—	малати;
оцтова (ацетат)	—	ацетати.

### 3.10. Нуклеофільне заміщення $S_N$ в карбонових кислотах та їх похідних

В карбоксигрупі проявляється вплив окси-групи на оксо-групу. В результаті позитивного мезомерного ефекту (зрушення на супряження неподіленої електронної пари атома кисню до атома карбону) зменшується частковий позитивний заряд на атомі карбону (тригональний атом карбону) порівняно із альдегідами, тому в карбонових кислотах та їх похідних ідуть реакції за механізмом нуклеофільного заміщення  $S_N$ , а не приєднання  $A_N$  як в альдегідах.

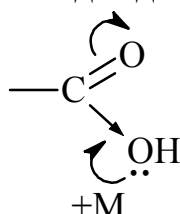
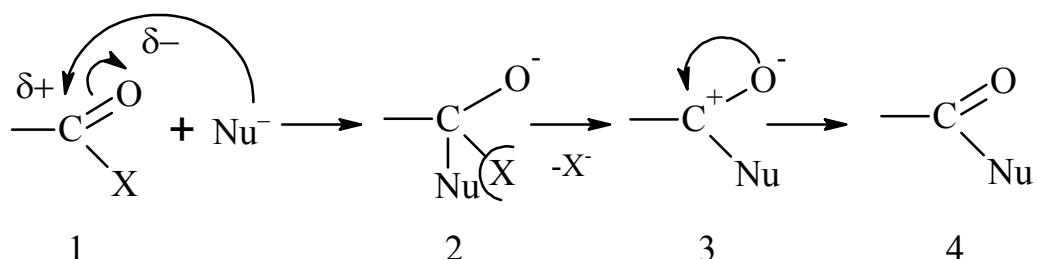


Схема механізму нуклеофільного заміщення:



де X – це  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}$ ,  $\text{RCOO}-$ , галоген.

Нуклеофіл атакує атом карбону із частковим позитивним зарядом (1), далі подвійний зв'язок розривається, і нуклеофіл приєднується (2), а система 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.

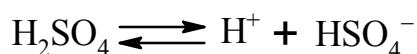
#### 3.10.1. Складні ефіри (естери) та тіоефіри

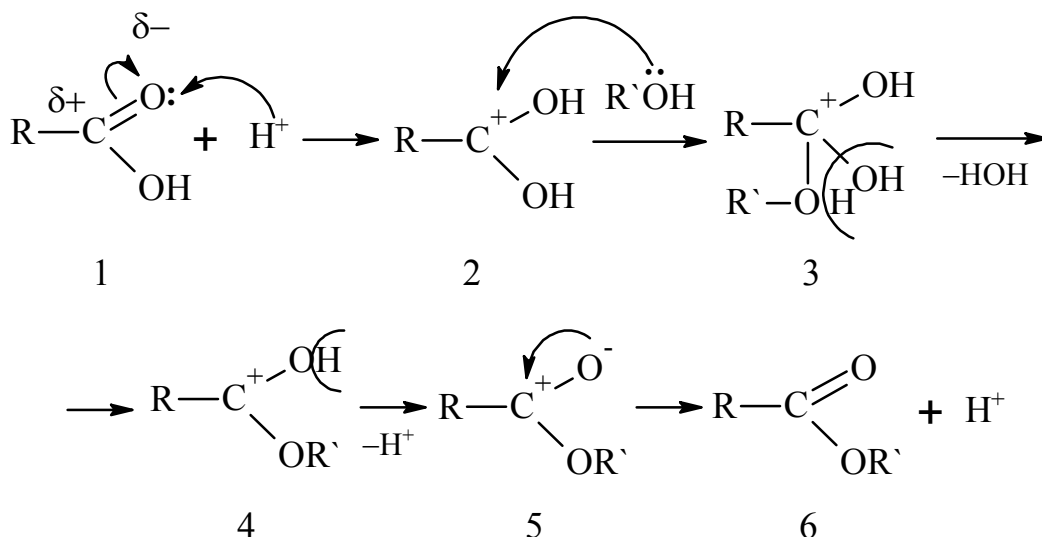
##### 1. Утворення естерів (складних ефірів).

Найпоширенішими і найвивченішими похідними 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.

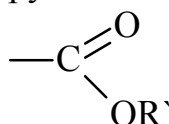
Графічно схему механізму реакції естерифікації можна показати так:





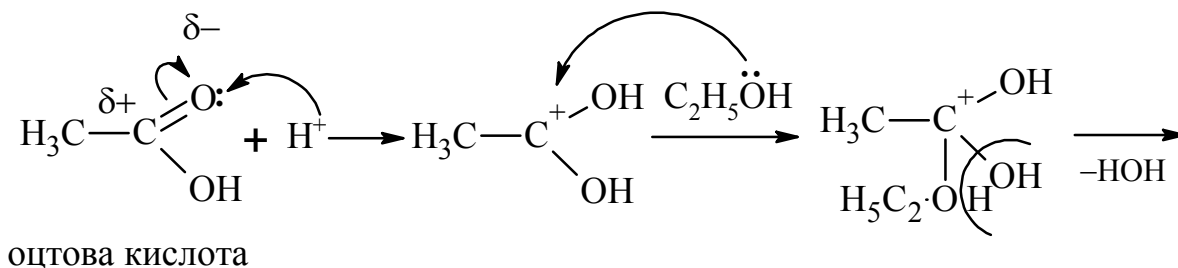
Сульфатна кислота дисоціює і дає каталізатор – протон  $\text{H}^+$ . Протон атакує (протонує) атом кисню оксогрупи (1), на якому накопичується надмірний від’ємний заряд внаслідок мезомерного ефекту та наявності неподіленої електронної пари. Утворюється карб-катион (2), в якому на атомі карбону з’являється позитивний заряд (вільна орбіталь). Цей атом карбону й атакується спиртом як нуклеофілом. Спирт приєднується, на атомі карбону виникає позитивний заряд, а атом кисню спирту стає тривалентним (3). Тому від цього атома кисню відщеплюється протон, а від атома карбону відщеплюється оксигрупа (це підтверджується методом мічених атомів), яку виштовхує спирт, і утворюється проміжний карб-катион (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.

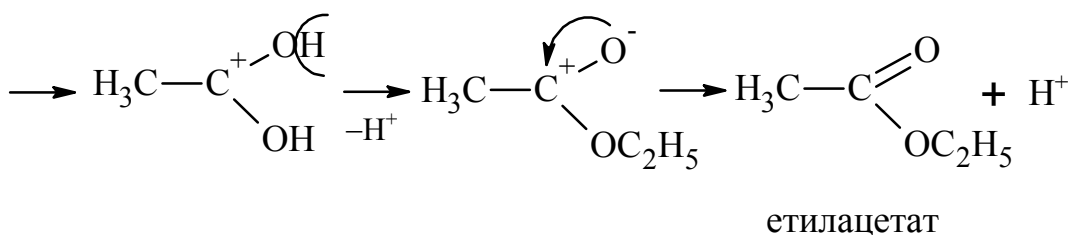
Група атомів



– це складно-ефірний зв’язок, який зустрічається в багатьох лікарських засобах.

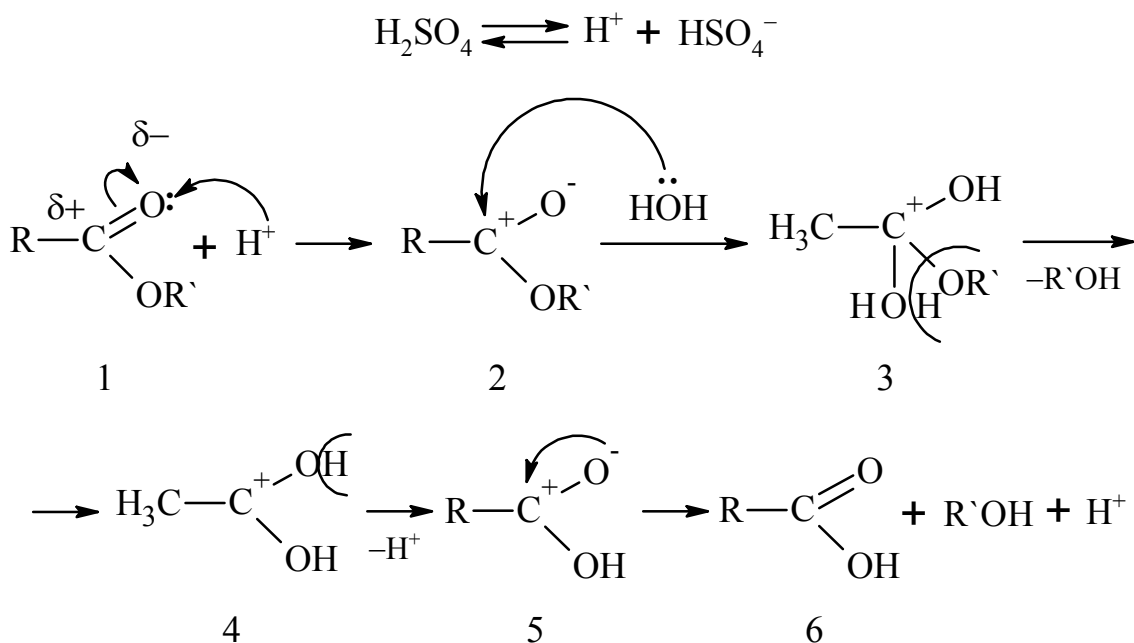
Прикладом реакції естерифікації може бути взаємодія оцтової кислоти (ацетату) із етанолом. Графічно це записується так:





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

Механізм **кислотного гідролізу** графічно можна показати так:



Концентрована сульфатна кислота дисоціює, дає протон, який є каталізатором і атакує атом оксигену оксогрупи в молекулі естеру (1). Утворюється карб-катион (2), який атакується молекулою води як нуклеофілом для нейтралізації позитивного заряду на атомі карбону. Вода приєднується до атома карбону, атом оксигену води стає тривалентним, і від неї відщеплюється протон, і одночасно відщеплюється алкокси-група  $-\text{RO}^-$  від атома карбону (3). Утворюється знову карб-катион, від якого відщеплюється протон (4). У частинці (5) іде перерозподіл електронної густини, і утворюються кінцеві продукти – кислота (6) та 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:



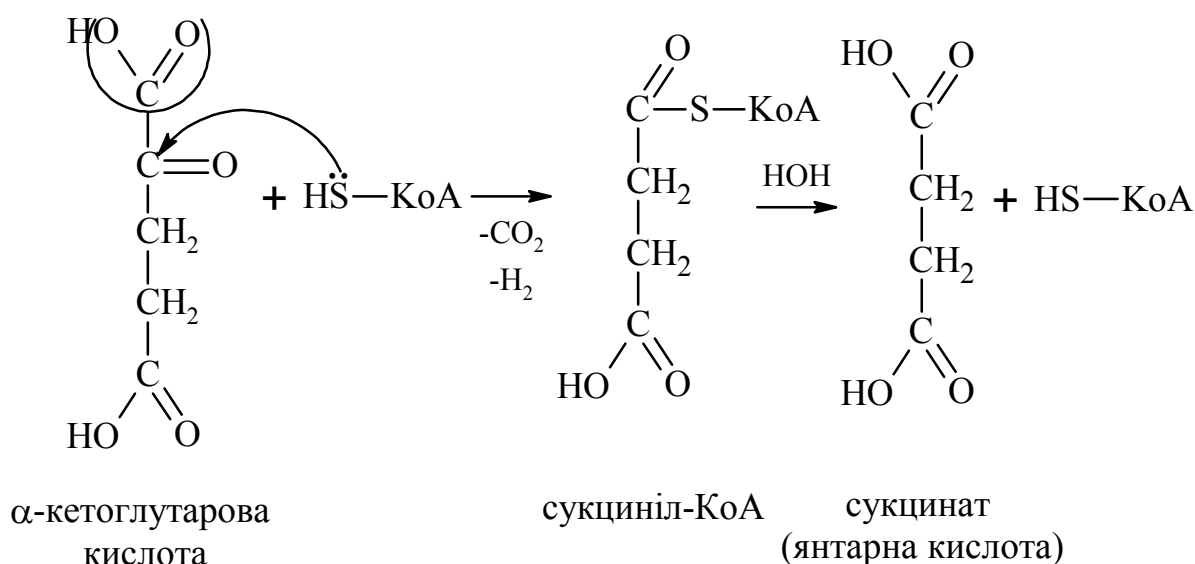








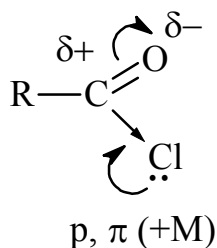




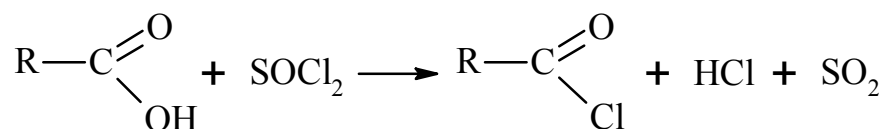
є) синтез вищих карбонових (жирних) кислот. Вони мають парне число атомів карбону завдяки приєднанню поступово двох атомів карбону із ацетилу.

