

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Основні типи та механізми реакцій в органічній хімії

Методичні вказівки для самостійної роботи студентів 1-го курсу з
біологічної та біоорганічної хімії
(модуль 1)

Затверджено
Вченою радою університету
Прот. № 2 від 21 лютого 2013 р.

Харків
2013

Основні типи та механізми реакцій в органічній хімії - Методичні вказівки для студентів 1-го курсу / уклад. Г.О.Сирова, Л.Г.Шаповал, В.М.Петюніна, Є.Р.Грабовецька, Н.М.Ткачук, В.О.Макаров, С.В.Андрєєва, Л.В. Лук'янова, С.А.Наконечна, Р.О.Бачинський, С.М.Козуб, Т.С.Тішакова, О.Л.Левашова, Н.М.Чаленко, Н.В.Вакуленко. – Харків: ХНМУ, 2013. - 32с.

Автори:

Г.О.Сирова

Л.Г.Шаповал

В.М.Петюніна

Є.Р.Грабовецька

Н.М.Ткачук

В.О.Макаров

С.В.Андрєєва

Л.В.Лук'янова

С.А.Наконечна

Р.О.Бачинський

С.М.Козуб

Т.С.Тішакова

О.Л.Левашова

Н.М.Чаленко

Н.В.Вакуленко

**Класифікація хімічних реакцій.
Реакційна здатність алканів, алкенів, аренів, спиртів, фенолів, амінів,
альдегідів, кетонів та карбонових кислот**

Мотиваційна характеристика теми

Вивчення даної теми є основою для розуміння деяких біохімічних реакцій, що мають місце в процесі обміну речовин в організмі (пероксидне окиснення ліпідів, утворення гідроксикислот із ненасичених в циклі Кребса та ін.), а також для розуміння механізму подібних реакцій при синтезі лікарських препаратів та аналогів природних сполук.

Навчальна ціль

Сформувати вміння прогнозувати здатність основних класів органічних сполук вступати в реакції гомолітичної та гетеролітичної взаємодії згідно їх електронної будови та електронних ефектів замісників.

1. Вільно-радикальні та електрофільні реакції (реакційна здатність вуглеводнів)

Навчально-цільові питання

1. Уміти описати механізми наступних реакцій:
 - радикального заміщення - R_S
 - електрофільного приєднання - A_E
 - електрофільного заміщення - S_E
2. Уміти пояснити вплив замісників на реакційну здатність при електрофільних взаємодіях, виходячи з електронних ефектів.

Вихідний рівень

1. Будова атома вуглецю. Типи гібридизації його електронних орбіталей.
2. Будова, довжина та енергія σ - та π -зв'язків.
3. Конформації циклогексану.
4. Супряження. Відкриті та закриті (ароматичні) супряжені системи.
5. Електронні ефекти замісників.
6. Перехідний стан. Електронна будова карбкатиону. Інтермедіати - σ - та π -комплекси.

Практичні навички

1. Навчитись визначати можливість розриву ковалентного зв'язку, тип та механізм реакції.
2. Уміти експериментально виконувати реакції бромовання сполук з подвійними зв'язками та ароматичних сполук.

Контрольні питання

1. Наведіть механізм реакції гідрування етилену.
2. Опишіть механізм реакції гідратації пропенової кислоти. Поясніть роль кислотного каталізу.
3. Напишіть рівняння реакції нітрування толуолу (метилбензолу). За яким механізмом протікає ця реакція?
4. Поясніть дезактивуючий та орієнтуючий вплив нітрогрупи в молекулі нітробензолу на прикладі реакції бромовання.

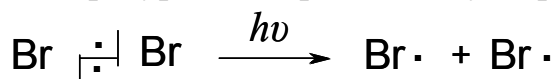
Навчальні задачі та алгоритми їх рішення

Задача №1. Опишіть механізм реакції бромовання ізобутану та циклопентану при опроміненні світлом.

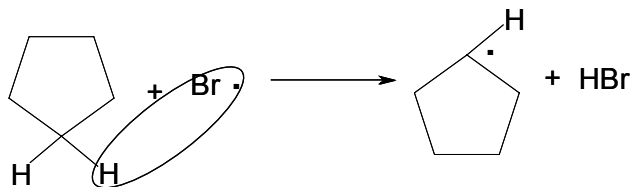
Алгоритм рішення. Молекули ізобутану та циклопентану складаються з sp^3 гібридизованих атомів вуглецю. С - С зв'язки в їх молекулах неполярні, а зв'язки С - Н малополярні. Ці зв'язки достатньо легко піддаються гомолітичному розриву з утворенням вільних радикалів – частинок, що мають неспарені електрони. Таким чином, в молекулах цих речовин повинна протікати реакція радикального заміщення - R_S -реакція або ланцюгова.

Стадіями будь-якої R_S -реакції є: ініціювання, ріст та обрив ланцюга.

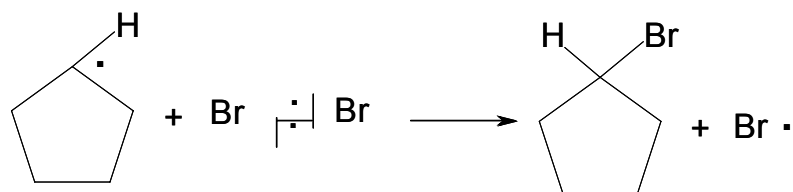
Ініціювання – це процес утворення вільних радикалів при високій температурі або опроміненні ультрафіолетом:



Ріст ланцюга відбувається за рахунок взаємодії високореакційноздатного вільного радикалу з малополярним С - Н зв'язком в молекулі циклопентану з утворенням нового циклопентил-радикалу:

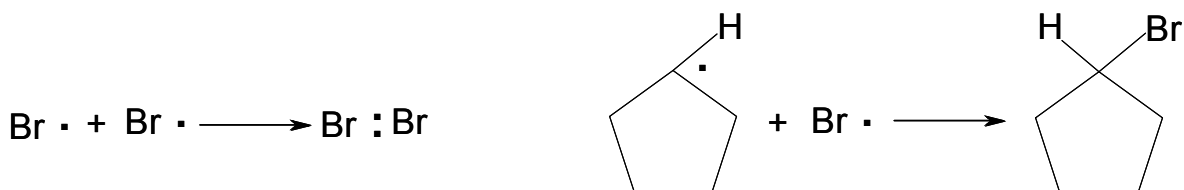


Циклопентил-радикал взаємодіє з новою молекулою броду, викликаючи в ній гомолітичний розрив зв'язку і утворюючи бромциклопентан та новий радикал броду:



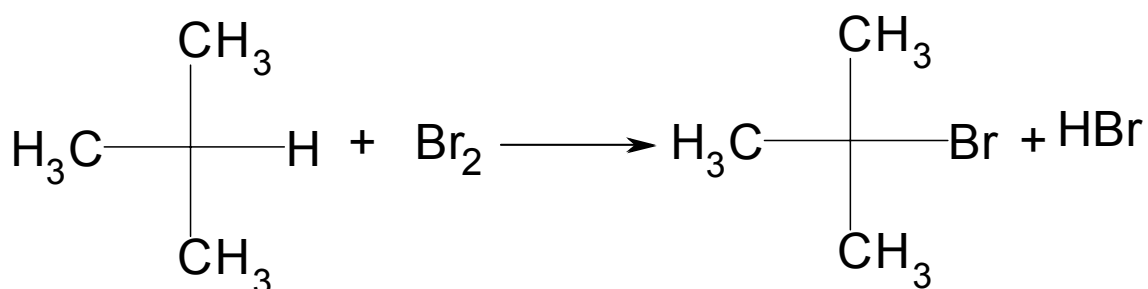
Вільний радикал бром атакує нову молекулу циклопентану. Таким чином стадія росту ланцюга повторюється багатократно, тобто, відбувається ланцюгова реакція.

Обрив ланцюга завершує ланцюгову реакцію за рахунок з'єднання різних радикалів:



Оскільки всі вуглецеві атоми в молекулі циклопентану рівноцінні, утворюється тільки моноциклобромпентан.

В ізобутані С - Н зв'язки не є рівноцінними. Вони відрізняються енергією гомолітичної дисоціації та стабільністю утворених вільних радикалів. Відомо, що енергія розриву С - Н зв'язку збільшується від третинного до первинного вуглецевого атому. Стабільність же вільних радикалів у такому ж порядку зменшується. Саме тому в молекулі ізобутану реакція бромовання протікає регіоселективно – по третинному атому вуглецю:

