

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БУДОВА Й ВЛАСТИВОСТІ АЛЬДЕГІДІВ І КЕТОНІВ. СТРУКТУРА,
ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА
АМІНІВ

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

Затверджено Вченою радою ХНМУ

Протокол № 2 від 22.02.2018

Харків
2018

Будова й властивості альдегідів і кетонів. Структура, властивості та біологічне значення карбонових кислот та амінів – Методичні вказівки для студентів 1-го курсу / уклад. Сирова Г. О., Н. М. Чаленко, О. Л. Левашова та ін. – 2-е вид., переробл., випр., доп. – Харків: ХНМУ, 16 с., 2018.

Укладачі:

Г. О. Сирова
Н. М. Чаленко
О. Л. Левашова
В. М. Петюніна
В. О. Макаров
С. В. Андрєєва
Л. В. Лук'янова
С. М. Козуб
Т. С. Тішакова
О. В. Савельєва
О. С. Каліненко
О. О. Завада
Н. В. Копотєва
М. О. Водолаженко
Г.О. Чистякова

Будова і властивості альдегідів і кетонів. Структура, властивості та біологічне значення карбонових кислот та амінів

1. Кількість годин – 4

2. Матеріальне забезпечення:

- таблиці: графологічна структура теми; номенклатура альдегідів, кетонів, карбонових кислот; реакції A_N по оксогрупі; взаємні перетворення похідних карбонових кислот; метаболічні реакції в організмі;
- моделі молекул;
- навчально-методична література:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: базовий підручник: у 2 кн./ кол. авт.; за ред. чл. кор. НАМН України проф. Б.С. Зіменковського, проф. І.В. Ніженковської – Кн. 1: Біоорганічна хімія / [Б.С. Зіменковський, В.А. Музиченко, І. В. Ніженковська, Г. О. Сирова] – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272с.

2. Основи біоорганічної хімії (навчальний посібник) / Сирова Г.О., Петюніна В. М., Макаров В. О., Лук'янова Л. В - «Полосата типографія».- 2018.- 238с.

3. Біологічно важливі класи біоорганічних сполук. Біополімери та їх структурні компоненти: робочий зошит для самостійної роботи студентів 1 курсу медичних та стоматологічного факультетів / Г. О. Сирова, В. М. Петюніна, Т. С. Тішакова та ін.- Харків: ХНМУ, 2018.- 60с.

4. Конспект лекцій.

3. Обґрунтування теми: функціональні групи альдегідів і кетонів (оксогрупа), карбонових кислот (карбоксильна група), амінів (аміногрупа) входять до складу біологічно активних речовин природного походження таких, як моносахариди, амінокислоти, вітаміни, простагландини, а також багатьох лікарських засобів. Участь цих сполук у біохімічних перетвореннях, метаболізм лікарських засобів в організмі забезпечується властивостями цих функціональних груп. Альдольна конденсація оксосполук лежить в основі біосинтезу лимонної та N-ацетілнейрамінової кислот. Утворення основ Шиффа оксосполуками і амінами забезпечує біосинтез замінних амінокислот. Карбонові кислоти перетворюються в циклі Кребса – основному енергетичному циклі організму.