### 3.10.2. Галогенангідриди та ангідриди карбонових кислот

**Галогенангідриди карбонових кислот** – це похідні карбонової кислоти, гідроксильна група якої заміщена на галоген:



Вони утворюються в результаті взаємодії карбонових кислот із  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$  або  $\text{SOCl}_2$



Галогенангідриди реакційніші за карбонові кислоти. Це пояснюється тим, що p, $\pi$  – супряження в галогенангідрідах менш ефективно, ніж в карбонових кислотах, оскільки неподілена електронна пара атома хлору із третього енергетичного рівня іде на супряження із  $\pi$ -орбіталлю атома карбону із другого енергетичного рівня (в кислотах неподільна пара електронів атома оксигену та  $\pi$ - орбіталі атома карбону знаходяться на другому енергетичному рівні). Тому зв'язок C–Cl слабший, і галоген легше відщеплюється, ніж OH-група. З цієї ж причини в галогенангідрідах на карбонільному карбоні виникає вищий частковий позитивний заряд, ніж в карбонових кислотах, що також є причиною їх вищої реакційної здатності. В результаті відщеплення галогену утворюється **ацил**, тобто залишок кислоти без оксигру-

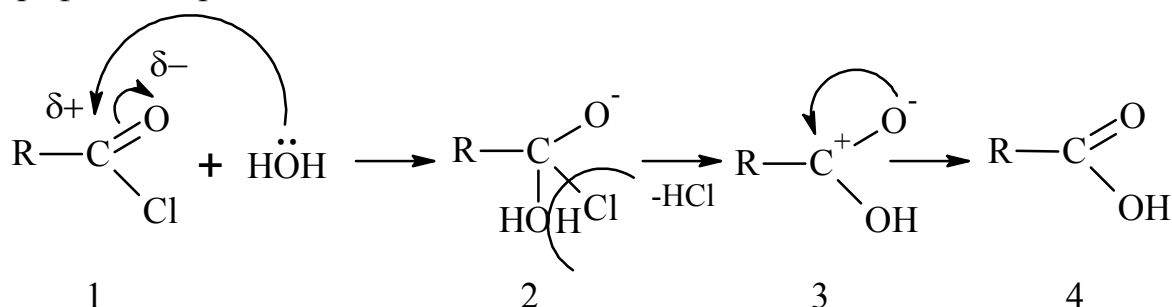
пи  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ , тому галогенангідриди використовуються *in vitro* як **ацилюючі агенти**.

### Хімічні властивості галогенангідридів

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

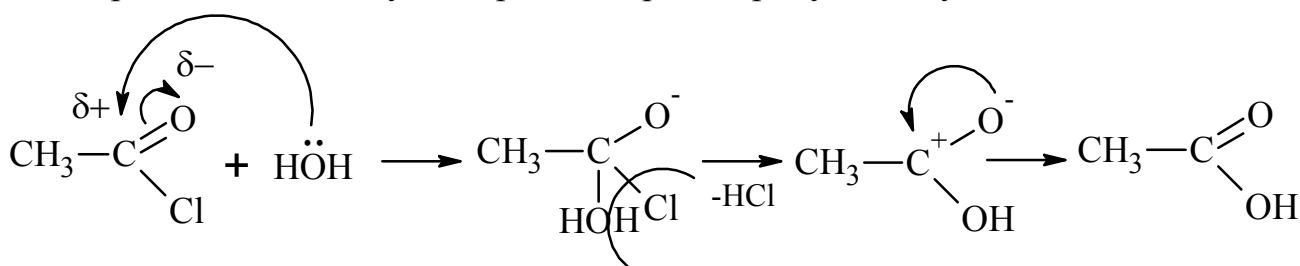
#### 1. Гідроліз галогенангідридів:

Графічно гідроліз можна показати так:

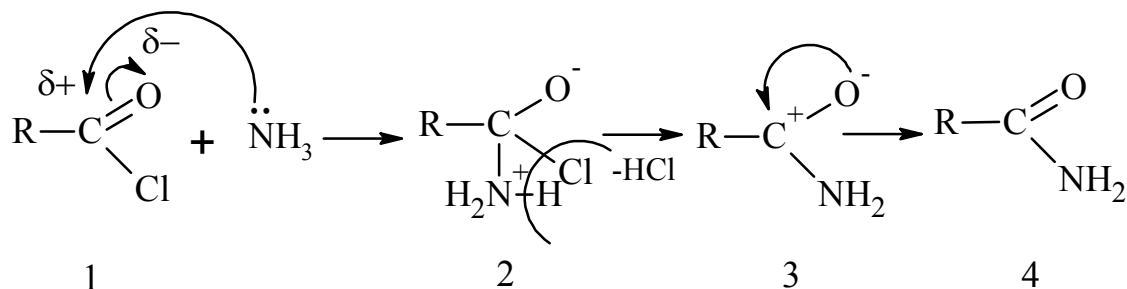


На стадії (1) іде атака молекулою води як нуклеофілом на карбонільний атом карбону. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і вода приєднується (2). Вода виштовхує із частинки (2) хлорид – аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули води, оскільки атом оксигену води став тривалентним в результаті приєднання. Утворюється проміжна частинка (3), в якій іде перерозподіл електронної густини, і одержують кінцевий продукт (4) – карбонову кислоту.

Прикладом може бути гідроліз хлорангідриду ацетату:



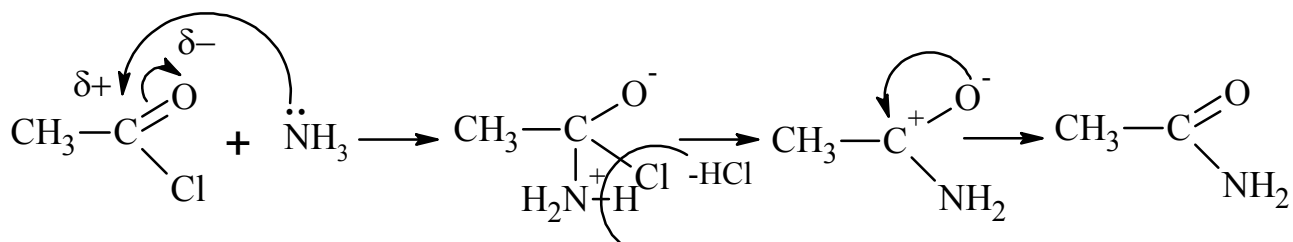
#### 2. Взаємодія галогенангідридів із аміаком:



На стадії (1) іде атака молекулою аміаку як нуклеофілом на карбонільний атом карбону. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і аміак приєднується (2). Аміак виштовхує із частинки (2) хлорид – аніон, і одночасно відщеплюється протон

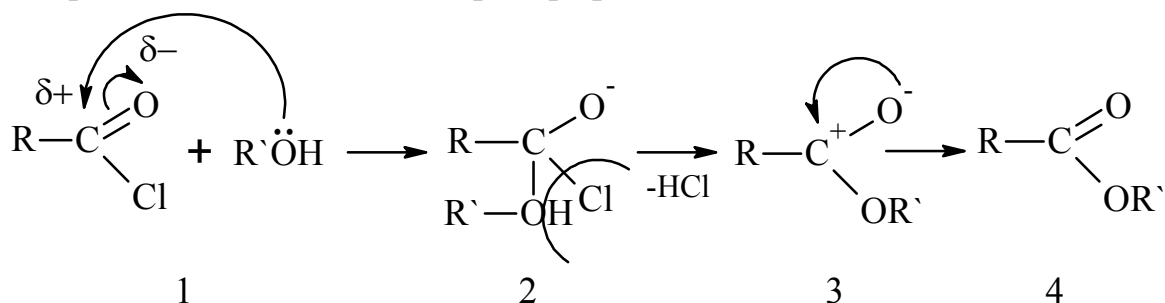
від молекули аміаку, оскільки атом нітрогену стає чотиривалентним в результаті приєднання (від позитивного атома нітрогену легко відштовхується протон). Утворюється проміжна частинка (3), в якій іде перерозподіл електронної густини, і утворюється кінцевий продукт (4) – **амід**.

Прикладом може бути взаємодія хлорангідриду ацетату із аміаком:



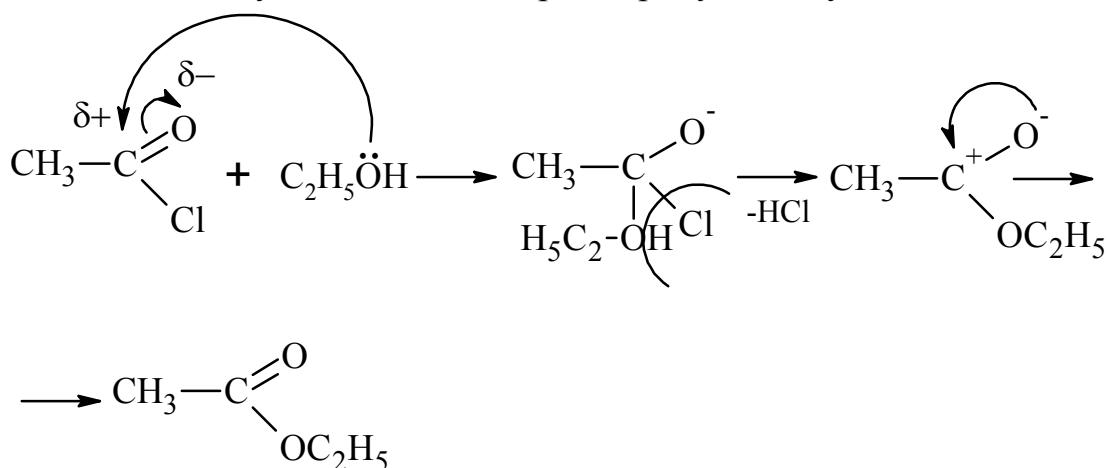
### 3. Взаємодія галогенангідридів зі спиртами.