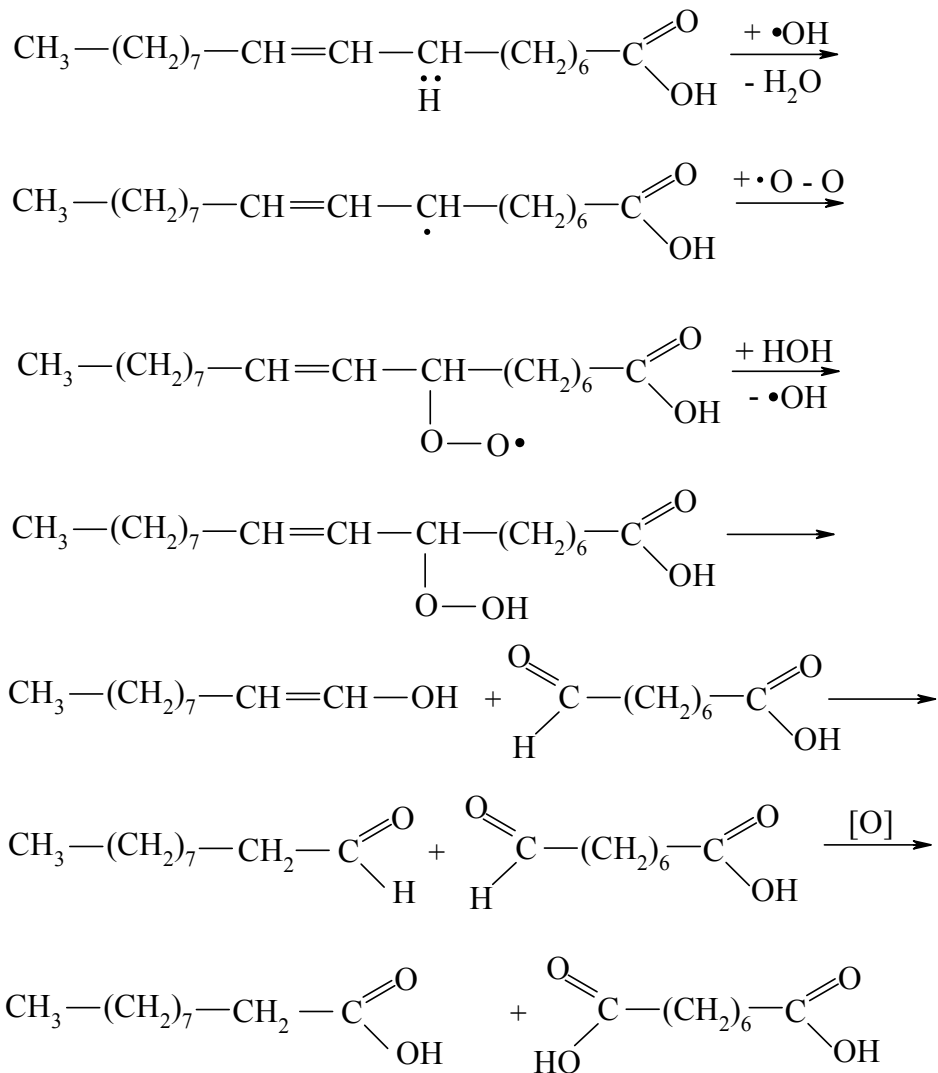


Треба зазначити, що для більш активного радикалу хлору регіоселективність не дотримується в повній мірі. При хлорванні заміщенню можуть підлягати атоми водню при будь-яких атомах вуглецю, але вміст продукту заміщення при третинному вуглецеві буде найбільшим.

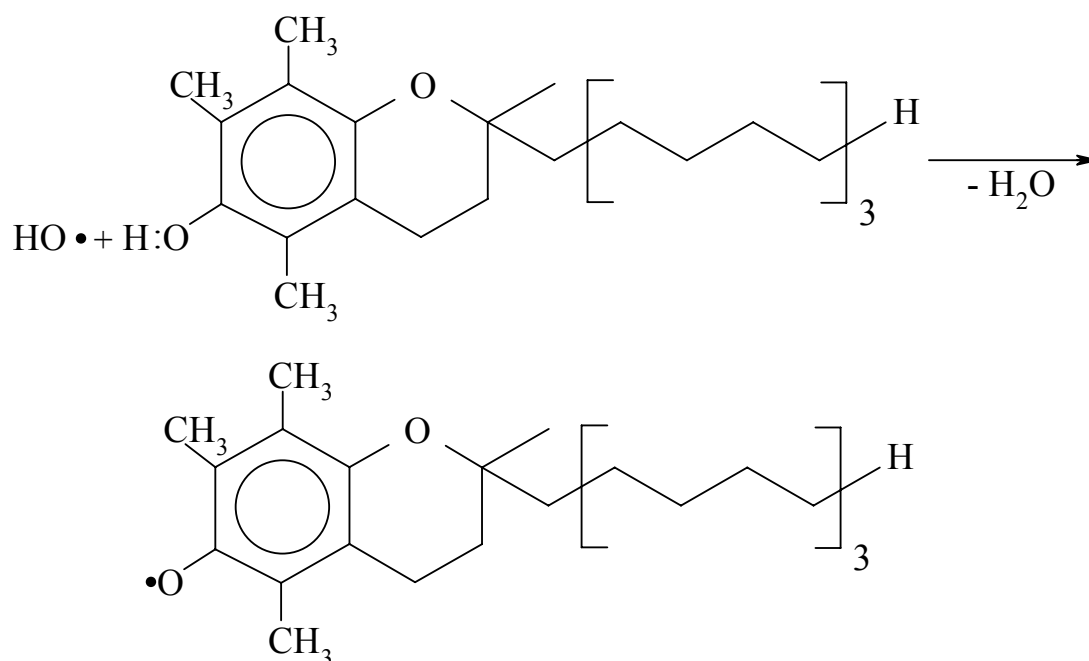
Задача №2. На прикладі олеїнової кислоти опишіть механізм реакції пероксидного окиснення ліпідів, що має місце при променевій хворобі в результаті пошкодження клітинних мембран. Які речовини виконують роль антиоксидантів у нашому організмі?

Алгоритм рішення. Прикладом радикальної реакції є пероксидне окиснення ліпідів, при якому дії радикалів піддаються ненасичені жирні

кислоти, що входять до складу клітинних мембран. При радіоактивному опроміненні можливий розпад на радикали молекул води. Гідроксильні радикали атакують молекулу ненасиченої кислоти по метиленовій групі, сусідній з подвійним зв'язком, оскільки при цьому утворюється радикал, стабілізований за рахунок участі неспареного електрона в супряженні з електронами π -зв'язків. Далі органічний радикал взаємодіє з бірадикальною молекулою кисню з утворенням нестабільних гідропероксидів, які розпадаються з утворенням альдегідів, які окиснюються в кислоти - кінцеві продукти реакції. Наслідком пероксидного окиснення є руйнування клітинних мембран:



Інгібуюча дія вітаміну Е (токоферолу) в організмі обумовлена його здатністю зв'язувати вільні радикали, що утворюються в клітинах:

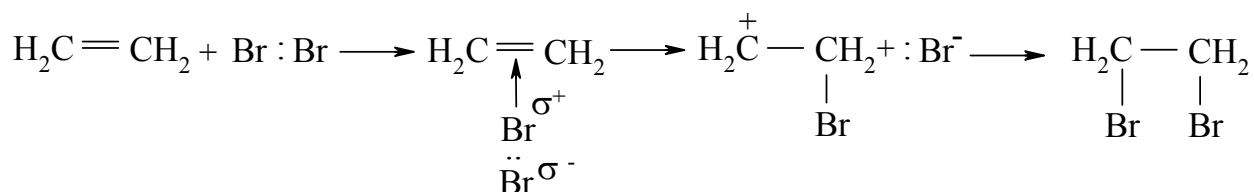


У феноксидному радикалі, що утворився, неспарений електрон знаходиться у супряженні з π -електронною хмарою ароматичного кільця, що призводить до його відносної стабільності.

Задача №3. Наведіть механізм реакції бромовання етилену.

Алгоритм рішення. Для сполук, що складаються з атомів вуглецю в стані sp^2 - чи sp -гібридації, типовими є реакції, які проходять з розривом π -зв'язків, тобто, реакції приєднання. Ці реакції можуть протікати по радикальному або іонному механізму в залежності від природи реагенту, полярності розчинника, температури, тощо. Іонні реакції протікають під дією або електрофільних реагентів, які мають сродство до електрону, або нуклеофільних, які віддають свої електрони. Електрофільними реагентами можуть бути катіони та сполуки, що мають атоми з незаповненими електронними оболонками. Найпростіший електрофільний реагент – протон. Нуклеофільні реагенти – це аніони, або сполуки з атомами, що мають неподілені електронні пари.

Для алкенів – сполук, що мають sp^2 - чи sp -гібридизований атом вуглецю, типовими є реакції електрофільного приєднання – A_E реакції. В полярних розчинниках у відсутності сонячного світла реакція галогенування протікає по іонному механізму з утворенням карбокатионів:

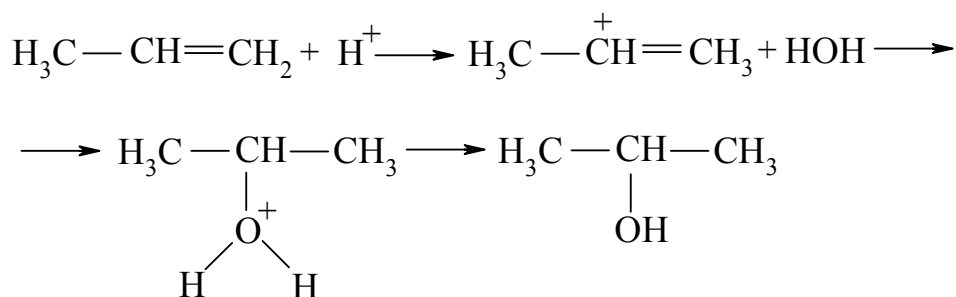


Під дією π -зв'язку етилену молекула броду поляризується з утворенням

нестійкого π -комплексу, який перетворюється в карбкатион. В ньому бром зв'язаний з вуглецем σ -зв'язком. Процес завершується взаємодією аніону броду з цим карбкатионом до кінцевого продукту реакції – диброметану.

Задача №4. На прикладі реакції гідратації пропену обгрунтуйте правило Марковникова

Алгоритм рішення. Оскільки молекула води – нуклеофільний реагент, її приєднання по подвійному зв'язку без каталізатора неможливе. Роль каталізаторів у таких реакціях виконують кислоти. Утворення карбкатионів відбувається при приєднанні протону кислоти при розриві π -зв'язку :

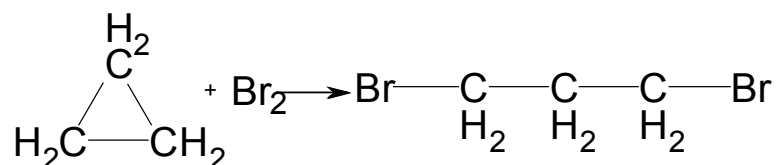


До карбкатиону, що утворився, приєднується молекула води за рахунок спарених електронів атома кисню. Утворюється стійке алкільне похідне оксонію, яке стабілізується з виділенням протона. Продукт реакції – вторпропанол (пропан-2-ол).

В реакції гідратації протон приєднується згідно правила Марковникова – до більш гідрогенованого атома вуглецю, оскільки, внаслідок позитивного індуктивного ефекту CH_3 -групи саме до цього атома зміщена електронна густина. Крім того, утворений внаслідок приєднання протона третинний карбкатион більш стабільний, ніж первинний (вплив двох алкільних груп).