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

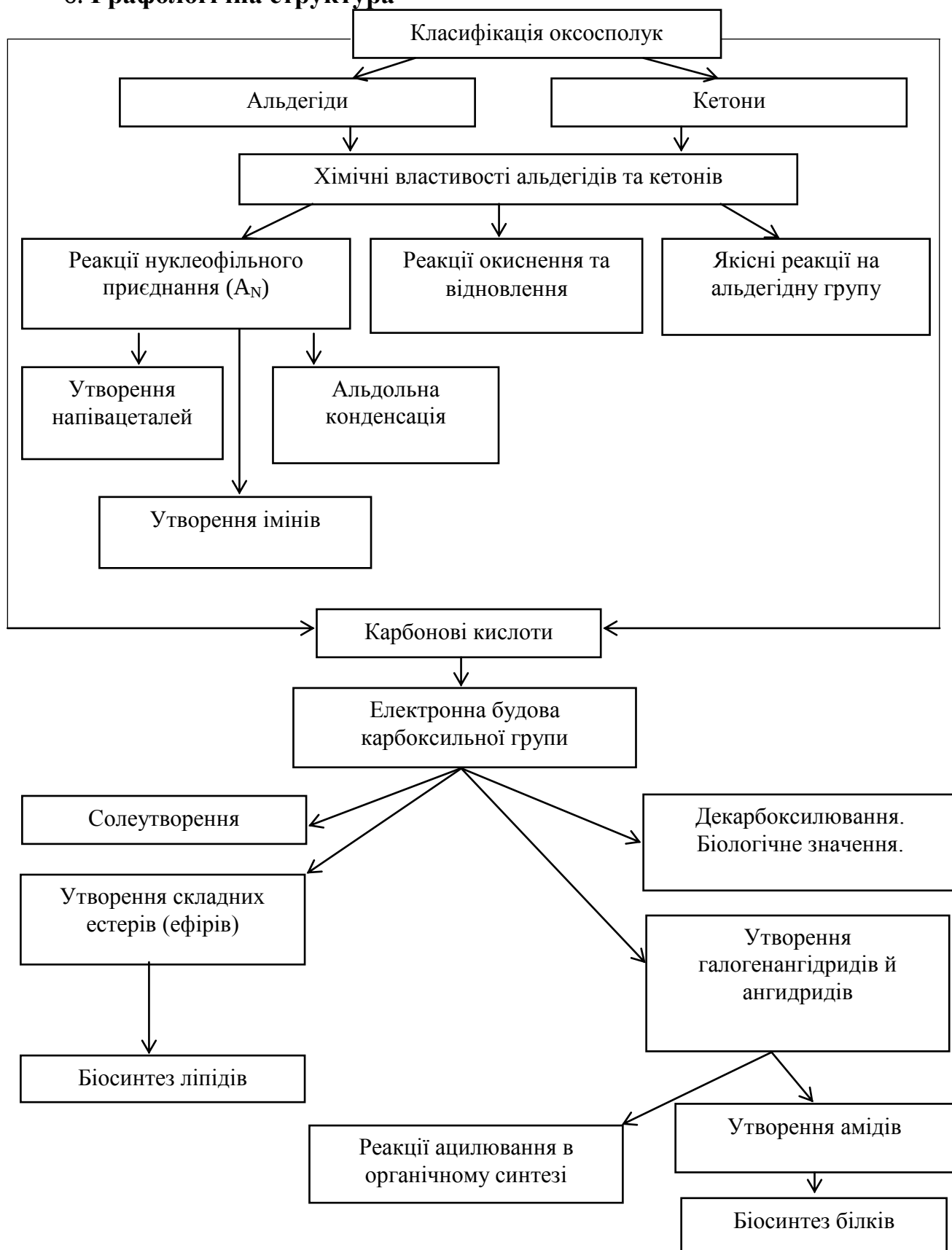
5. Практичні навички:

1. Застосовувати взаємозв'язок електронної будови і просторової будови функціональних груп для характеристики хімічних властивостей відповідних їм класів органічних сполук.

2. Складати схеми та описувати механізми реакцій, які притаманні оксосполукам, карбоновим кислотам, амінам.

3. Оволодіти методиками проведення реакцій, характерних для оксосполук, карбонових кислот.

6. Графологічна структура



7. Орієнтовна карта роботи студентів

№ з/п	Етапи	Час, хв.	Навчальні й наочні засоби	Місце проведення
1	Мотиваційна характеристика та план теми. Відповіді на запитання студентів	25	Навчальний посібник	Навчальна кімната
2	Вхідний контроль	20	Тести вхідного контролю	
3	Корекція знань і умінь студентів шляхом розв'язування ситуаційних навчальних завдань (самостійна аудиторна робота)	95	Методичні вказівки для студентів, тексти лекцій, навчальний посібник для самостійної роботи студентів, довідкові дані, таблиці	
4	Вихідний контроль знань	25	Тести вихідного контролю	
5	Аналіз контролю, підведення підсумків заняття, домашнє завдання	15		