Спирти – слабкі нуклеофіли. Але оскільки галогенангідриди високо реакційноздатні, то реакція іде без каталізатора. Графічно це можна показати так:



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

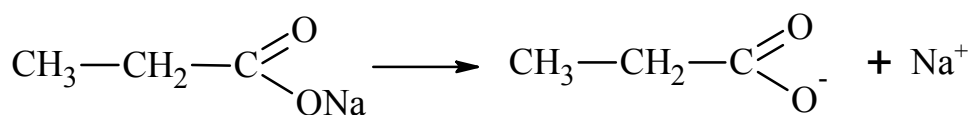
Прикладом може бути взаємодія хлорангідриду ацетату із етанолом:



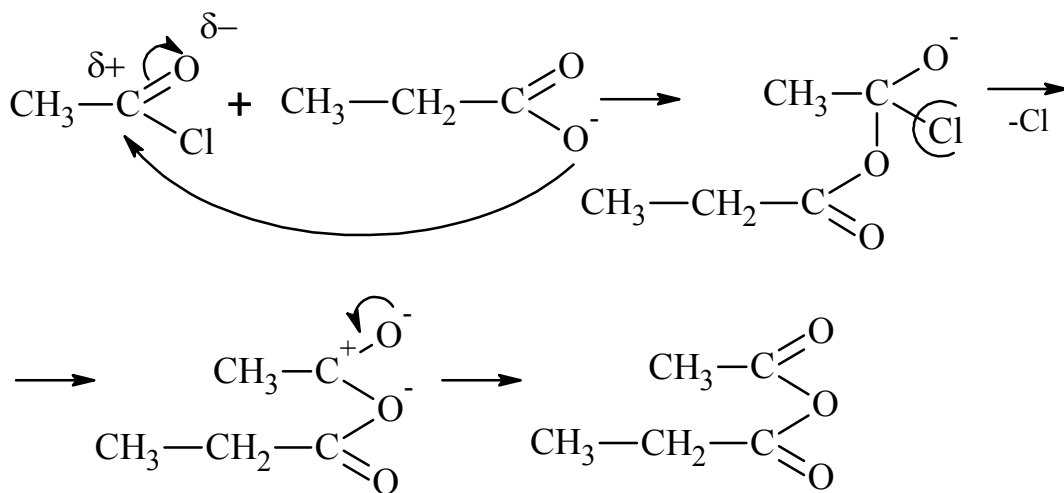
### Біологічне значення реакцій із галогенангідридами.

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





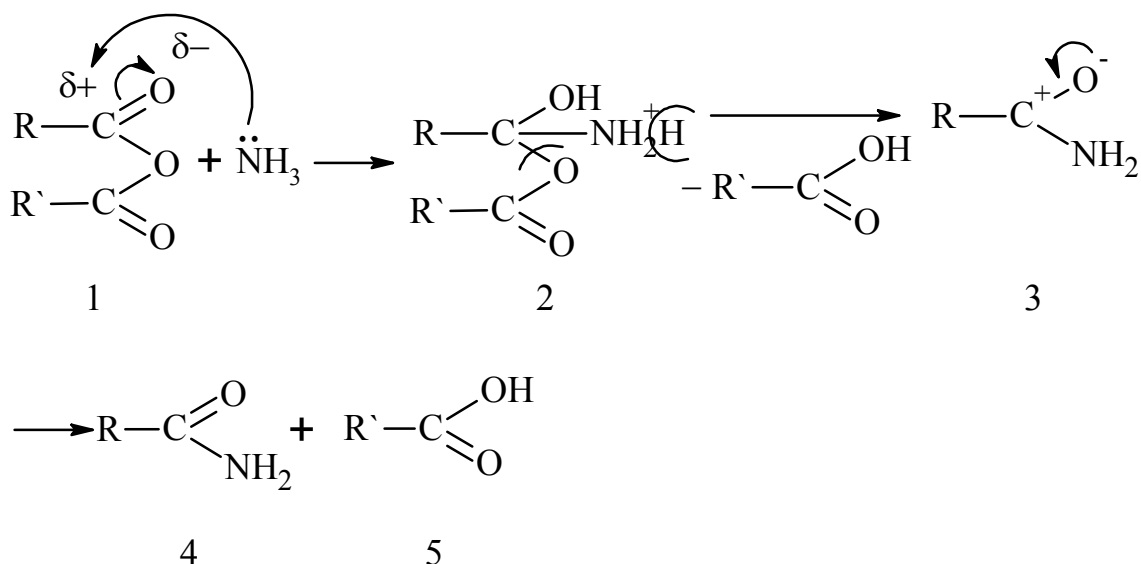
натрійпропіонат



### Хімічні властивості ангідридів

Реакції із ангідридами ідуть за механізмом нуклеофільного заміщення, причому без каталізатора, зважаючи на їх високу реакційну здатність. Вони використовуються як ацилюючі агенти.

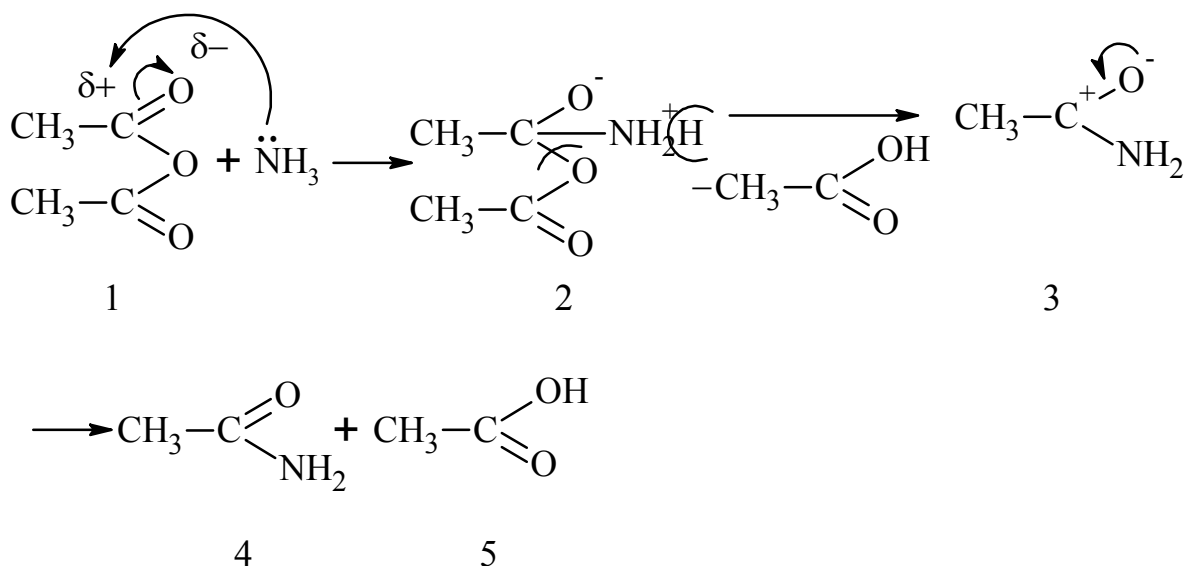
#### 1. Взаємодія із аміаком:



На стадії (1) іде атака молекулою аміаку як нуклеофілом на карбонільний атом карбону ангідриду. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і аміак приєднується (2). Аміак виштовхує з частинки (2) карбоксилат – аніон, і одночасно відщеплюється протон від атома нітрогену, оскільки він став чотиривалентним в результаті приєднання (від позитивного атома 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).

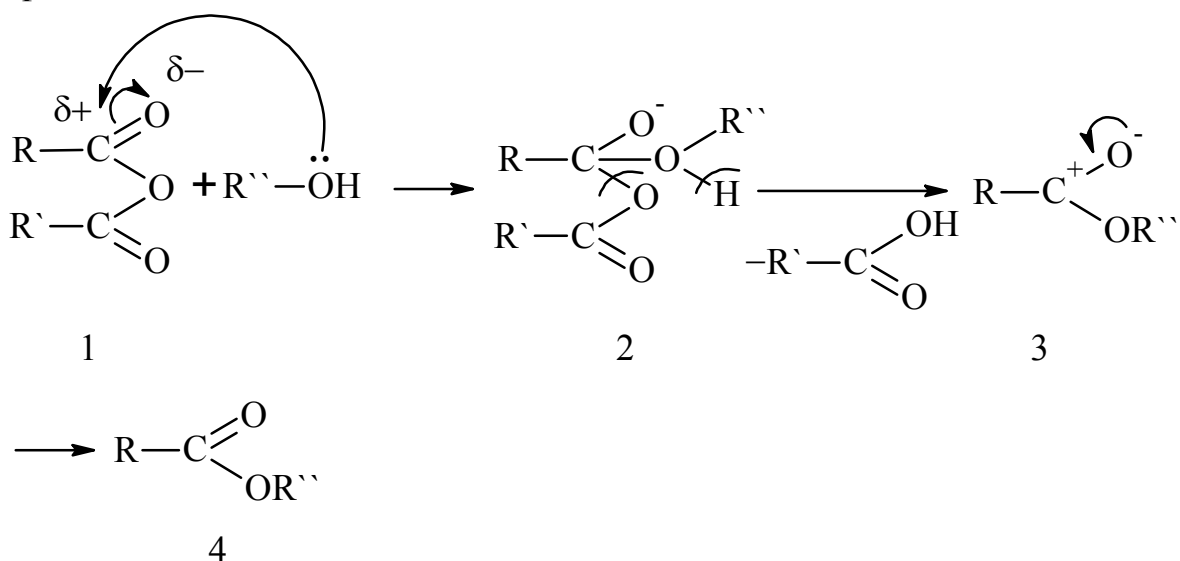
Прикладом може бути взаємодія ангідриду ацетату із аміаком:



## 2. Взаємодія зі спиртами.

**Спирти** – слабкі нуклеофіли. Але оскільки ангідриди високо реакційно-здатні, то реакція іде без каталізатора.

Графічно це можна показати так:



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

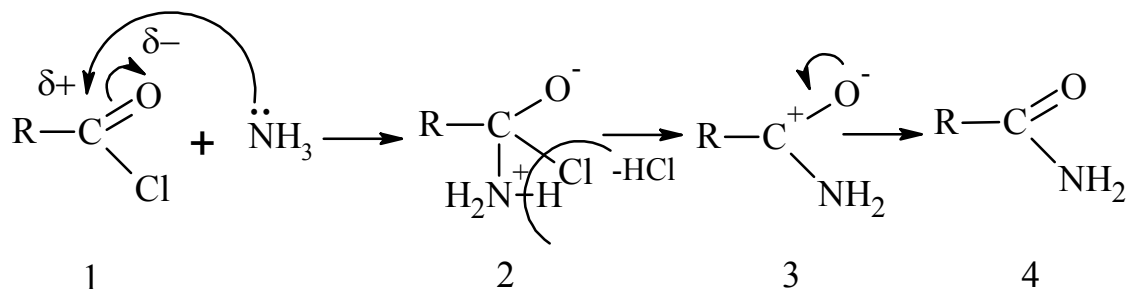
Прикладом може бути взаємодія ангідриду ацетату із етанолом:





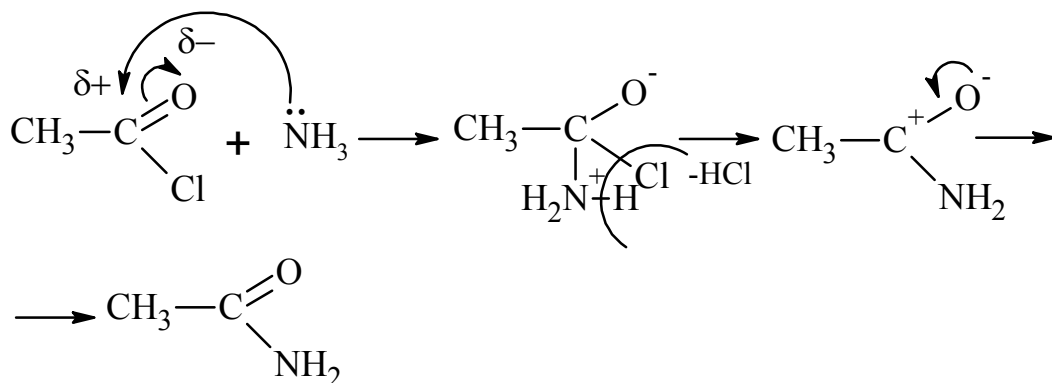
Оскільки аміак сильний нуклеофіл, а галогенангідриди високо реакційноздатні, то реакція іде без каталізатора.