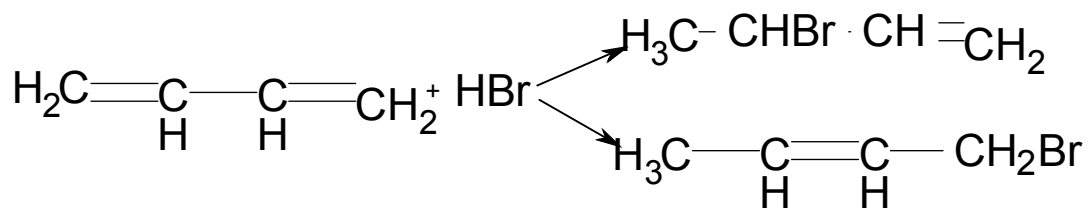
Задача № 5. Обгрунтуйте можливість утворення 1,3 дибромпропану при бродуванні циклопропану.

Алгоритм рішення. Молекули, що являють собою трьох або чотирьохчленні цикли (циклопропан та циклобутан) проявляють властивості ненасичених сполук, оскільки електронний стан їх «бананових» зв'язків нагадує π -зв'язок. Тому подібно ненасиченим сполукам вони вступають в реакції приєднання з розривом циклу:

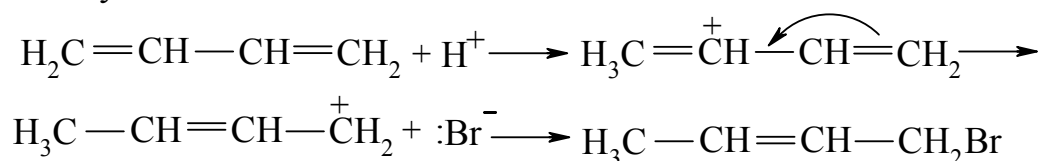


Задача № 6. Опишіть реакцію взаємодії бромводню з бутадієном 1,3. В чому особливість цієї реакції?

Алгоритм рішення. При взаємодії бромоводню з бутадієном 1,3 утворюються продукти 1,2 приєднання (1) та 1,4 приєднання (2):



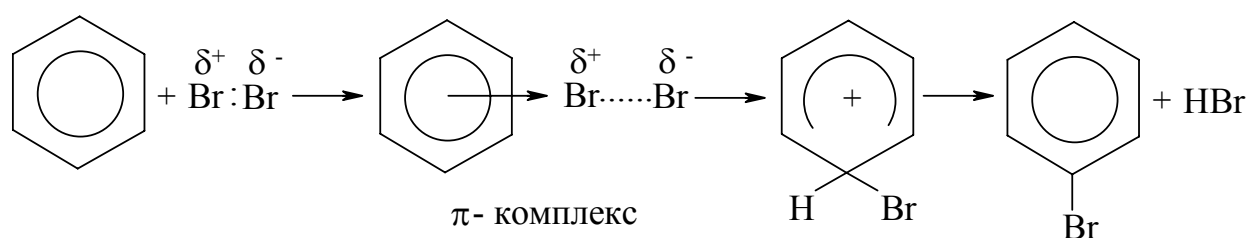
Утворення продукту (2) зумовлене наявністю в супряжених системах загальної для всієї молекули π -електронної хмари, внаслідок чого вона вступає в реакцію електрофільного приєднання (A_E - реакцію) у вигляді цілого блоку:



Задача № 7. Опишіть механізм реакції бромовання бензолу.

Алгоритм рішення. Для ароматичних сполук, що містять замкнуту супряжену π -електронну систему і які мають внаслідок цього значну міцність, характерні реакції електрофільного заміщення. Наявність підвищеної електронної густини по обидві сторони кільця захищає його від атаки нуклеофільними реагентами і навпаки - полегшує можливість атаки катіонами та іншими електрофільними реагентами.

Взаємодія бензолу з галогенами відбувається у присутності каталізаторів - AlCl_3 , FeCl_3 (так званих кислот Льюїса). Вони викликають поляризацію молекули галогену, після чого вона атакує π -електрони бензольного кільця :



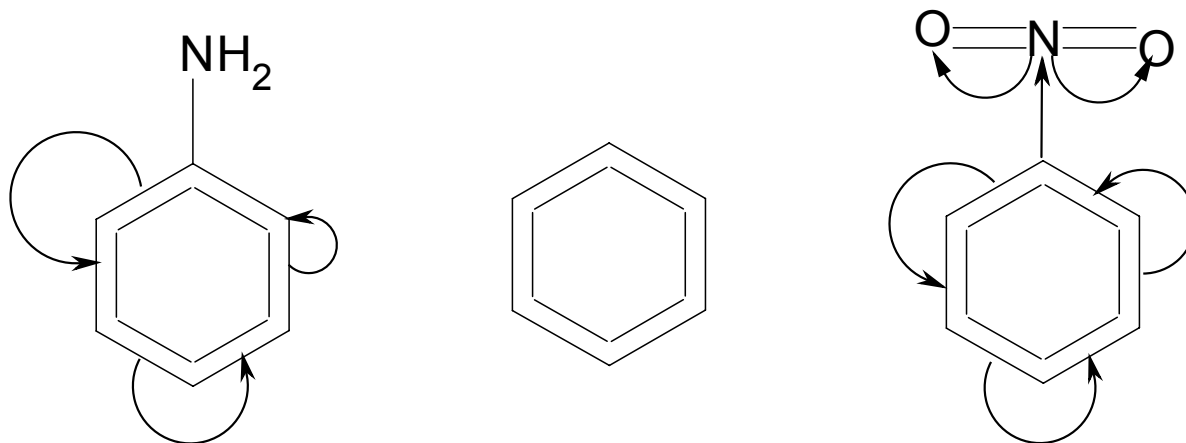
На початку утворюється π -комплекс, що повільно переходить в σ -комплекс, в якому бром утворює ковалентний зв'язок з одним з атомів вуглецю за рахунок двох з шести електронів ароматичного кільця. Чотири π -електрони, що залишились, рівномірно розподілені між п'ятьма атомами вуглецевого кільця; σ -комплекс є менш вигідною структурою із-за порушення ароматичності, яка відновлюється шляхом виділення протона.

До реакцій електрофільного заміщення в ароматичних сполуках відносяться також сульфювання та нітрування. Роль нітруючого агента виконує нітроїл-катіон - NO_2^+ , який утворюється при взаємодії концентрованої сірчаної та азотної кислот (нітруюча суміш); а роль

сульфіруючого агента – катіон SO_3H^+ , або оксид сірки (IV), якщо сульфівування ведуть олеумом.

Задача № 8. Оцініть реакційну здатність бензолу, аніліну, нітробензолу, пірролу та піридину в реакціях електрофільного заміщення (S_E -реакціях).

Алгоритм рішення. Активність сполук в S_E -реакціях залежить від величини електронної густини в ароматичному ядрі (залежність пряма). У зв'язку з цим реакційна здатність речовин повинна розглядатись у взаємозв'язку з електронними ефектами замісників та гетероатомів.



Аміногрупа в аніліні проявляє +M ефект, внаслідок чого в бензольному ядрі електронна густина збільшується і найбільша її концентрація спостерігається в орто- та пара-положеннях. Протікання реакції полегшується.

Нітрогрупа в нітробензолі має $-I$ та $-M$ ефекти, тому дезактивує бензольне кільце і саме в орто- та пара-положеннях. Оскільки взаємодія електрофіла відбувається в місці найвищої електронної густини, то в цьому випадку утворюються мета-ізомери. Таким чином, електродонорні замісники – це орто- та пара-орієтанти (орієтанти I роду і активатори S_E -реакцій; електроноакцепторні замісники – мета-орієтанти (орієтанти II роду) дезактиватори S_E -реакцій.

У п'ятичленних гетероциклах (пірролі, фурані, тіофені), які відносяться до π -надлишкових систем, S_E -реакції протікають легше, ніж у бензолі; при цьому більш реакційноздатним є α -положення.

Гетероциклічні системи з піридиновим атомом азоту є π -недостатніми, тому важче вступають в реакції електрофільного заміщення; при цьому електрофіл займає β -положення по відношенню до атому азота.

Питання та вправи

№1

1. Який продукт виходить в результаті бромовання 2-метилбутану при опроміненні Ультрафіолетом? Опишіть механізм реакції.
2. Опишіть механізм реакції взаємодії бутена-1 з бромоводнем. До якого типу відноситься ця реакція?
3. Напишіть рівняння реакції бромовання аніліну (амінобензолу). Покажіть орієнтуючий вплив аміногрупи. Що легше бромується — бензол чи анілін? Чому?

№2

1. Опишіть механізм реакції хлорування 2-метилпропану при опроміненні Уф-світлом.
2. Наведіть механізм реакції взаємодії бутадієну-1,3 з бромоводнем.
3. Напишіть рівняння реакції нітрування бензойної кислоти з урахуванням орієнтуючого впливу карбоксилу. Що легше нітрується — бензол чи бензойна кислота? Чому?

№3

1. Наведіть механізм реакції хлорування циклогексану. Замалюйте переважну конформацію хлорциклогексану.
2. Наведіть механізм реакції приєднання HCl до акрилової (пропенової) кислоти. Поясніть, чому приєднання відбувається проти правила Марковникова.
3. Напишіть рівняння реакції бромовання піридину з урахуванням орієнтуючої дії гетероатома. Яка сполука (бензол чи піридин) бромується легше? Чому?

№4

1. Яка сполука утворюється при хлоруванні толуолу (метилбензолу) при опроміненні Уф-світлом? Опишіть механізм даної реакції.
2. Наведіть механізм реакції хлорування бутендієвої кислоти.
3. Напишіть рівняння реакції нітрування фенолу з урахуванням орієнтуючої дії гідроксилу. Що легше нітрується — бензол чи фенол? Чому?

№5

1. Наведіть механізм реакції бромовання пропану. Поясніть, який С-Н зв'язок і чому в даному випадку є місцем атаки вільного радикала.
2. Опишіть механізм реакції взаємодії пропена з водою. Яка роль сірчаної кислоти в даному процесі.
3. Наведіть рівняння реакції бромовання бензойного альдегіду. Порівняйте цю реакцію з реакцією бромовання бензолу.

№6

1. Наведіть механізм реакції бромовання циклопентану.
2. Опишіть механізм реакції взаємодії ізопрена (2-метилбутадієна-1,3) з одним молекул броду.
3. Наведіть рівняння реакції нітрування толуолу (метилбензолу) з урахуванням орієнтуючої дії метильної групи. Полегшує чи затрудняє реакцію нітрування група CH_3 ?