8. Завдання для самостійної роботи:

- перелік питань, що підлягають вивченню:

- Загальна характеристика оксосполук.
- Будова карбонільної групи.
- Хімічні властивості альдегідів і кетонів:
 - реакції нуклеофільного приєднання (A_N);
 - реакції відновлення і окиснення.
- Якісні реакції для визначення альдегідної групи.
- Класифікація карбонових кислот
- Електрона будова карбоксильної групи
- Хімічні властивості карбонових кислот:
 - солетворення;
 - реакції нуклеофільного заміщення (S_N);
 - декарбоксилування.
- Аміни: класифікація, номенклатура.

9. Хімічні властивості амінів:

а) основність;

б) нуклеофільні перетворення за участю амінів (алкілювання, ацилювання);

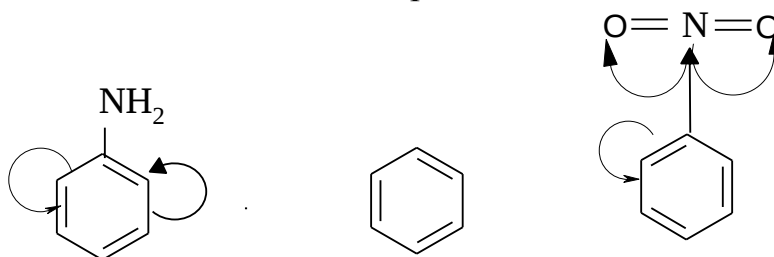
в) взаємодія амінів з нітритною кислотою.

10. Медико-біологічне значення оксосполук, карбонових кислот, амінів.

Навчальні завдання і та алгоритми їх рішення

Задача № 1. 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 +М 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 –І та –М 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.

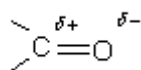
У п'ятичленних гетероциклах (пірролі, фурані, тіофені), які відносяться до π -надлишкових систем, S_E -реакції протікають легше, ніж у бензолі; при цьому більш реакційноздатним є α -положення.

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.

Задача № 2. Наведіть механізми реакцій взаємодії оцтового альдегіду та етилового спирту у кислому середовищі.

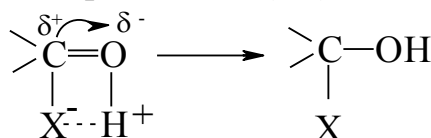
Алгоритм рішення. В карбонільній групі >C=O атом вуглецю знаходиться у стані sp^2 -гібридизації, тобто утворює три σ -зв'язки, які лежать в одній площині під кутом 120° . Атоми вуглецю та кисню пов'язані між собою також π -зв'язком, що лежить у площині, яка перпендикулярна площині розміщення σ -зв'язків.

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

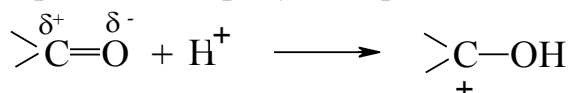


кисню збільшена електронна густина:

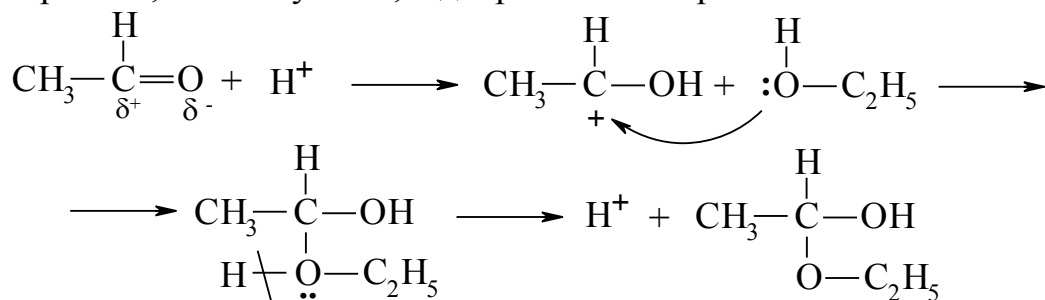
Тому в даному випадку π -зв'язок повинен легко розриватися під дією полярних агентів та для карбонільних сполук характерні реакції нуклеофільного приєднання (A_N):