Графічно це можна показати так:



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

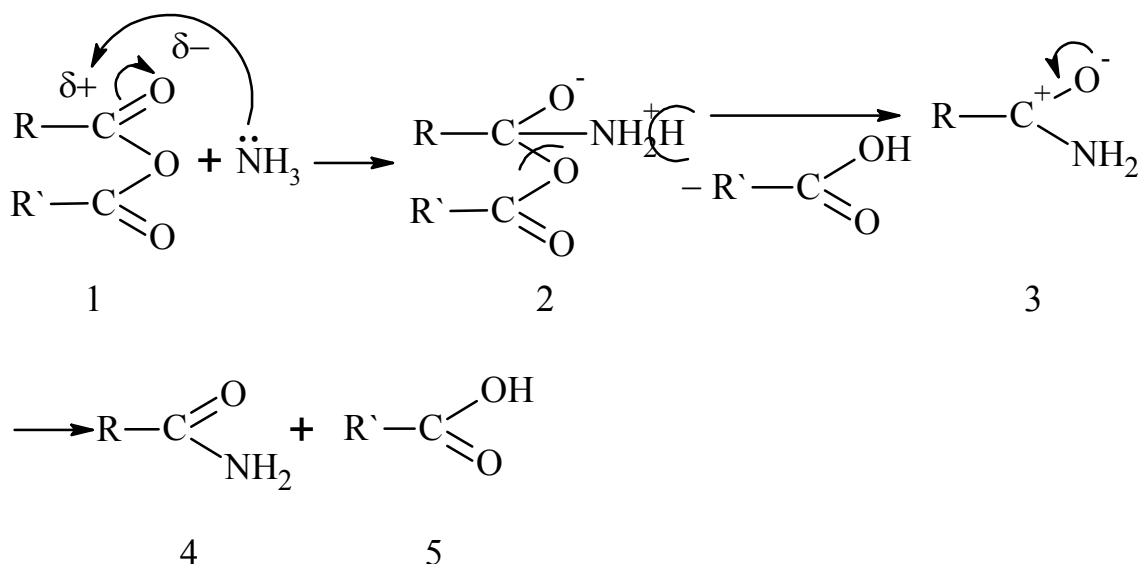
Прикладом може бути взаємодія хлорангідрид ацетату із аміаком:



#### б) утворення амідів із ангідридів.

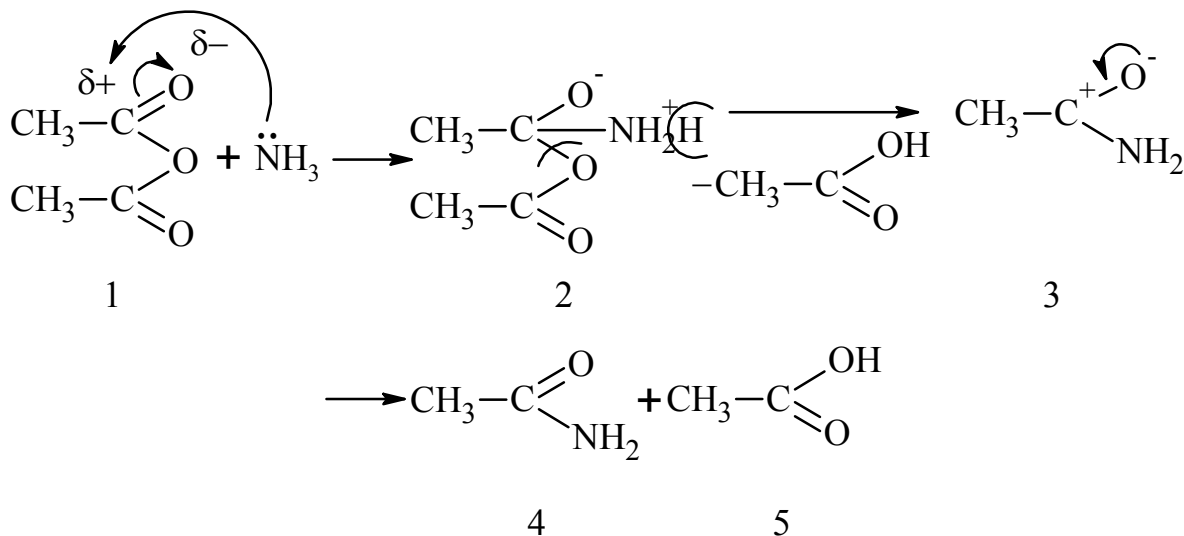
Оскільки аміак сильний нуклеофіл, а ангідриди сильно реакційноздатні, то реакція іде без каталізатора.

Графічно це можна показати так:



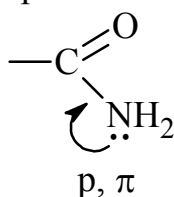
На стадії (1) іде атака молекулою аміаку як нуклеофілом на карбонільний атом карбону ангідриду. Подвійний зв'язок карбон-окисген розривається, і аміак приєднується (2). Аміак виштовхує із частинки (2) карбоксилат-аніон, і одночасно відщеплюється протон від молекули аміаку, оскільки атом нітрогену стає чотиривалентним в результаті приєднання (від позитивного атома нітрогену легко відщеплюється протон). 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:



#### Хімічні властивості амідів:

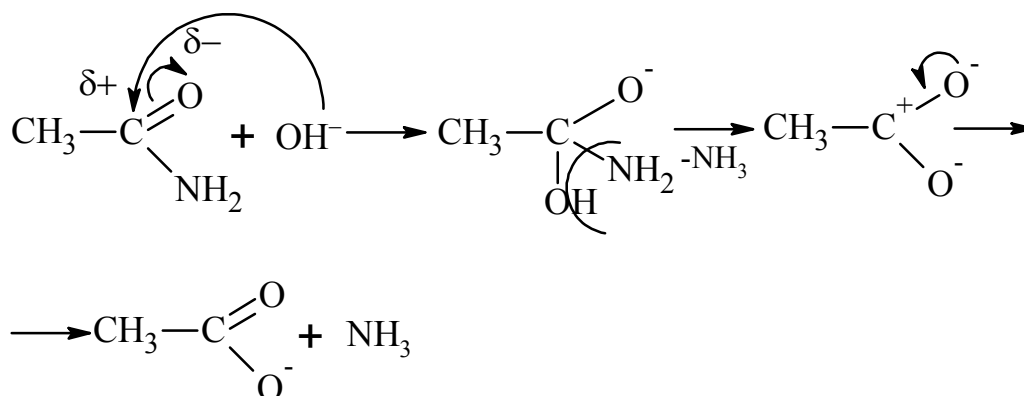
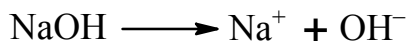
а) Основні властивості амідів проявляються слабо, оскільки неподілена електронна пара атома нітрогену іде на р,π-супряження і менш доступна протону:





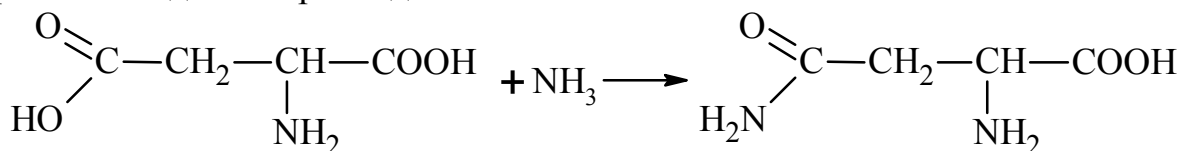
На стадії (1) іде атака гідроксид – аніоном як нуклеофілом на атом карбону оксо – групи. Подвійний зв'язок карбон-оксиген розривається, і утворюється аніон (2), від якого відщеплюються одночасно аміно-група та протон, утворюючи молекулу аміаку. У проміжній частинці (3) іде перерозподіл електронної густини,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

Прикладом може бути гідроліз ацетаміду:



### Біологічне значення амідів

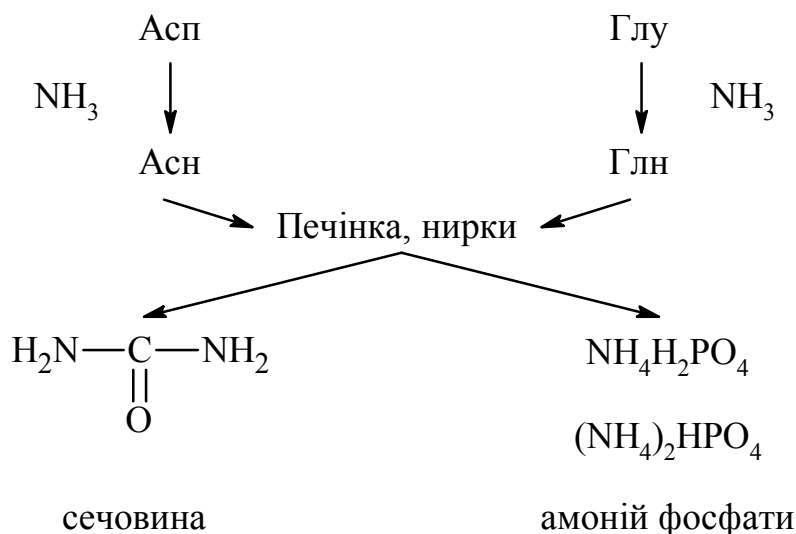
Утворення амідів в організмі людини – це шлях знешкодження аміаку, який є продуктом обміну амінокислот та білків. Аміак негативно діє на центральну нервову систему. Тому він зв'язується із амінокислотами – аспаргіновою та глутаміновою із утворенням амідів. Наприклад:



аспаргінова кислота (асп)

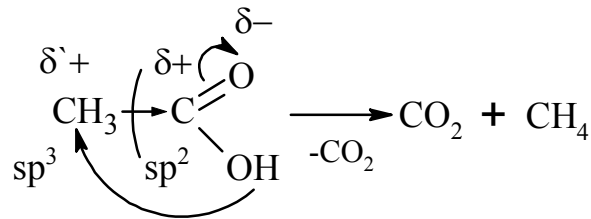
амід аспаргінова кислота (асн)

Схема зв'язування та виведення аміаку така:



### 3.10.4. Декарбоксілювання карбонових кислот

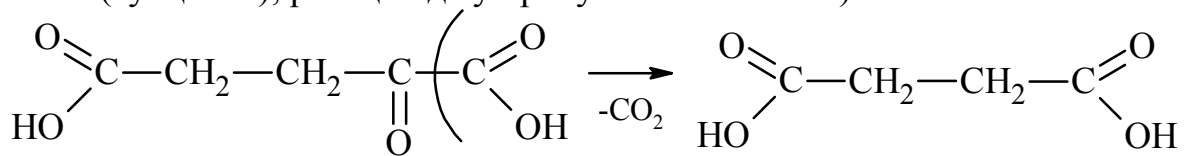
Особливістю карбонових кислот є реакція **декарбоксілювання**, тобто відщеплення вуглекислого газу. Це можна пояснити так:



в результаті зсуву електронної густини до атома оксигену на атомі карбону карбокси-групи виникає частковий позитивний заряд  $\delta^+$ . До цього  $sp^2$ -гібридного атома карбону від  $sp^3$ -гібридного атома карбону радикалу зміщується електронна густина, і на атомі карбону радикалу виникає частковий позитивний заряд  $\delta^+$ . Таким чином поряд стоять два атоми карбону із частковими позитивними зарядами, тому вони відштовхуються один від одного, і відщеплюється вуглекислий газ, а атом гідрогену із карбокси-групи з'єднується із вуглеводневим радикалом, і утворюється алкан. В організмі людини частіше піддаються декарбоксілюванню карбонові кислоти із електроноакцепторною групою біля  $\alpha$ -вуглецевого атома (атом карбону, що з'єднаний із карбоксигрупою) – окси-, оксо- та амінокислоти. Електроноакцепторні замісники сильно поляризують зв'язок між  $\alpha$ -вуглецевим атомом та карбонільним атомом карбону, і він легше розривається.