№7

1. Напишіть рівняння реакції бромовання циклопропану. Поясніть напрямок реакції.
2. Обґрунтуйте правило Марковникова на прикладі реакції гідрохлорування 2-метилпропену. Опишіть механізм реакції.
3. Наведіть рівняння реакції бромовання пірролу. Покажіть направляючу дію гетероатома.

№8

1. Яка сполука утворюється при хлоруванні етилбензолу при опроміненні Уф-світлом? Опишіть механізм даної реакції.
2. Опишіть механізм перетворення фумарової кислоти (транс-бутендіової) в яблучну (2-гідроксибутандіову) у процесі обміну речовин в живих організмах на одній із стадій циклу Кребса.
3. Які продукти утворюються при хлоруванні бромбензолу і бензойної кислоти? Яка сполука буде активнішою в реакції хлорування?

№9

1. Наведіть механізм реакції бромовання ізобутану при опроміненні Уф-світлом.

2. Порівняйте реакційну здатність вінілхлориду (хлоретену), етилену і пропену в реакціях електрофільного приєднання. Для найбільш активного з них напишіть реакцію гідробромовання.
3. Опишіть механізм реакції бромовання аніліну з урахуванням направляючої дії аміногрупи. Полегшує чи затрудняє перебіг реакції наявність аміногрупи в бензольному ядрі?

№10

1. Наведіть механізм реакції хлорування циклогексану при опроміненні Уф-світлом.
2. Наведіть механізм реакції приєднання HBr до акролеїну (пропеналу). Чи працює в даному випадку правило Марковникова? Відповідь обґрунтуйте.
3. Наведіть механізм реакції отримання фенацетину (жарознижувачого засобу) шляхом нітрування фенетолу (етоксибензолу).

№11

1. Напишіть рівняння реакції взаємодії циклобутану з хлором. Поясніть напрямок реакції.
2. Наведіть механізм реакції гідратації акрилової (пропенової) кислоти. Роль сірчаної кислоти в цій реакції.
3. Напишіть рівняння реакції нітрування толуолу. Що легше нітрується — бензол чи толуол і чому?

№12

1. Опишіть механізм реакції хлорування 2-метилпентану при опроміненні Уф-світлом. Чи спостерігається в цьому випадку регіоселективність?
2. Наведіть механізм реакції хлорування пентена-1.
3. Опишіть механізм реакції бромовання пірролу. Що легше бромується піррол чи піридин і чому?

№13

1. Який продукт виходить в результаті бромовання 3-метилпентену при опроміненні Ультрафіолетом? Опишіть механізм реакції.
2. Наведіть механізм реакції взаємодії бутадієну-1,3 з 1 молекулою HBr.
3. Опишіть механізм реакції нітрування метилфенилкетону при синтезі мезатону (адrenomиметика).

№14

1. Яка сполука утворюється при хлоруванні толуолу при опроміненні Уф-світлом? Опишіть механізм даної реакції.
2. Наведіть механізм реакції бромовання хлорвінілу (хлоретену).
3. Напишіть рівняння реакції нітрування нікотинової кислоти (β -піридинкарбонової) з урахуванням орієнтуючої дії гетероатома. Яка сполука легше бромується — піридин чи бензол і чому?

№15

1. Наведіть механізм реакції бромовання циклогексану.
2. Наведіть механізм реакції гідратації 2-бутенової кислоти у присутності H_2SO_4 .
3. Напишіть рівняння реакції нітрування фурфурала (фуран-2-альдегіду), на основі якого синтезуються бактерицидні препарати: фурацилін, фуродонін, фуразолідон і ін.

2. Реакційна здатність спиртів, фенолів, амінів, альдегідів, кетонів, карбонових кислот.

Вихідний рівень

1. Електронегативність елементів.
2. Полярність та поляризованість зв'язків.
3. Будова π -зв'язку.
4. Електронні ефекти замісників.
5. Типи реагентів. Перехідний стан. Будова карбакатіону та карбаніону. Фактори, що впливають на їх стабільність.
6. Кислотність та основність органічних сполук.

Практичні навички

1. Вміти прогнозувати реакційну здатність різних класів органічних сполук в реакціях нуклеофільного заміщення, приєднання, елімінування.
2. Навчитися отримувати хлористий етил, проводити реакції дегідратації спиртів, виконувати якісні реакції на ацетон.

Контрольні питання

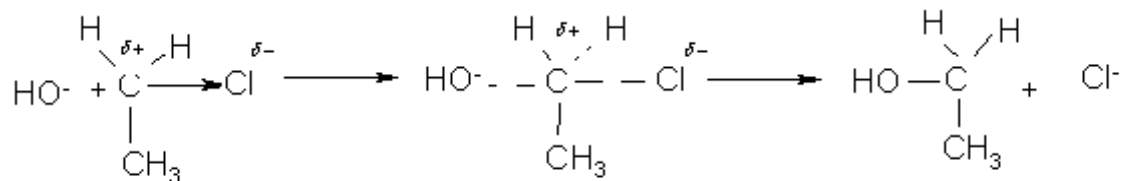
1. Наведіть механізми реакцій взаємодії пропілового спирту з бромоводнем та дегідратації пропілового спирту. Обґрунтуйте необхідність кислотного каталізу.
2. Отримайте етиловий напівацеталь пропіонового альдегіду; імін з метиламіну та оцтового альдегіду; неповний та повний амід малонової кислоти.

Задача № 1. Отримайте етанол та етилен з хлоретану.

Алгоритм рішення. У молекулі хлоретану є полярний ковалентний зв'язок $C^{\delta+} \rightarrow Cl^{\delta-}$, у зв'язку з чим під час атаки нуклеофільним реагентом (аніоном, наприклад, OH^- ; $H_2\ddot{O}$; $H_2\ddot{S}$; $\ddot{N}H_3$ та іншими.) можливий її гетеролітичний розрив та заміщення одного нуклеофілу іншим, тобто у даному випадку можлива реакція нуклеофільного заміщення – S_N реакція. Джерелом OH^- -іонів є водний розчин KOH .

Доречно буде припустити, що ця реакція повинна протікати за іонним механізмом. Однак не завжди окремі стадії реакції бувають розмежовані достатньо чітко. Нині під час трактування механізмів реакцій часто використовують поняття «перехідний стан» (активований комплекс), який характеризується тим, що проміжний продукт реакції має схожість як з вихідною речовиною, так і з продуктом реакції.

При дії на галогеновуглеводні водного розчину лугів гідроксильний іон атакує позитивно заряджений атом вуглеводню з боку, протилежного негативному атому галогену :

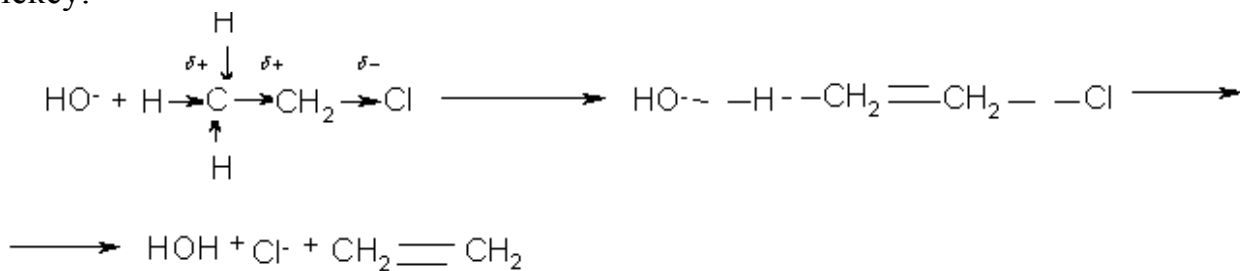


Активований комплекс або перехідний стан

За наявності достатньої енергії іон OH^- наближається на таку відстань, що між ним та атомом вуглецю починає утворюватися зв'язок, а між атомом вуглецю та галогену зв'язок послаблюється. У активованому комплексі, що утворився, атом вуглецю знаходиться у стані sp^2 -гібридизації і цей комплекс має площинну будову. Потім зв'язок між вуглецем та галогеном розривається та утворюється спирт. Реакція протікає в м'яких умовах у зв'язку з тим, що Cl^- більш стабільний, ніж OH^- -іон, що вступає в реакцію, тобто відноситься до груп, що легко відходять. На основі S_N реакцій за допомогою галогенпохідних отримують гормон адреналін, судинозвужувальний препарат ефедрин, спазматичний засіб тетамон, природні α -гідроксикислоти та інші речовини, що беруть участь у процесах життєдіяльності.

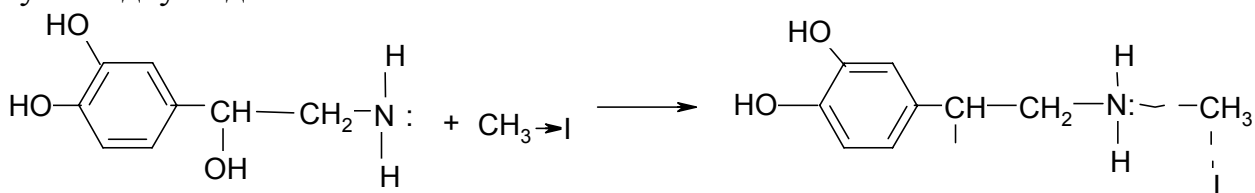
Конкуруючими по відношенню до S_N реакцій є реакції елімінування (відщеплення), що позначають E-реакції. Так, при дії на алкілгалогеніди спиртового розчину луку відбувається відщеплення галоген водню та утворюються ненасичені вуглеводні. У цьому випадку нуклеофіл, який у той

же час є сильною основою, атакує атом водню у β -вуглецевого атому, на якому із-за $-I$ -ефекту галогену також виникає частковий позитивний заряд (С-Н-кислотність). Реакція протікає через стадію утворення активованого комплексу.