#### Біологічне значення реакцій декарбоксілювання:

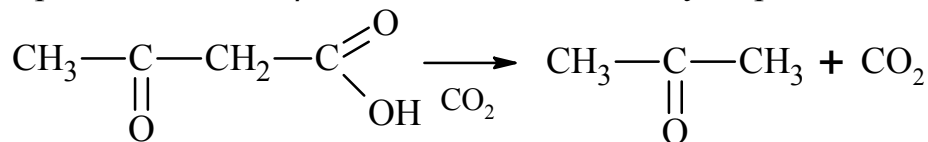
а) в результаті декарбоксілювання  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти утворюється янтарна кислота (сукцинат); реакція іде у присутності КоА-SH).



$\alpha$ -кетоглутарова кислота

янтарна кислота (сукцинат)

б) під час декарбоксілювання  $\beta$ -кетомасляної кислоти утворюється ацетон.



$\beta$ -кетомасляна кислота

ацетон

Ацетон,  $\beta$ -кетомасляна кислота та  $\beta$ -оксимасляна кислота складають групу **кетонівих тіл**, які виявляють 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.

### Питання для самоконтролю

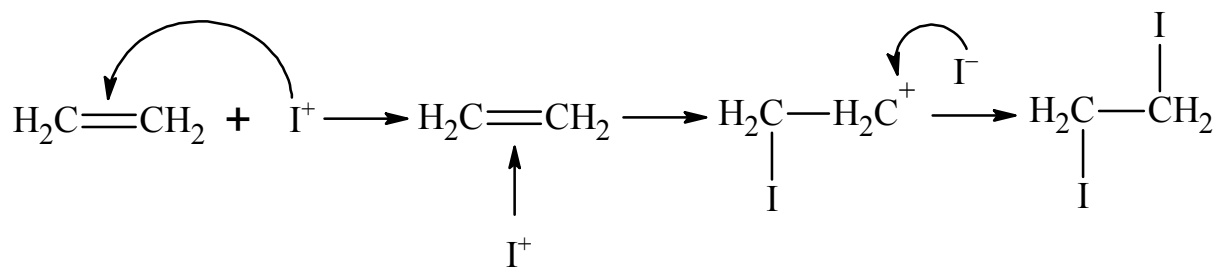
1. Які існують способи розриву хімічних зв'язків в органічних сполуках?
2. Чому в алканах ідуть реакції радикального заміщення?
3. Які фактори викликають утворення вільних радикалів в організмі людини?
4. В яких процесах в організмі людини беруть участь вільні радикали в нормі?
5. Що таке антиоксиданти? Наведіть приклади.
6. Чому в алкенах ідуть реакції електрофільного приєднання?
7. Чому в аренах ідуть реакції електрофільного заміщення, а не приєднання?
8. Чому в реакціях нуклеофільного заміщення біля тетрагонального атома карбону для відщеплення оксигрупи необхідний каталізатор, а відщеплення галогену іде без каталізатора?
9. Чому в альдегідах ідуть реакції нуклеофільного приєднання, а в карбонових кислотах – нуклеофільного заміщення?
10. Чому реакція естерифікації іде тільки в кислому середовищі, а гідроліз естерів і в кислому і в лужному середовищах?

### Практичні завдання

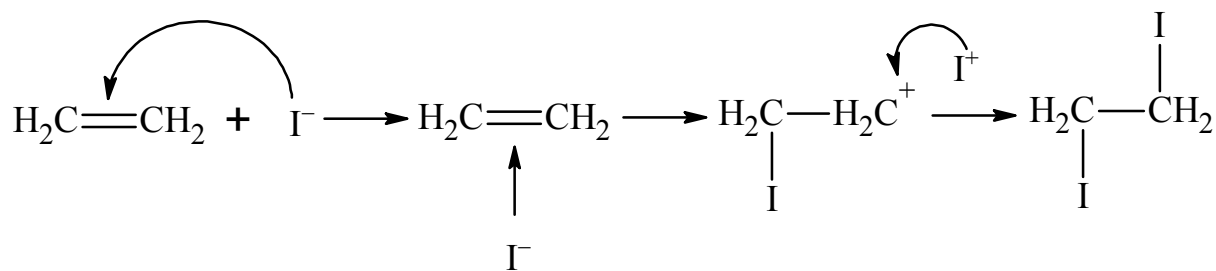
1. Напишіть схему зв'язування вільних радикалів в організмі людини за допомогою антиоксиданту.
2. Поясніть графічно правило Марковнікова під час гідрогалогенування пропену.
3. Поясніть графічно, чому електронодонорні замісники в бензені направляють другий замісник у орто- або пара-положення.
4. Наведіть приклади біологічно активних сполук, які синтезуються завдяки реакції метилювання.
5. Наведіть приклади реакції дегідратації оксисполук в організмі людини.
6. Покажіть графічно утворення ацеталей в організмі людини.
7. Назвіть соли, які утворюються в організмі людини.
8. Напишіть схему утворення складноєфірного зв'язку в організмі людини.
9. Напишіть схему реакції ацилювання в організмі людини.

### Приклади тестів відкритого типу

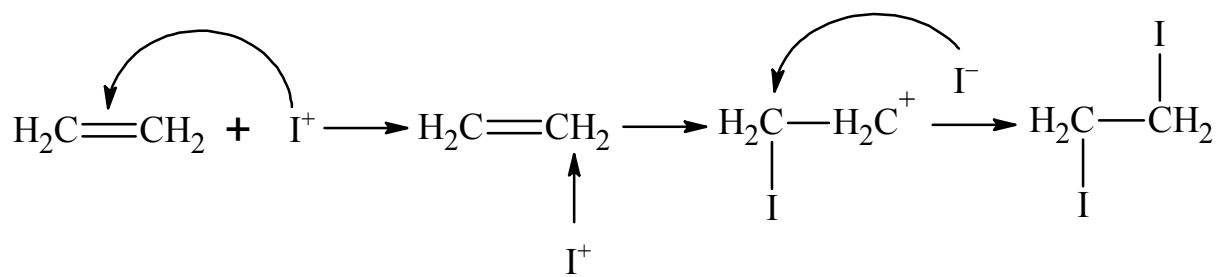
1. Механізм йодування пропену:  
а)



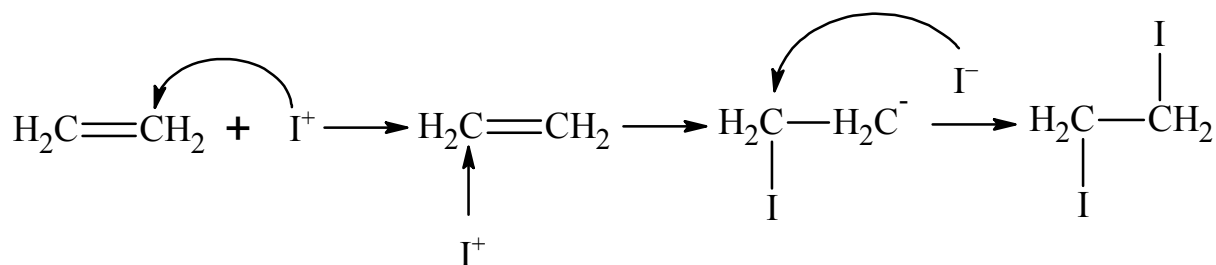
б)



в)

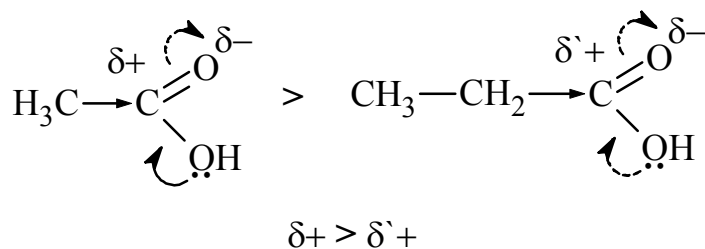


г)



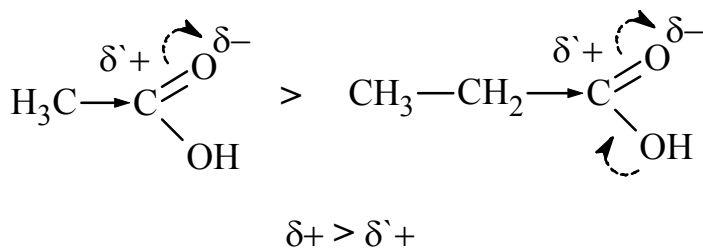
2. Яка кислота сильніша і чому? Пояснити графічно:

а)

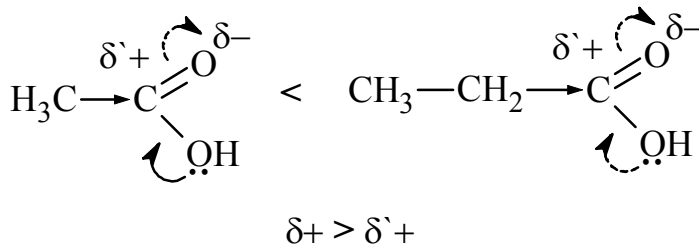


б)

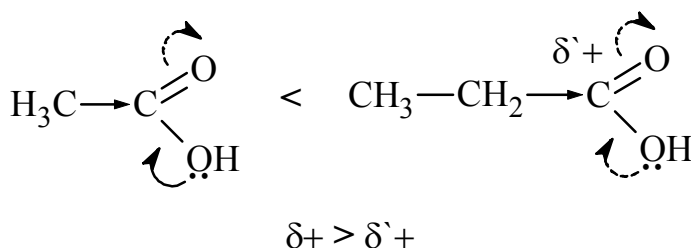




в)



г)

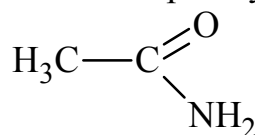


3. До електрофілів належать:

- а)  $\text{H}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{RCOO}^-$ ,  $\text{C}^-$ ;
- б)  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^+$ ,  $\text{NO}_2^+$ ,  $\text{SO}_3^+$ ,  $\text{C}^+$ ;
- в)  $\text{HO}\ddot{\text{N}}$ ,  $\text{N}\ddot{\text{H}}_3$ ,  $\text{R}-\text{N}\ddot{\text{H}}_2$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^+$ .
- г)  $\text{H}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_2^+$ ,  $\text{SO}_3^+$ ,  $\text{C}^-$ ;

### Приклади тестів закритого типу

1. Опишіть графічно механізм відновлення ацетальдегіду.
2. Показати графічно яка кислота  $\text{CH}_3 - \text{COOH}$  чи  $\text{HOOC}-\text{COOH}$  є сильнішою і чому?
3. Опишіть графічно механізм кислотного гідролізу ацетаміду



Який атом кисень чи нітроген протонується і чому ?