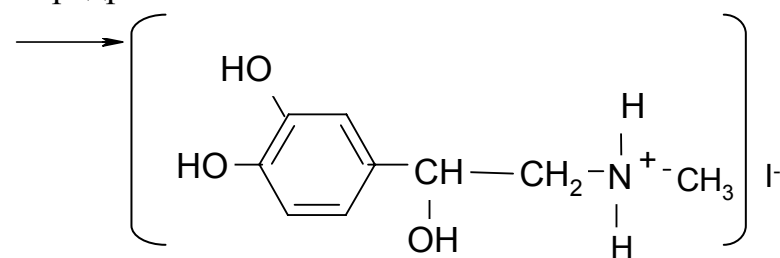


Задача № 2. Отримайте адреналін із нон адреналіну *in vitro*.

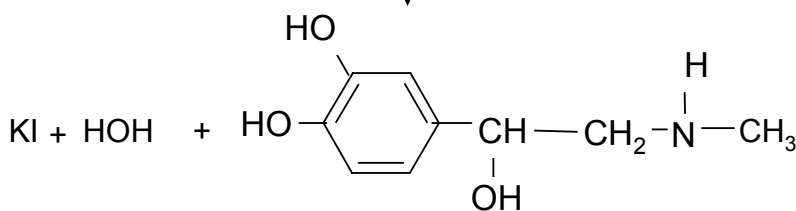
Алгоритм рішення. В основі процесу лежить $-S_N$ реакція, що протікає через стадію утворення перехідного стану. Оскільки до молекули нонадреналіну входить алкільний радикал, реакція називається алкілуванням. В якості алкілюючих засобів використовують галогенпохідні вуглеводнів. У нашому випадку йодистий метил.



Норадреналін



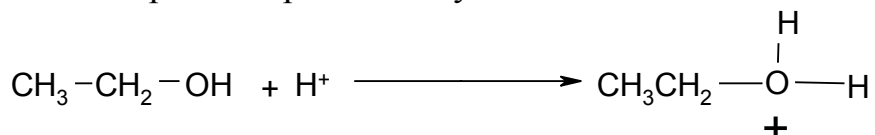
KOH



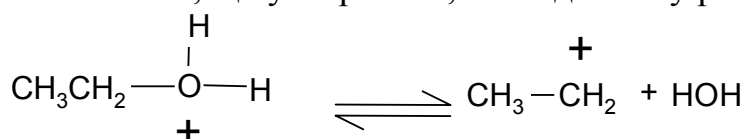
Адреналін

Задача № 3. Опишіть механізм реакції утворення хлоретилу (місцевого знеболювального) конкурентну їй реакцію елімінування.

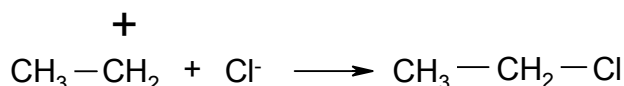
Алгоритм рішення. У $-S_N$ -реакціях спиртів гідроксильна група може бути заміщена нуклеофілом, наприклад, галогеном. Реакція нуклеофільного заміщення здійснюється тільки за умови, що іон або молекула, що відходить, більш стабільна, аніж та, що вступає. Так як OH^- -іон менш стабільний, аніж Cl^- , необхідний кислотний каталіз, внаслідок чого OH^- -іон, що важко відходить, перетворюється у молекулу H_2O , що легко відходить. В цьому випадку на першій стадії відбувається приєднання протону за рахунок неподільної пари електронів атому кисню:



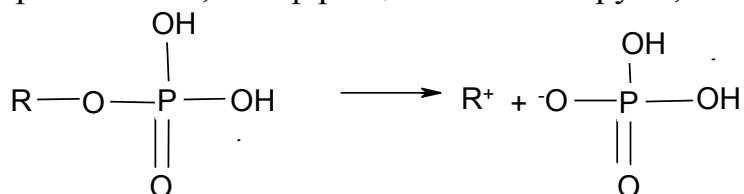
Оксонієва основа, що утворилася, знаходиться у рівновазі з карбкатионом:



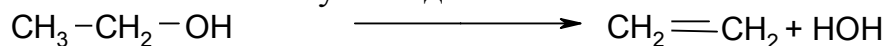
Який стабілізується за рахунок взаємодії з нуклеофільною часткою Cl^- -іоном.



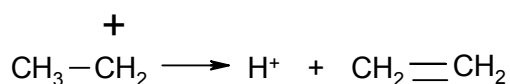
В організмі заміщення спиртової гідроксильної групи здійснюється через стадію перетворення у ефіри фосфорної, діфосфорної або три фосфорної кислот, бо ефіри цих кислот – групи, які легко відходять:



Як і у галогенпохідних, у спиртів реакції нуклеофільного заміщення конкурують з реакціями елімінування. Так, під час нагрівання спирту з концентрованою сірчаною кислотою відбувається дегідратація та утворюються етиленові вуглеводні:



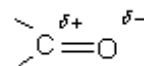
В цьому випадку карбкатиони, що утворилися, стабілізуються, виділяючи протон:



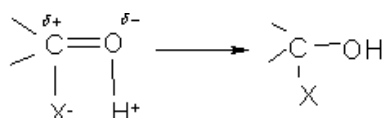
Задача № 4. Наведіть механізми реакцій взаємодії оцтового альдегіду та етилового спирту у кислому середовищі.

Алгоритм рішення. В карбонільній групі >C=O атом вуглецю знаходиться у стані sp^2 -гібридизації, тобто утворює три σ -зв'язки, які лежать в одній площині під кутом 120°C . Атоми вуглецю та кисню пов'язані між собою також π -зв'язком, що лежить у площині, яка перпендикулярна площині розміщення σ -зв'язків.

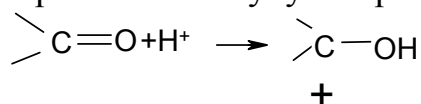
Внаслідок більшої електронегативності атома кисню електрони >C=O зв'язку (переважно π -електрони) зміщені до нього, подвійний зв'язок поляризується таким чином, що у атома вуглецю виникає зменшена, а у



атома кисню збільшена електронна густина: Тому в даному випадку π -зв'язок повинен легко розриватися під дією полярних агентів та для карбонільних сполук характерні реакції нуклеофільного приєднання (A_N):

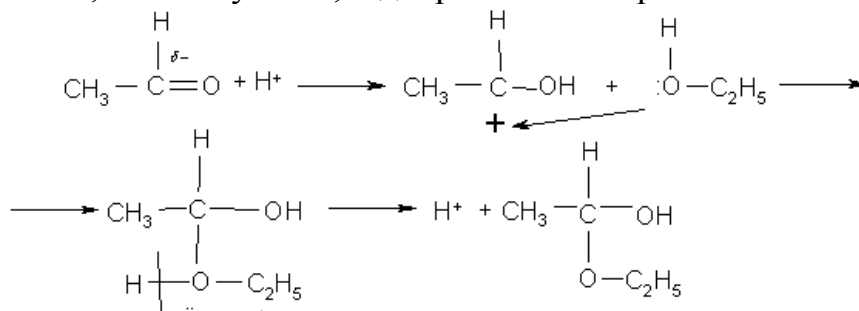


Часто реакції нуклеофільного приєднання каталізуються кислотами, які перетворюють молекулу в карбкатіон за рахунок приєднання протону:

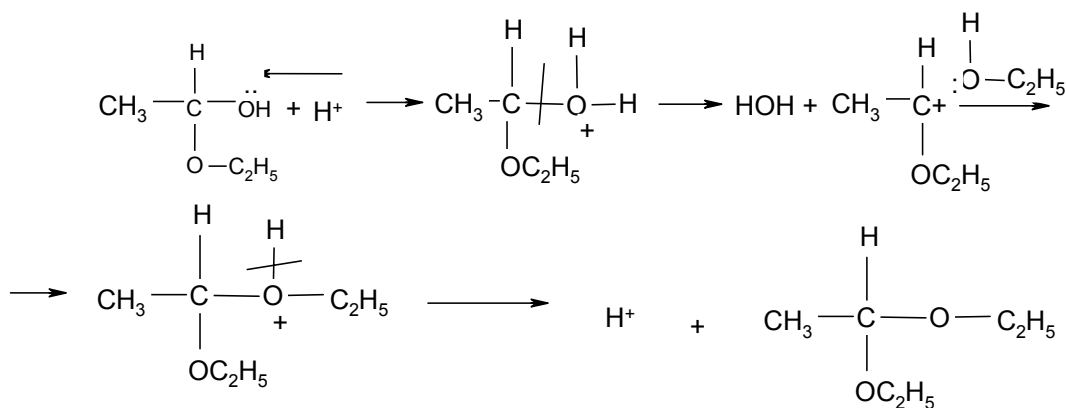


Саме так у присутності сильних кислот починається реакція приєднання спиртів до альдегідів.

Карбкатіон, що утворився, приєднується до молекули спирту за рахунок неподіленої пари електронів атому кисню, а похідне оксонію, що утворилося, стабілізується, відокремлюючи протон:

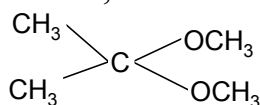


Цей продукт має назву напівацеталь. При взаємодії напівацеталю з другою молекулою спирту у присутності кислоти отримують ацеталі:



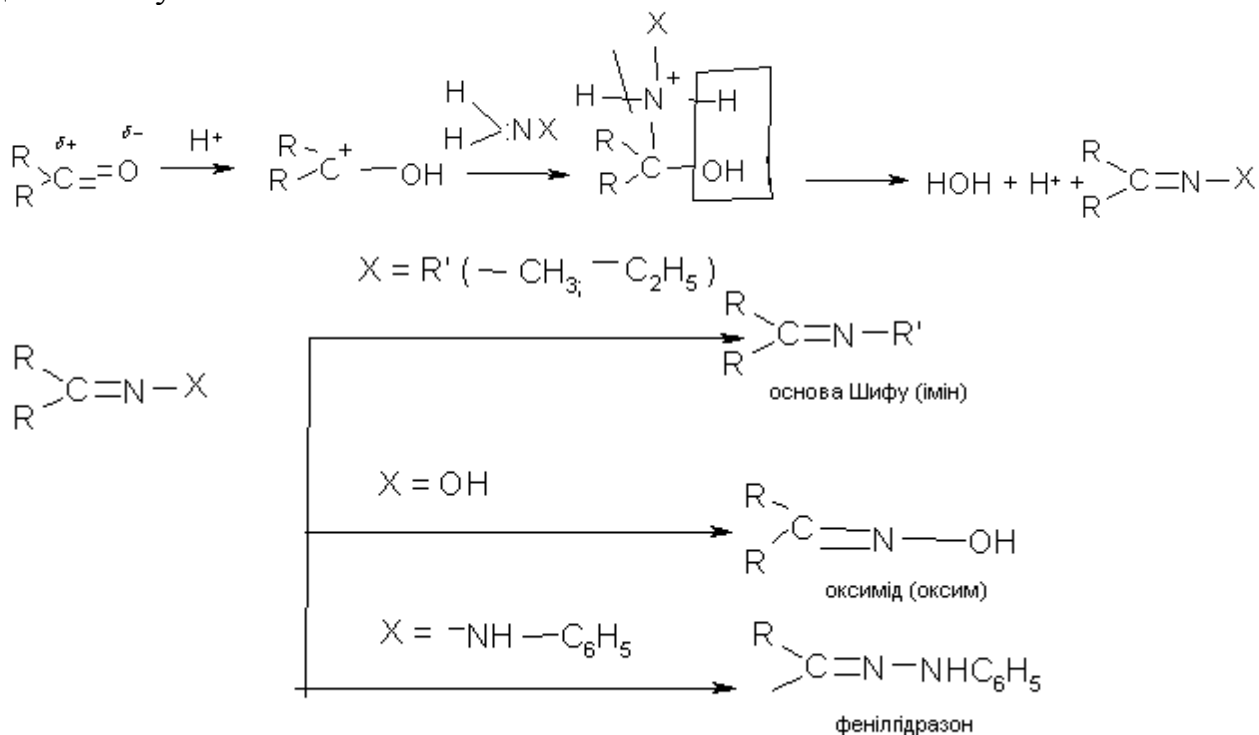
Наявність циклічних форм моносахаридів пояснюється утворенням внутрішніх напіваацеталей.

Приєднання спиртів до кетонів відбувається важче, ніж до альдегідів. Похідні кетонів, аналогічні ацеталям, називають кеталіями:



Задача № 5. Охарактеризуйте механізм реакції взаємодії карбонільних сполук з амінами та гідразинами.

Алгоритм рішення. Альдегіди та кетони вступають у реакції, які можуть розглядатися як реакції заміщення кисню карбоксильної групи. Однак вони у більшості випадків протікають у дві стадії: спочатку відбувається приєднання за рахунок розриву π -зв'язку, а потім відщеплення молекули води (реакція приєднання-відщеплення). У більшості випадків реакція каталізується кислотою:

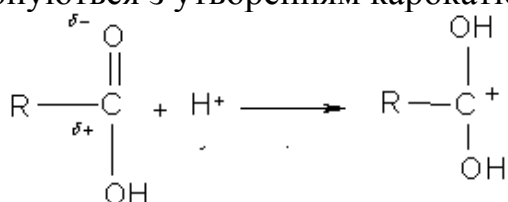


Іміни (основи Шифу), що утворилися внаслідок реакції, є проміжними продуктами у багатьох ферментативних процесах. Зокрема, біосинтез замінних амінокислот в організмі протікає через стадію утворення іміну з піридоксальфосфатом (вітаміном В₆).

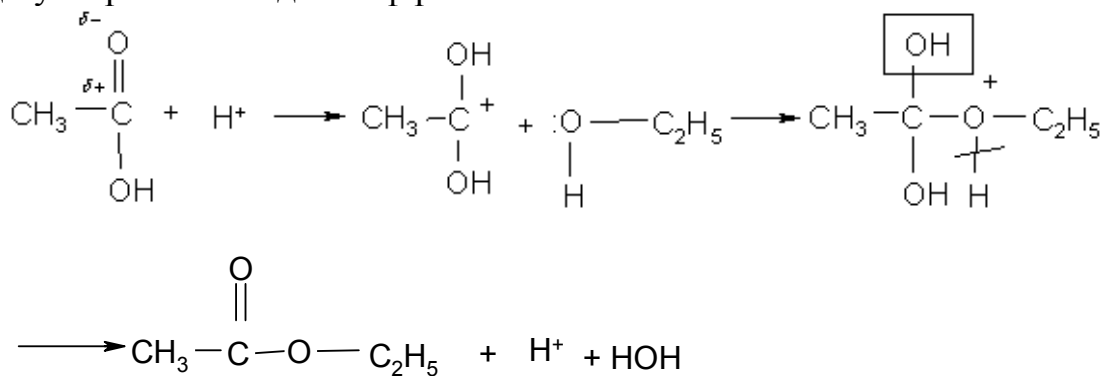
Оксими та фінілгідрозони добре кристалізуються і тому ця їх властивість часто використовується для ідентифікації та виділення альдегідів та кетонів з суміші з іншими речовинами.

Задача № 6. Порівняйте властивості карбонілу та гідроксилу альдегідів, кетонів, спиртів та карбоксильної групи карбонових кислот у нуклеофільних реакціях.

Алгоритм рішення. Наявність спряження у карбоксильній групі карбонових кислот ускладнює реакції приєднання за π-зв'язком та заміщення OH^- -групи. Все ж таки у присутності безводних мінеральних кислот карбонові кислоти протонуються з утворенням карбокатионів:

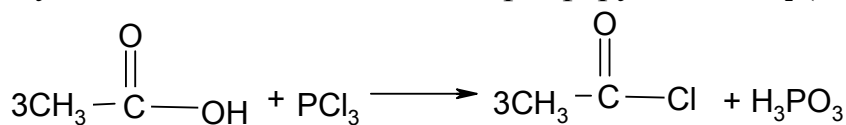


Такі карб катіони є проміжними частками в деяких реакціях, зокрема, в реакції утворення складних ефірів:



Етиловий ефір оцтової кислоти

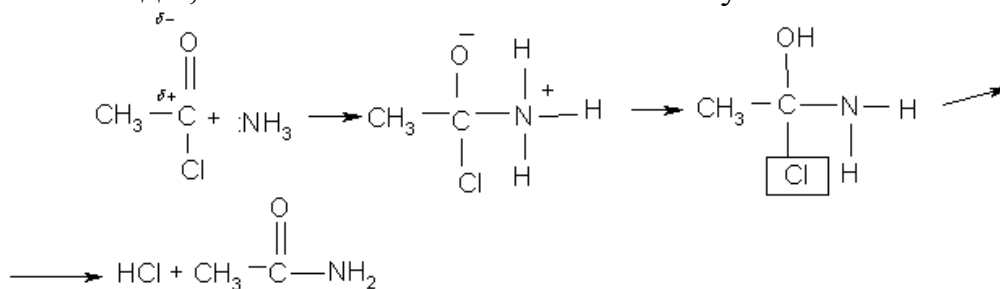
Заміщення гідроксильної групи галогенами під дією сильних галогенуючих агентів – галогенідів фосфору або SOCl_2 (хлористий тионіл):



хлористий ацетил

Продукти реакції називають галогенангідрідами. Це дуже неміцні та дуже реакційно здатні сполуки. Вони є цінними ацилюючими агентами,

тобто використовуються для введення ацильного радикалу $R-C(=O)-$ у молекули органічних речовин. Ацилювання застосовується для захисту аміногрупи під час синтезу пептидів. Ацилювання амінів призводить до утворення амідів, які є біологічно активними сполуками:



Амід оцтової кислоти

3. Окиснення та відновлення органічних речовин.

Мотиваційна характеристика теми

Усі процеси, що відбуваються у живому організмі, потребують безперервних енергетичних затрат. Необхідна організму енергія утворюється внаслідок окисно-відновних реакцій, що відбуваються у клітині. Внаслідок реакцій окиснення-відновлення утворюються також біологічно важливі сполуки, без яких неможливо уявити нормальний перебіг біохімічних процесів. Таким чином, вивчення даної теми складає основу для розуміння багатьох хімічних реакцій у живих організмах.

Знання цієї теми необхідне для вивчення наступних тем курсу: гідроксо- та оксикислоти, вуглеводні, ліпіди, нуклеїнові кислоти, а також дисципліни: біологічна хімія, нормальна та патологічна фізіологія, фармакологія та інше.

Навчальна мета

Засвоїти окисно-відновлювальні властивості органічних сполук як основу для розуміння перебігу багатьох хімічних реакцій у живому організмі.

Навчально-цільові питання

1. Вміти писати схеми та знати умови реакцій окиснення насичених, ненасичених вуглеводнів, спиртів, альдегідів, кетонів.
2. Усвідомити електронну будову хіноїдної системи та механізми, що обумовлюють її участь у окисно-відновлювальних процесах.
3. Знати особливості окиснення сірковмісних сполук.

Вихідний рівень

1. Електронегативність елементів.
2. Полярність та поляризованість зв'язків.
3. Будова π -зв'язку.
4. Електронні ефекти замісників.
5. Типи розриву ковалентного зв'язку, енергія ковалентних зв'язків.

Практичні навички

1. Вміти прогнозувати реакційну здатність органічних сполук різних класів у окисно-відновних реакціях.
2. Навчитися виконувати реакції окиснення насичених сполук, спиртів, альдегідів.

Контрольні питання

1. Напишіть схеми реакцій окиснення й відновлення гліоксилової кислоти й ацетону. Назвіть продукти, що утворюються.
2. Які реагенти необхідно застосувати для окиснення насичених вуглеводнів та спиртів? Які продукти при цьому утворюються?
3. Наведіть схеми окисно-відновних реакцій за участю амінокислоти цистеїна, що протікають *in vivo*. Яке значення має дане перетворення?

Навчальні задачі та алгоритми їх рішення

Задача № 1. Охарактеризуйте відношення алканів, алкенів та аренів до окиснення.

Алгоритм рішення. Окиснення органічних сполук - це процес, внаслідок якого відбувається збільшення вмісту кисню в органічному субстраті або відібрання водню, що супроводжується утворенням кратного зв'язку або нового зв'язку між вуглецем та більш електронегативними атомами: киснем, азотом й сіркою та ін. У процесі окиснення здійснюється перенос електронів від субстрату на реагент-окиснювач. Таким чином, роль окиснювача можуть виконувати речовини, що мають високу спорідненість до електрону, наприклад, кисень, пероксиди, нітратна кислота, перманганат калію, діхромат калію та ін.