4. Опишіть графічно механізм бромовання фенолу. Поясніть біологічне значення фенолу.
5. Порівняйте, покажіть графічно та поясніть основність метиламіну та аніліну. Наведіть приклади амінів-лікарських засобів.
6. Опишіть графічно механізм елімінування 3-оксибутанової кислоти .

## Ускладнені тести

1. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чому в алканах ідуть реакції саме радикального заміщення?»:
  - а) в алканах не проявляються електронні ефекти;
  - б) в алканах є центри із надлишком електронної густини;
  - в) в алканах всі зв'язки насичені;
  - г) в алканах відсутні центри із надлишком або нестачею електронної густини;
  - д) можлива атака тільки вільними радикалами.
2. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чому електронодонорні замісники в похідних аренів направляють в орто- або пара-положення?»:
  - а) в бензеновому ядрі три подвійних зв'язки;
  - б) електронодонорний замісник проявляє мезомерний ефект;
  - в) електронодонорний замісник проявляє індуктивний ефект більший за мезомерний;
  - г) мезомерний ефект електронодонорного замісника більший за індуктивний;
  - д) електронодонорний замісник збільшує електронну густину в бензеновому ядрі.
3. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чим пояснюються кислотні властивості карбонових кислот?»:
  - а) легкістю відщеплення гідрогену;
  - б) мезомерним ефектом оксигену оксигрупи;
  - в) термодинамічною стійкістю карбоксигрупи;
  - г) утворенням трицентрової делокалізованої системи – карбоксилат аніону.
4. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чому реакція естерифікації іде тільки в кислому середовищі (а не в лужному)?»:
  - а) тому що спирти слабкі нуклеофіли;
  - б) тому що луг взаємодіє із кислотою;
  - в) луг дає нуклеофіл окси-групу;
  - г) утворюється сіль карбонової кислоти;
  - д) в результаті дисоціації солі утворюється нуклеофіл, який не може не може реагувати зі спиртом.

## ЧАСТИНА 4. ОКИСНЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

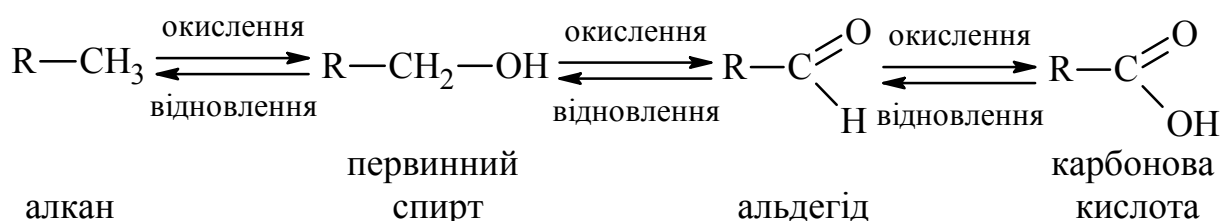
В органічній хімії **окиснення** це відщеплення атома гідрогену або приєднання атома кисню. Навпаки, **відновлення** – це приєднання атома гідрогену або відщеплення атома кисню.

### 4.1. Окиснення алканів

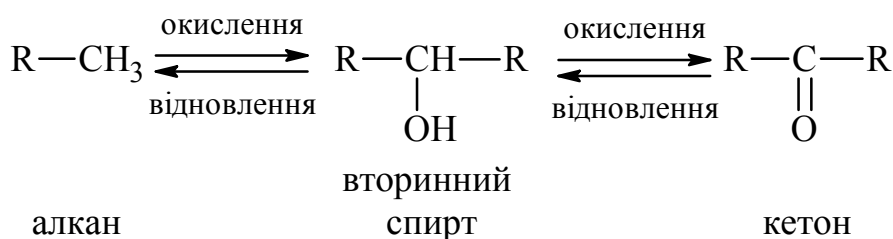
**Повне окиснення алканів** це їх горіння із утворенням карбон(IV) оксиду та води. Під час **неповного окиснення** утворюється суміш різних продуктів.

Загальні схеми окиснення-відновлення вуглеводнів та їх кисневмісних похідних:

а) окиснення первинного атома карбону:

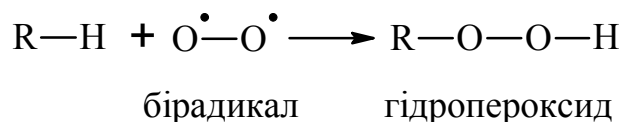


б) окиснення вторинного атома карбону:



**Алкани** досить стійкі до окиснення. Такі сильні окисники як калій перманганат, калій дихромат не діють на алкани.

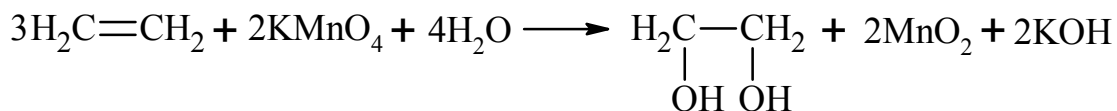
Окиснення алканів може іти під дією кисню як бірадикалу із утворенням гідропероксидів та продуктів їх подальшого перетворення. Окисненню піддаються С–Н зв'язки (R–H), особливо якщо вони розташовані поруч із подвійним зв'язком або ароматичним ядром:



В організмі людини С–Н зв'язки окиснюються в м'яких умовах за наявності вільних радикалів.

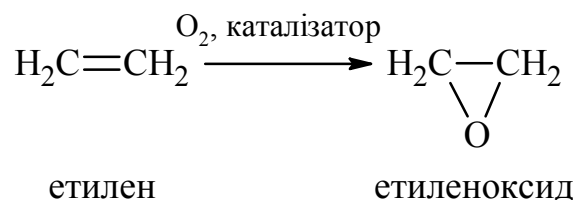
### 4.2. Окиснення та відновлення алкенів

**Алкени окиснюються** калій перманганатом в нейтральному середовищі із утворенням діолів (двоатомні спирти або гліколі):



Ця реакція використовується як якісна на ненасиченість. В ході цієї реакції спостерігається **знебарвлення** розчину калій перманганату.

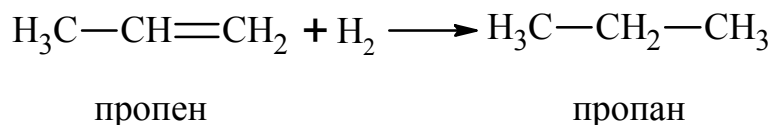
Під час окиснення алкенів киснем в присутності срібного каталізатору утворюються **епоксиди**:



Деякі епоксиди проявляють антибіотичну активність. Інші є токсичними, наприклад, епоксиди деяких грибів.

Під час метаболізму бензпірену, який міститься у всіх копчених продуктах, деяких оліях, утворюються **дигідроксіепоксиди**, які проявляють канцерогенні властивості.

**Алкени відновлюються** воднем в присутності платини або, частіше, ніколю, тобто відбувається каталітичне гідрування. В результаті відновлення алкенів утворюються алкани:

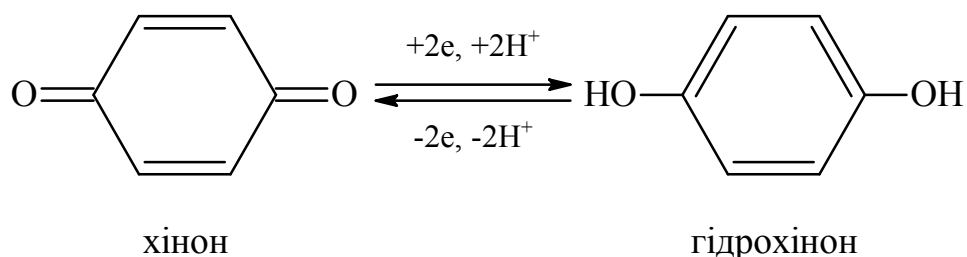


Відновлення алкенів (гідрування) в організмі людини розглянуто вище.

### 4.3. Окиснення та відновлення аренів

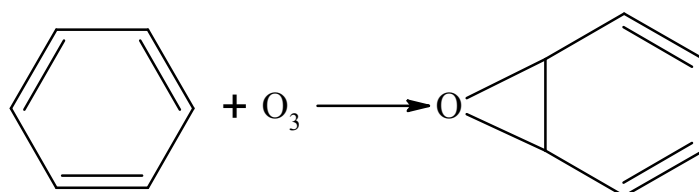
**Арени стійкі до окиснення** внаслідок ароматичності. Електронодонорні замісники полегшують окиснення бензенового ядра, електроноакцепторні – діють протилежно.

**Біологічне значення** мають **хінони**, які легко відновлюються до **гідрохінонів**.



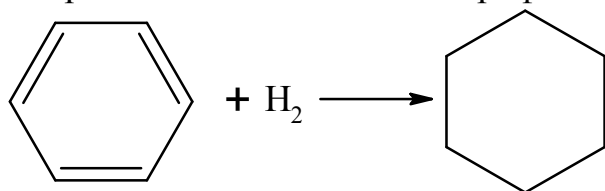
В організмі людини система хінон-гідрохінон, як складова частина коферменту **убіхінону**, бере участь в переносі електронів від субстрату до кисню (див. стор. 152).

Арени окиснюються озоном і утворюються канцерогенні **епоксиди**:



Такі сполуки можуть утворитися у питній воді під час озонування.

**Відновлення аренів** відбувається шляхом приєднання водню в присутності каталізатора (Pt, Ni), хоча ця реакція іде важче за електрофільне заміщення:



бензен

циклогексан

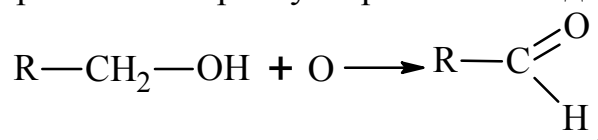
#### 4.4. Окиснення та відновлення спиртів

Первинні спирти окиснюються до альдегідів, вторинні – до кетонів.

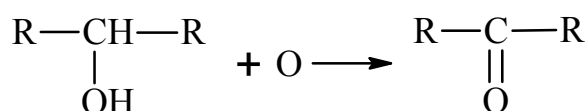
**Окиснення спиртів** проводять сильними окисниками такими як калій перманганат  $\text{KMnO}_4$ , манган(IV) оксид  $\text{MnO}_2$ , калій дихромат  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , хром(III) оксид  $\text{CrO}_3$  в кислому середовищі ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

Окиснення спиртів іде різними шляхами:

1. Під час окиснення первинних спиртів утворюються альдегіди:

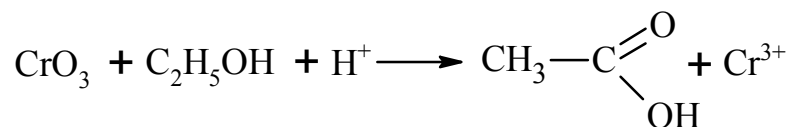


вторинних – кетони:



Третинні спирти окиснюються важко із розщепленням карбонового ланцюга.