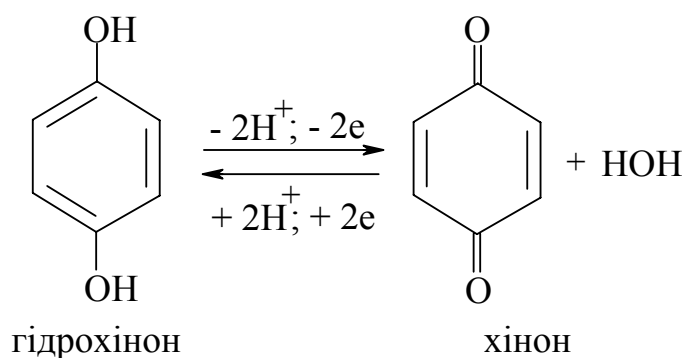
Відновлення - утворення нових зв'язків з воднем, що супроводжується переходом електронів від реагента-відновника на органічний субстрат. У якості відновника використовується водень у присутності гетерогенних каталізаторів (Pt, Pd, Ni), гідриди металів у кислому середовищі (NaH, NaBH₄, ZrBH₄).

Здатність органічних сполук до окиснення залежить від тенденції до віддачі електронів: чим легше субстрат віддає електрони, тим легше він піддається окисненню. У зв'язку з цим найбільш важко окиснити насичені вуглеводні. Для їхнього окиснення необхідні жорсткі умови (гаряча хромова суміш). Під час окиснення алканів проміжними продуктами є спирти, альдегіди або кетони, кінцевими - карбонові кислоти. Причому здатність до окиснення атомів вуглецю посилюється в ряді:



За аналогією з насиченими вуглеводнями окиснюються бокові ланцюги гомологів бензолу та гетероциклів. Сполуки, що містять кратні зв'язки (алкени, алкіни), у порівнянні з алканами окиснюються значно легше. Продуктами окиснення алкенів можуть бути епоксиди, діоли, кетони, карбонові кислоти. В організмі епоксиди утворюються при окисненні конденсованих ароматичних систем і чинять канцерогенну дію.

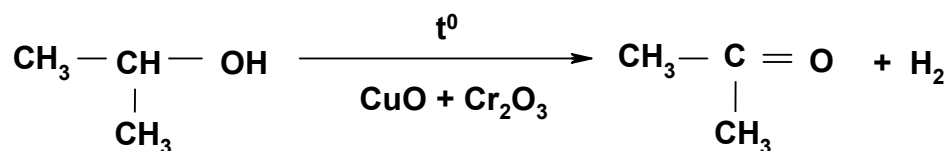
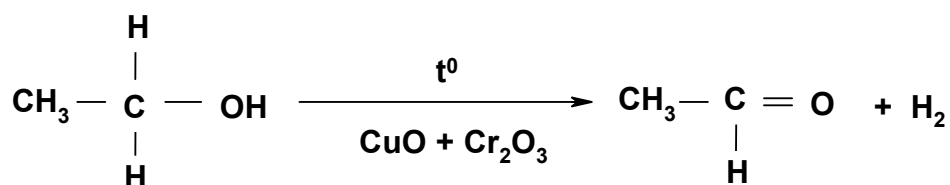
Бензол стійкий до окиснення, його ядро можна окиснити тільки у надзвичайно жорстких умовах. Легше процес окиснення протікає при наявності в ядрі електронегативних замішувачів, таких, як гідроксигрупа. Особливість окисно-відновної реакції (ОВР), у якій бере участь 1,4 дігідрокси- бензол (гідрохінон), полягає в її оборотності, що є важливим для процесів життєдіяльності. Окисно-відновні властивості системи гідрохінон-хінон можна представити схемою:



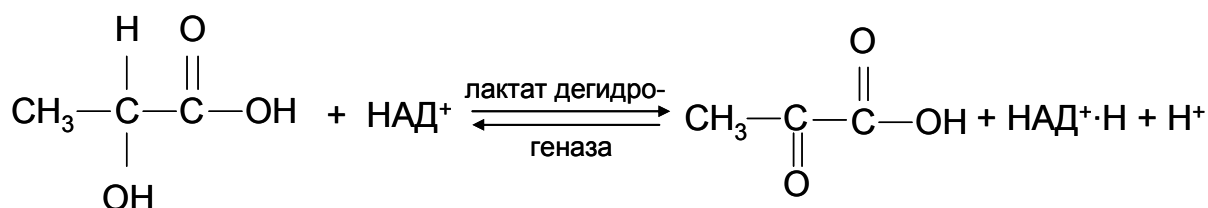
Аналогічний процес лежить в основі переносу електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій коферментами Q (убіхінонами).

Задача № 2. Наведіть схему реакції окиснення молочної кислоти, що протікає в організмі *in vivo*.

Алгоритм рішення. Первинні та вторинні спирти окиснюються легше відповідних їм алканів. Окиснення спиртів можна проводити при високих температурах у присутності каталізаторів (міді або суміші оксидів міді й хрому):

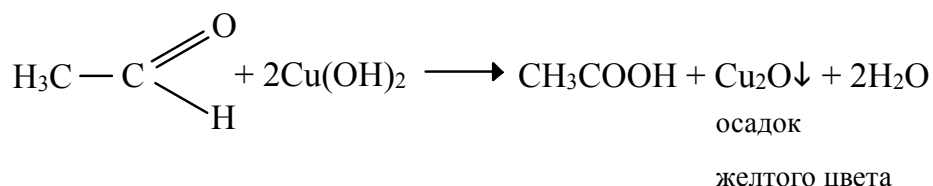
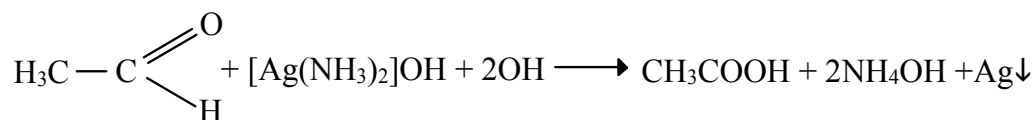


Дана реакція називається дегідруванням і має місце в організмі при біологічному окисненні. Цей процес у організмі каталізується ферментами дегідрогеназами, коферментами яких є НАД⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид). При дегідруванні субстрат віддає два електрони й два протони або один протон й один гідрид-іон, акцептором якого є НАД⁺:



Задача № 3. Порівняйте здатність до окиснення альдегідів та кетонів.

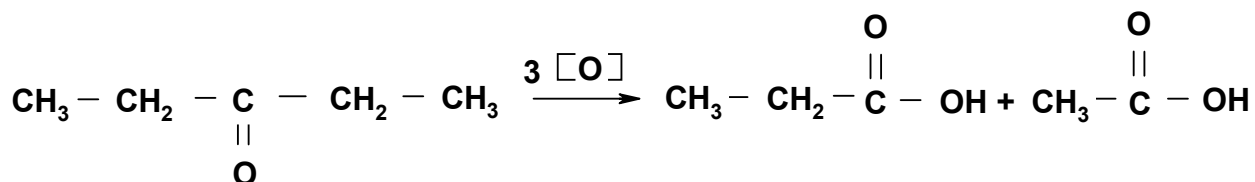
Алгоритм рішення. Альдегіди легко окиснюються. Вони можуть окислюватися киснем повітря і такими слабкими окиснювачами, як аміачний розчин оксиду срібла й гідроксиду міді. Ці реакції використовуються для виявлення альдегідів:



Продуктами окиснення альдегідів є карбонові кислоти. Як було вказано раніше, функціональна група карбонових кислот являє собою сполучену систему з делокалізацією електронів.

Таким чином, при окисненні альдегідів відбуваються зменшення енергії та їх перехід у більш енергетично вигідне становище.

Кетони окислюються тільки сильними окислювачами, наприклад перманганатом калію. При цьому відбувається розщеплення вуглецевого ланцюгу поруч із карбонільною групою та утворюється дві молекули кислоти:

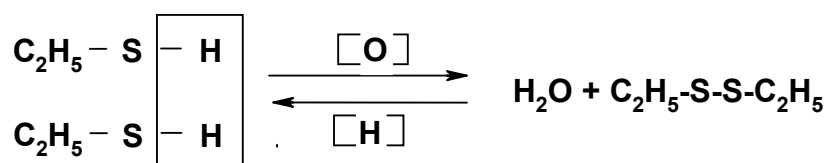


Різниця у відношенні до окиснення альдегідів та кетонів пояснюється тим, що в альдегідах окиснюється С-Н зв'язок, у кетонів – С-С зв'язок. За продуктами окиснення можна визначити будову кетону.

Задача № 4. Наведіть схему окиснення етилмеркаптану.

Алгоритм рішення. На відміну від спиртів у тіолах відбувається окиснення не атому вуглецю, а атому сірки, тому що зв'язок S-H менш міцний, аніж зв'язок O-H. При дії сильних окислювачів послідовно утворюються сульфенові, сульфінкові й сульфонові кислоти.

У м'яких умовах (дія пероксидів) іде утворення дисульфідів:



Реакція утворення дисульфідів та зворотня їй реакція відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності: взаємоперетворення ліпоєвої та дігідроліпоєвої кислот - у регулюванні ліпідного й вуглеводного обмінів, цистин - цистеїн - у формуванні просторової структури білку.

Питання та вправи

№ 1

1. Опишіть механізм перетворення 5-гідроксипентаналу у кислому середовищі.
2. Напишіть рівняння реакції взаємодії 1-хлорбутану з водним КОН. Наведіть механізм даної реакції.
3. Які сполуки одержують при окисненні н-пропілового й ізопропілового спиртів. Напишіть схеми реакцій.

№ 2

1. Наведіть механізми реакцій взаємодії оцтового альдегіду з метиламіном.
2. Напишіть рівняння реакції взаємодії 1-хлорпропану зі спиртовим розчином КОН. За яким механізмом протікає ця реакція?
3. Наведіть механізм оборотної окисно-відновної реакції гідрокінон-хінон. Яке значення мають подібного роду реакції для процесів життєдіяльності?