2. Окиснення спиртів використовують для виявлення алкоголю у повітрі, що видно людині:

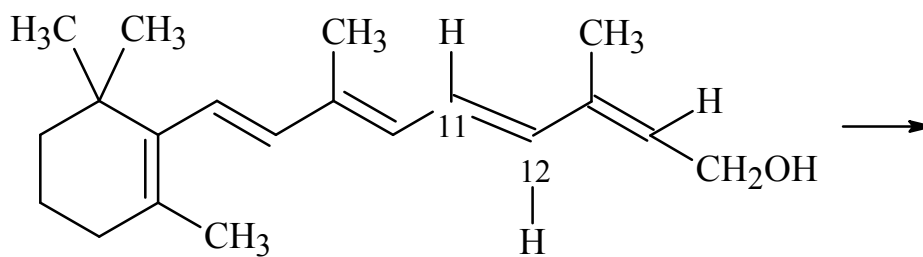


червоний

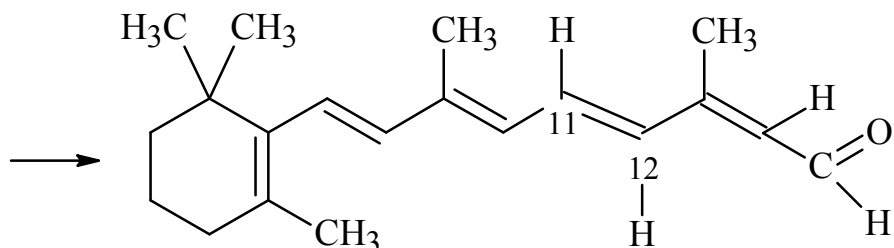
зелений

3. **Окиснення спиртів в організмі людини:**

а) в процесі зору ретинол (вітамін А) окиснюється до ретиналю:



11-транс-ретинол



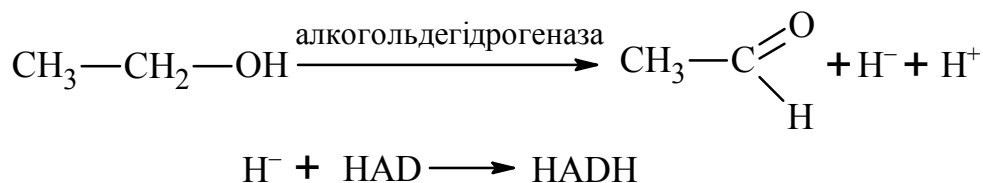
11-транс-ретиналь

- б) **метанол**, що утворюється в організмі людини (ендогенний метанол) окиснюється до формальдегіду, який зв'язується тетрагідрофолієвою кислотою. Під час випадкового вживання метанолу (замість етанолу) в організмі людини утворюється велика кількість формальдегіду, який взаємодіє із зоровим білком опсином, і людина сліпне;
- в) **етанол** утворюється в організмі людини як продукт обміну речовин і окиснюється до ацетальдегіду. Аналогічно перетворюється в організмі людини і **екзогенний** етанол. Ацетальдегід взаємодіє із біогенними амінами, і утворюються сполуки, які проявляють морфіноподібну дію, тобто викликають стан ейфорії, що спонукає людину приймати ще більші дози алкоголю. Поступово розвивається наркотична залежність. Зрештою в організмі людини відбуваються незворотні патологічні процеси, які призводять до моральної та фізичної загибелі.

**Токсична дія етанолу** обумовлена особливостями будови його молекули: молярна маса становить 46в.о.; радіус молекули 0,43нм; має хімічну спорідненість до води та ліпідів, тому проходить через всі мембрани; всмоктується дифузією, як всі речовини, та фільтрацією крізь пори.

Дія етанолу в організмі людини:

1. Первинний біологічний ефект етанолу – це розрідження клітинної мембрани. Етанол просичує ліпідний шар мембрани, вона стає пухкою. Для зміцнення її організм направляє до неї холестерин, фосфогліцериди. Мембрана стає жорсткою, і потрібно більше етанолу, щоб пройти через неї. З часом мембрана вже не може функціонувати без етанолу.
2. Руйнування мембран призводить до загибелі клітин і в першу чергу нервових.
3. В результаті розрідження мембрани змінюється конфігурація активних центрів на її поверхні, і вона вже не може взаємодіяти із речовинами як в нормі.
4. Спостерігається зміщення кислотно-лужної рівноваги:



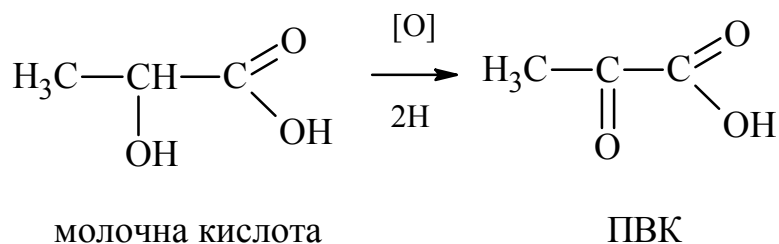
За великої кількості етанолу настає дефіцит NAD, накопичується  $\text{H}^-$  і він вступає в ті реакції, які в нормі не ідуть. А накопичення  $\text{H}^+$  призводить до ацидозу.

5. Етанол проявляє тератогенну дію, тобто викликає порушення розвитку плоду в утробі матері, а також ембріотоксичну дію, тобто загибель плоду.
6. Етанол гальмує утворення тестостерону – основного чоловічого статевого гормону внаслідок нестачі NAD.

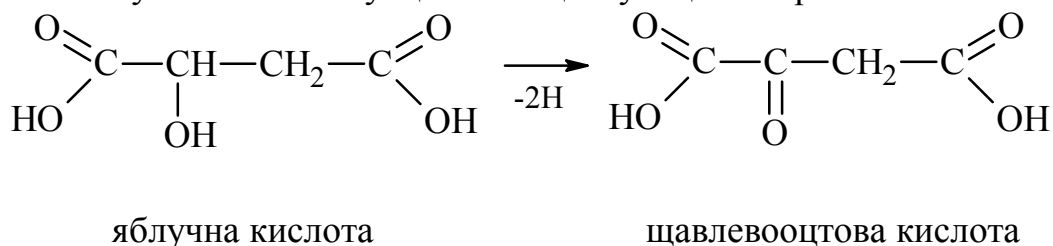
**Знешкодження етанолу** відбувається в печінці, на що потрібно багато кисню. Настає **гіпоксія**, накопичуються недоокиснені продукти обміну, що призводить до порушення біохімічних процесів та різних патологій.

**Пияцтво є несумісним із професією лікаря.** Професійний обов'язок та тверезість зливаються в професійну етику.

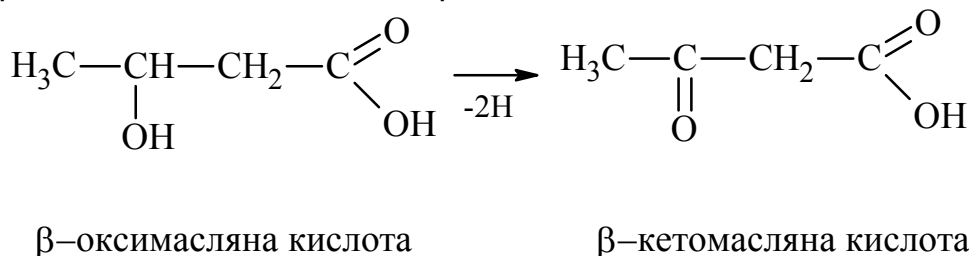
- г) Приклади окиснення вторинної спиртової оксигрупи в організмі людини: молочна кислота окиснюється до пірвіноградної



перетворення яблучної кислоти у щавлевоцтову в циклі Кребса:



окиснення  $\beta$ -оксимасяної кислоти до  $\beta$ -кетомасяної:



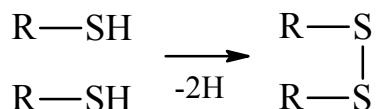
- д) продуктом **відновлення** спиртів є алкани.





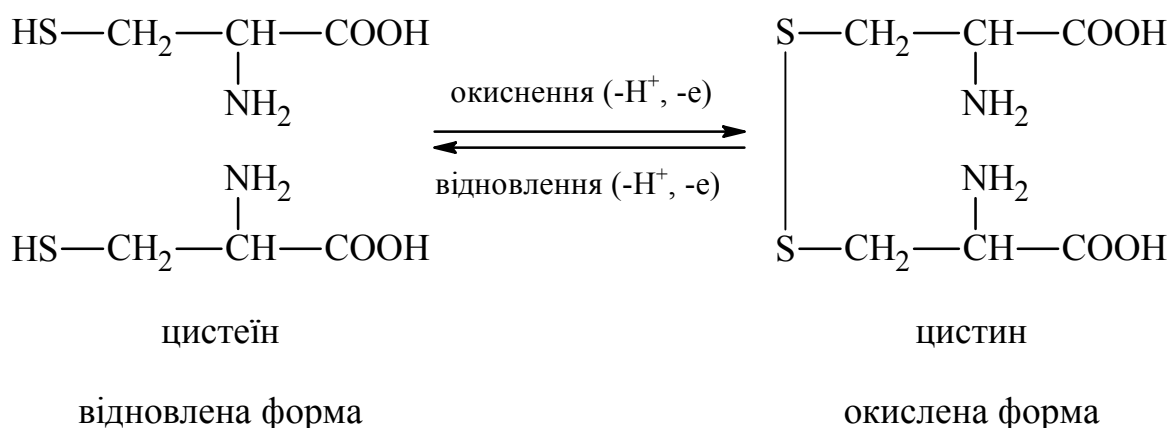
#### 4.6. Окиснення тіолів

Одним із шляхів окиснення тіолів є відщеплення гідрогену із утворенням **дисульфідного зв'язку**:



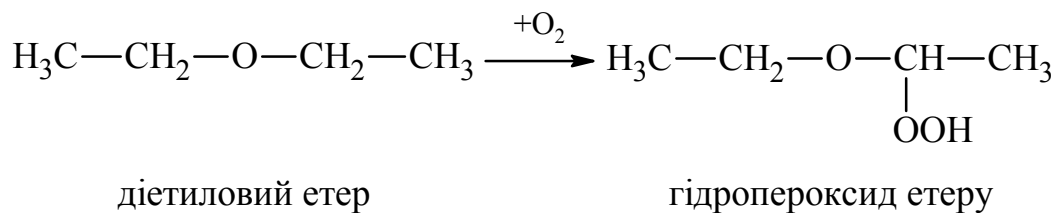
Дисульфідний зв'язок має значення для формування та підтримання третинної структури білків.

Зворотній процес окиснення-відновлення амінокислоти цистеїну є **редокс – системою** в організмі людини:



#### 4.7. Окиснення етерів

Етери (прості ефіри) окиснюються на світлі та повітрі. В результаті утворюються гідропероксиди. Наприклад, діетиловий етер окиснюється за схемою:



Пероксиди та гідропероксиди легко вибухають, тому перед використанням етер треба перевірити на відсутність в ньому цих сполук:



Поява жовтого забарвлення йоду говорить про наявність пероксидів.

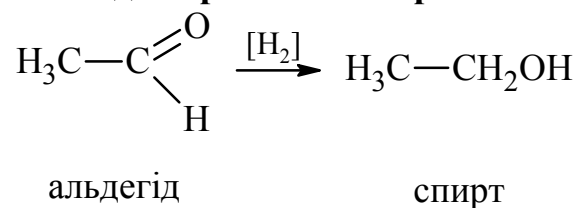
Діетиловий етер, як анестетик, вперше використав М.І. Пирогов в роки Кримської війни 1854 – 1856р.