№ 3

1. Наведіть механізм реакції синтезу тетрамону, який застосовується при судомох судин, який одержують при взаємодії триетиламіну й етильодиду.
2. Напишіть по стадіях реакцію взаємодії пропанола-2 з НВг. За яким механізмом протікає ця реакція?
3. Наведіть схему перетворення в організмі яблучної кислоти в щавлево-оцтову при ферментативному окислюванні.

№ 4

1. Наведіть механізм утворення лікарського препарату ефедрину при взаємодії 1-хлоретилфенілкетону $\text{C}_6\text{H}_5 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl}$ з метиламіном.
2. Наведіть механізм реакції дегідратації яблучної (2-гідроксибутандіової) кислоти в кислому середовищі.
3. Напишіть схему реакції окиснення етилового спирту у відповідну кислоту. Який проміжний продукт утвориться в ході цієї реакції?

№ 5

1. Наведіть механізм реакції взаємодії аміаку з хлорангідридом нікотинової кислоти (β -пірідинкарбонової), в наслідок якої отримують вітамін РР (амід нікотинової кислоти), що є протипелларгічним засобом.
2. Синтезуйте йодистий бензил з бензилового спирту $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ і йодисто-водневої кислоти. Наведіть механізм реакції.
3. Чи здатна лікарська речовина хлоретон (1,1,1-трихлор-2-метилпропанол-2), що є заспокійливим та має легку наркотичну дію, окиснюватися? Відповідь обґрунтуйте.

№ 6

1. Наведіть механізм реакції утворення природної амінокислоти α -аланіну (α - амінопропіонової кислоти при взаємодії α -хлорпропіонової кислоти з аміаком).

2. Який реагент необхідно взяти для синтезу етилхлориду (засобу для неінгаляційного наркозу), що одержують у промисловості з етилового спирту? Наведіть механізм реакції.

3. Напишіть рівняння реакції окиснення ментолу (1-ізопропил-4-метилциклогексанола), що входить до складу валідолу, та вкажіть, до якого класу органічних сполук відноситься продукт реакції.

№ 7

1. Наведіть механізм реакції алкілування етаноламіну (2-аміноетанол-1) йодистим метилом з утворенням четвертинної амонієвої основи.

2. Наведіть механізм реакції дегідратації яблучної кислоти (2-гідроксибутандіової) під час нагрівання. Чим пояснюється легкість дегідратації яблучної кислоти?

3. Напишіть схему оборотної окисно-відновної реакції цистеїн-цистин. Яку роль грає ця реакція в організмі?

№ 8

1. Наведіть схему реакції утворення хлоральгідрату (сподійного й заспокійливого засобу) під час гідратації трихлороцтового альдегіду, та поясніть, чому ця сполука є стійкою.

2. Синтезуйте молочну кислоту (2-гідроксипропанову) дією водяного розчину луку на α -галогенкарбонові кислоти. Наведіть механізм реакції.

3. Наведіть схему перетворення в організмі піровиноградної кислоти (2-оксопропанова) у молочну кислоту.

№ 9

1. Наведіть механізм реакції взаємодії пропіонового альдегіду з етиламіном. Чи зустрічається подібний тип реакцій в організмі? Яке вони мають значення?

2. Напишіть по стадіях реакцію взаємодії бутанола-1 з HCl. За яким механізмом вона протікає?

3. Наведіть схему реакції окиснення етилмеркаптану (етантиолу). Вкажіть умови проведення цієї реакції.

№ 10

1. Наведіть механізм реакції відновлення ацетону за допомогою гідридів металів у кислому середовищі.

2. Отримайте амінокислоту гліцин (амінооцтову кислоту) з хлороцтової кислоти. Поясніть механізм реакції.

3. Напишіть по стадіях реакцію окиснення пропанолу-1, що міститься в сивушних маслах, які утворюються під час спиртового бродіння, до кислоти. Порівняйте здатність пропанолу-1 та проміжного продукту реакції до окиснення.

№ 11

1. Наведіть механізм внутрішньомолекулярної реакції, що відбувається з 5-гідроксипентаналем у кислому середовищі.
2. Отримайте метиламід оцтової кислоти з хлорангідриду оцтової кислоти та метиламіну. Наведіть механізм реакції.
3. Напишіть рівняння реакції відновлення бутаналю.

№ 12

1. Наведіть механізм реакції взаємодії ацетону з гідроксиламіном $\text{NH}_2\text{-OH}$.
2. Наведіть механізм реакції дегідратації яблучної (2-гідроксибутандіоївої) кислоти в кислому середовищі.
3. Напишіть схему оборотної окисно-відновної реакції цистеїн-цистин. Роль цієї реакції в організмі.

№ 13

1. Опишіть механізм утворення ацеталю оцтового альдегіду та пропілового спирту з використанням кислого каталізатору.
2. Наведіть механізм реакції утворення ацетилхоліну з аміноспирту та оцтової кислоти.
3. Напишіть реакцію окиснення ментолу, що входить до складу лікарського препарату валідолу (1-ізопропіл-4-метилциклогексанола), та вкажіть, до якого класу органічних сполук належить продукт реакції.

№ 14

1. Наведіть механізм реакції взаємодії піридину з йодистим метилом. Значення цієї реакції.
2. Який реагент необхідно взяти для синтезу етилхлориду (засобу для неінгаляційного наркозу) з етанолу? Наведіть механізм реакції.
3. Напишіть реакцію окиснення оцтового альдегіду гідроксидом міді (II). Що спостерігається? Яке значення має дана реакція?

№ 15

1. Опишіть механізм реакції взаємодії акролеїну (пропеналя) з етиловим спиртом на одній із стадій синтезу гліцеринового альдегіду.
2. Синтезуйте йодистий бензил з бензилового спирту $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ та йодисто-водневої кислоти. Наведіть механізм реакції.

3. Напишіть реакцію окиснення формальдегіду оксидом сріблу у водяному розчині аміаку. Як називається ця реакція і яке значення вона має?

Вміти:

1. Вміти приводити механізми реакцій:

- хлорування пропану;
- бромовання етилену;
- взаємодії пропилену з хлористим воднем;
- бромовання етану;
- бромовання бутілену - 1,3;
- гідратації пропилену;
- бромовання ізобутану;
- гідратації бутену - I;
- хлорування циклогексану;
- нітрування бензолу;
- хлорування бензолу.

2. Вміти приводити рівняння реакцій з урахуванням спрямовальної дії замісників:

- бромовання фенолу;
- сульфування піридину;
- сульфування аніліну;
- бромовання толуолу;
- бромовання аніліну;
- бромовання бензойної кислоти;
- бромовання пірролу;
- нітрування толуолу.

3. Вміти порівнювати кислотність й основність наступних сполук:

- пропілового та ізопропілового спиртів;
- метилового та пропілового спиртів;
- пропілового спирту та гліцерину;
- етанолу та 2-хлоретанолу;
- фенолу та тринітрофенолу;
- фенолу та трибромфенолу;
- пропіонової та 2-оксипропіонової кислот;
- 2-хлорпропіонової та 3-хлорпропіонової кислот;
- бензойної та саліцилової кислот;
- бензойної й фталевої кислот;
- метил-, диметил- та триметиламіну;
- метиламіну та триброманіліну;
- аніліну та триброманіліну;
- аніліну та тринітроаніліну;

- діметиламіна та діметилового ефіру.

4. Вміти наводити механізми реакцій взаємодії:

- Н-пропілхлориду зі спиртовим розчином КОН;
- ізопропілового спирту із HBr;
- бензилового спирту з йодисто-водневою кислотою;
- Н - пропілхлориду з водяним розчином КОН;
- дегідратації пропілового спирту в кислому середовищі;
- послідовного одержання полуацетала та диетилацеталу оцтового альдегіду;
- пропіонового альдегіду з етиловим спиртом;
- оцтового альдегіду з ізопропіловим спиртом;
- альдольної конденсації оцтового альдегіду.

5. Вміти приводити рівняння реакцій окиснення:

- пропілового спирту;
- ізопропілового спирту;
- гідрохінону;
- етилмеркаптану ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SH}$)

6. Вміти писати рівняння реакцій:

- диспропорціонування (реакція Канніцарро) бензойного альдегіду;
- відновлення метилетилкетону;
- окиснення формальдегіду аміачним розчином солей срібла;
- окиснення пропіонового альдегіду гідроксидом міді (II);
- йодоформну реакцію відкриття ацетону;
- гідролізу диметилацеталу оцтового альдегіда;
- внутрішньомолекулярну реакцію з 5-оксипентаналем у кислому середовищі.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М.: – Медицина, 1985.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под ред. Тюкавкиной Н.А. – М.: – Медицина, 1985.
3. Губський Ю.І. Біоорганічна хімія. Вінниця: – Нова книга, 2004.
4. Шаповал Л.Г., Чеховський В.Д., Петюніна В.М. Навчальний посібник з органічної хімії. – Харків: – ХДМУ, 1994.
5. Теоретический курс по биологической и биоорганической химии (учебное пособие). Модуль 1. Биологически важные классы биоорганических соединений. Биополимеры и их структурные компоненты / Сырвая А.О., Шаповал Л.Г., Петюнина В.Н., Ткачук Н.М., Шапарева Л.П., Макаров В.А., Чеховской В.Д., Грабовецкая Е.Р., Бачинский Р.О., Наконечная С.А. – Харьков, ХНМУ. – 2013.

Навчальне видання

Основні типи та механізми реакцій в органічній хімії

Методичні вказівки для самостійної роботи студентів 1-го курсу з біологічної та біоорганічної хімії (Модуль 1)

Укладачі:

Г.О. Сирова,
Л.Г. Шаповал,
В.М. Петюніна,
Є.Р. Грабовецька,
Н.М. Ткачук,
В.О. Макаров,
С.В. Андрєєва,
С.А. Наконечна,
Р.О. Бачинський,
С.М. Козуб,
Т.С. Тішакова,
Л.В. Лук'янова,
О.Л. Левашова,
Н.В. Вакуленко,
Н.М. Чаленко.

Відповідальний за випуск Ткачук Н.М., Козуб С.М., Тішакова Т.С.

План 2013. Ризографія.
Умов. др. арк. , тираж 200 екз.
ФЛП Томенко Ю.І.
м. Харків, пл. Руднева, 4