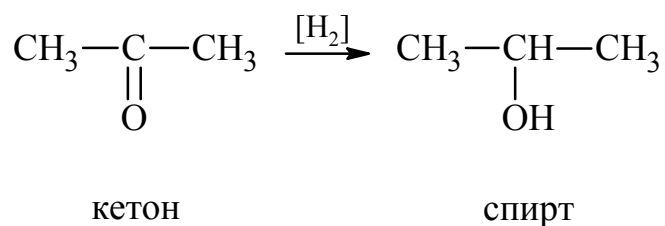
#### 4.8.2. Відновлення альдегідів та кетонів

а) Альдегіди відновлюються до первинних спиртів:

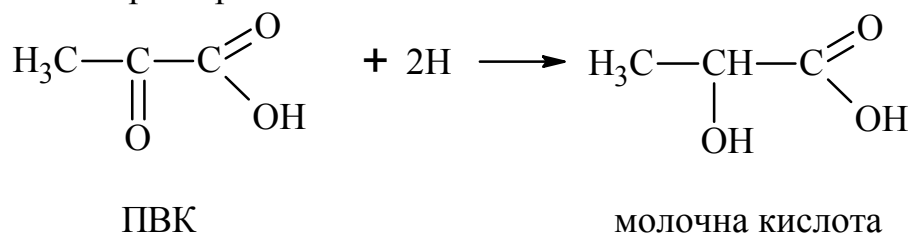


В організмі людини за деяких порушеннях мозкового кровообігу формальдегід як продукт обміну відновлюється до метанолу, який плазмою вимивається із тканин в кров, де його можна визначити методом газової хроматографії.

б) Кетони відновлюються до вторинних спиртів:



Прикладом відновлення кетонів в організмі людини є перетворення ПВК у молочну кислоту. Під час інтенсивного фізичного навантаження, коли відчувається нестача кисню, ПВК відновлюється до молочної кислоти, яка накопичується у м'язах і викликає характерний біль:



Під час відпочинку запаси кисню відновлюються, і молочна кислота знову окиснюється до ПВК.

Система ПВК – молочна кислота в організмі людини є редокс-системою.

## Питання для самоконтролю

1. Чим відрізняється хід окиснення первинного та вторинного карбону?
2. Яке значення має окиснення аренів для біологічних систем?
3. Як проявляється токсична дія етанолу в організмі людини?
4. Як визначити доброякісність діетилового етеру?
5. Які якісні реакції використовують для виявлення альдегідів?
6. Якою якісною реакцією можна визначити енольний фрагмент в органічній сполуці?

## Практичні завдання

1. Напишіть рівняння окиснення етену калій перманганатом та підберіть коефіцієнти методом електронного балансу.
2. Напишіть рівняння окиснення пропанолу та ізопропанолу.
3. Напишіть схему відновлення ПВК до молочної кислоти за допомогою НАД.
4. Напишіть схему окиснення ацетооцтової кислоти.
5. Наведіть приклади окиснення альдегідів в організмі людини.

## Приклади тестів відкритого типу

1. Продуктом окиснення первинного спирту є:
  - а) карбонова кислота;
  - б) альдегід;
  - в) кетон;
  - г) естер.
2. Алкени можна відновити:
  - а) калій перманганатом;
  - б) нітратною кислотою;
  - в) воднем;
  - г) платиною.
4. Під дією етанолу в організмі людини спостерігається:
  - а) зміщення кислотно-лужної рівноваги;
  - б) зниження артеріального тиску;
  - в) зміна онкотичного тиску;
  - г) зниження осмотичного тиску.
4. Якісна реакція на фенол це взаємодія із:
  - а)  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ;
  - б)  $\text{FeCl}_3$ ;
  - в)  $\text{KI}$ ;
  - г)  $\text{KMnO}_4$ .

## Приклади тестів закритого типу

1. Як впливає етанол на клітинну мембрану?
2. Напишіть рівняння реакції відновлення метилетилкетону.
3. Наведіть приклади окиснення фенолів в біологічних системах.
4. Напишіть рівняння реакції окиснення формальдегіду реактивом Троммера.

## Ускладнені тести

1. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Якісна реакція на ненасиченість це»:
  - а) взаємодія із  $\text{KMnO}_4$ ;
  - б) поява бурого осаду;
  - в) знебарвлення розчину калій перманганату;
  - г) утворення двоатомного спирту.
2. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Яке значення має реакція окиснення тіолів в організмі людини?»:
  - а) утворюються дисульфідні зв'язки;
  - б) зв'язуються важкі метали;
  - в) підтримується третинна структура білків;
  - г) утворюється цистеїн.
3. Сформулюйте повну правильну відповідь на питання – «Чому спостерігається ацидоз під час вживання алкоголю?»:
  - а) етанол окиснюється до альдегіду;
  - б) в результаті окиснення етанолу утворюються гідрид-аніон та протон;
  - в) гідрид-аніон зв'язується коферментом НАД;
  - г) протон накопичується в крові;
  - д) окиснення етанолу до альдегіду іде в присутності ферменту алкогольдегідрогенази;
  - е) в результаті окиснення етанолу утворюються протон;

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Губський Ю.І. Біоорганічна хімія.– В.: Нова книга, 2004. – 285с. ISBN –7890–71–6.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія.– Київ-Вінниця.: Новакнига, 2007. – 656с. ISBN – 978–966–382–017–0/
3. Грандберг И.И. Органическая химия.– М.: Высшая школа, 1980. – 463с.
4. Державна фармакопея України. – Х.: Держзідприємство «Наукексперт. фармакопейний центр», 2001. – 556с.
5. Каррер Н. Курс органической химии. – Л.: Госхимиздат, 1962. – 1215с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: ООО "Новая волна", 2002. – т.1 540с., Т.2 608с.
7. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 815с.
8. Потапов В.М. Стереохимия. – М.: Химия, 1988. – 695с.
9. Райлс А., Смит К., Уорд Р. Основы органической химии. –М.: Мир, 1983. – 352с.
10. Рево А.Я. Малый практикум по органической химии.–М.: Высшая школа, 1980. – 161с.
11. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии, подред. Тюкавкиной Н.А. М.: Медицина, 1985. – 256с.
12. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. – М.: Химия, 1977. – 320с.
13. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. – М.: Высшая школа, 1972. – 600с.
14. Терней А. Современная органическая химия. – М.: Мир, 1981.– т.1, 678с., т.2, 651с.,
15. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 478с.
16. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416с. ISBN–978–5–9704–1054–7.
17. Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии. – М.: Госхимиздат, 1963. – т.1, 910с., т.2, 918с.

## Предметний іменний покажчик

### А

- Аланін 18, 33
- Альдольна конденсація 113
- Аміни 70, 71
  - лікарські засоби 73
- Антиоксиданти 84
- Антрацен 45
- Ароматичність 46
  - ознаки ароматичності 50
- Ацилюючі агенти 132, 135

### Б

- Біологічне значення
  - альдольної конденсації 114
  - амідів 141
  - ацилювання 129
  - енантіомерії 34
  - ангідридів 137
  - вільних радикалів 82
  - дегідратації оксисполук (елімінування в спиртах) 103
  - декарбоксілювання карбонових кислот 142
  - електрофільного приєднання в алкенах 85,86
  - електрофільного заміщення в аренах 90
  - естерів та їх гідролізу 129
  - конформаційної ізомерії 40
  - окиснення альдегідів та кетонів 154
  - імінів 112
  - напіваацеталей та ацеталей 108, 109
  - супряжених систем із відкритим ланцюгом супряження 41
  - супряжених систем із замкнутим ланцюгом супряження 43
  - цис-транс-ізомерії 30
  - ціангідринів 111
- Біологічно активні сполуки 6
- Бутлерова теорія 7

### В

- Відновлення 147
  - алкенів 148
  - альдегідів 157
  - аренів 148
  - кетонів 157
  - спиртів 149
- Вільний радикал 16, 80



Вініловий спирт 43, 59  
Вітаміни 6  
аскорбінова кислота (С) 83  
Ретинол (А) 30, 43, 84  
 $\alpha$ -токоферол (Е) 84

**Г**  
Галогенангідриди 131  
Галоформні реакції 113, 115  
Гібридизація атома карбону 21  
     $sp^3$ -гібридизація 21, 26  
     $sp^2$ -гібридизація 23, 26  
     $sp$ -гібридизація 24, 26  
Гемоглобін 50  
Гліцеральдегід 33, 106  
Гомологічний ряд 9

**Д**  
Діастереомери 34  
Декалін 40  
Делокалізація електронної густини 42  
Делокалізації енергія 42

**Е**  
Електронегативності ряд 57  
Електронні ефекти 57  
    індуктивний 57  
    мезомерний 59  
Електроноакцептори 61  
Електронодонори 62  
Електрофіл 80  
Електрофільне приєднання в алкенах 84  
Електрофільне заміщення в аренах 89  
Елімінування в спиртах 102  
Енантіомери 33  
Енергія делокалізації 42

**З**  
Зв'язок 39  
    аксіальний 39  
    екваторіальний 39

**І**  
Ізомерія 26  
    енантіомерія 32

конформаційна 35  
структурна 27  
цис-транс 30

## **Й**

Йодоформ 115

## **К**

Карбон

первинний 13  
вторинний 13  
третинний 13

Кислотність 61

за Бренстедом 61  
за Льюїсом 62  
карбонових кислот 119  
спиртів 62  
тіолів 69  
фенолів 66

Класифікація органічних сполук 8

Коламін 29, 35, 36, 74

Колхамін 49

Колхіцин 49

Конформери 35

Конформаційна ізомерія 35

Конформація 36

«ванна» 39  
загальмована 36  
затінена 36  
«крісло» 39

Кутова напруга 38

## **Л**

Ланцюговий процес 81

## **М**

Малеїнова кислота 30

Метіонін 83, 99, 100, 101

## **Н**

Нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД) 84, 106

Номенклатура органічних сполук 11

Нуклеофіл 17, 80

Нуклеофільне заміщення  
в галогеналканах 97

в спиртах 17, 102  
в карбонових кислотах 124  
Нуклеофільне приєднання 104  
в альдегідах та кетонах 104

## **О**

Окиснення 147  
алканів 147  
алкенів 147  
альдегідів 154  
аренів 148  
етерів 153  
кетонів 154  
спиртів 149  
тіолів 153  
фенолів 152  
Оптична активність 32  
Оптичні ізомери 33  
Основність  
амінів 70  
за Бренстедом 70  
за Льюїсом 70

## **П**

Пірол 49  
Пірольний атом нітрогену 50  
Піридин 53  
Піридиновий атом нітрогену 54  
Поляризований промінь 32  
Порфін 50  
Пурин 55, 56

## **Р**

Радикал 11, 12, 77  
Радикальне заміщення в алканах 81  
Реагент 16  
Реакції  
алкілування 17, 83  
ацилювання 17, 129, 144  
відновлення 148  
вільнорадикальні 16, 81  
вільнорадикального заміщення 16  
гідрування 17  
гідратація 17  
галогенування 17

гідрогалогенування 17  
дегідрування 17  
дегідратація 17  
дегалогенування 17  
дегідрогалогенування 17  
декарбоксілювання 142  
диспропорціонування 118  
заміщення 16, 17  
електрофільні 17  
Електрофільного заміщення 89  
Електрофільного приєднання 84  
елімінування 16  
нуклеофільні 17  
нуклеофільного заміщення 100, 124, 127  
нуклеофільного приєднання 104  
окиснення 148  
приєднання 16

## **С**

Способи розриву хімічних зв'язків 80  
гетеролітичний 80  
гомолітичний 80  
Субстрат 16, 34, 80  
Супряжені системи 41, 43  
гетероциклічні 49  
із відкритим ланцюгом супряження 43  
із замкнутим ланцюгом супряження 43  
небензоїдні системи 46  
Супряження види 42, 44  
 $\pi, \pi$ -супряження 42, 44  
 $p, \pi$ -супряження 43, 58

## **Т**

Торсійна напруга 36  
Тропілій – катіон 48  
Трансамінування 112

## **У**

Убіхінон 92, 152

## **Ф**

Фенантрен 45  
Фероцен 47  
Фумарова кислота 30, 34

## **Х**

Хіральність 32

Хіральний центр 33

Хлорофіл 50

## **Ц**

Циклогексан 39

Циклогептатриєніл-катион 47

Циклопентадієніл-аніон 46