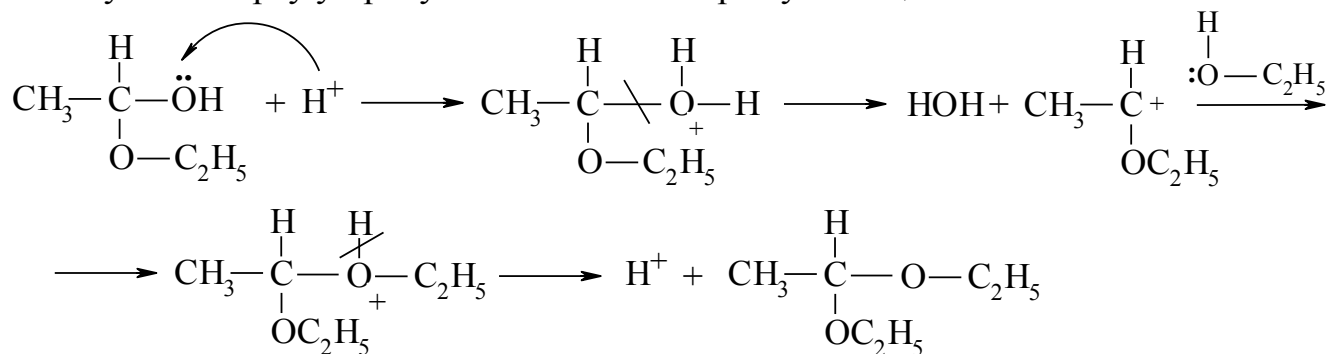
Часто реакції нуклеофільного приєднання каталізуються кислотами, які перетворюють молекулу в карбкатіон за рахунок приєднання протону:



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:

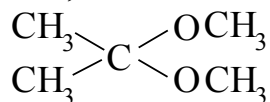


Цей продукт має назву напівацеталь. При взаємодії напівацеталю з другою молекулою спирту у присутності кислоти отримують ацеталі:



Наявність циклічних форм моносахаридів пояснюється утворенням внутрішніх напівацеталей.

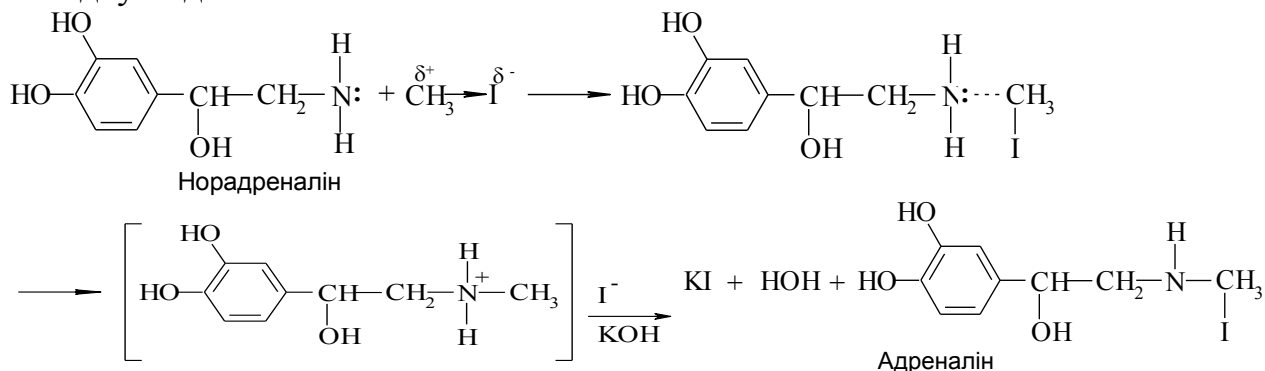
Приєднання спиртів до кетонів відбувається важче, аніж до альдегідів. Похідні кетонів, аналогічні ацеталю, називають кеталіями:



Задача № 3. Отримайте адреналін із нон адреналіну in vitro.

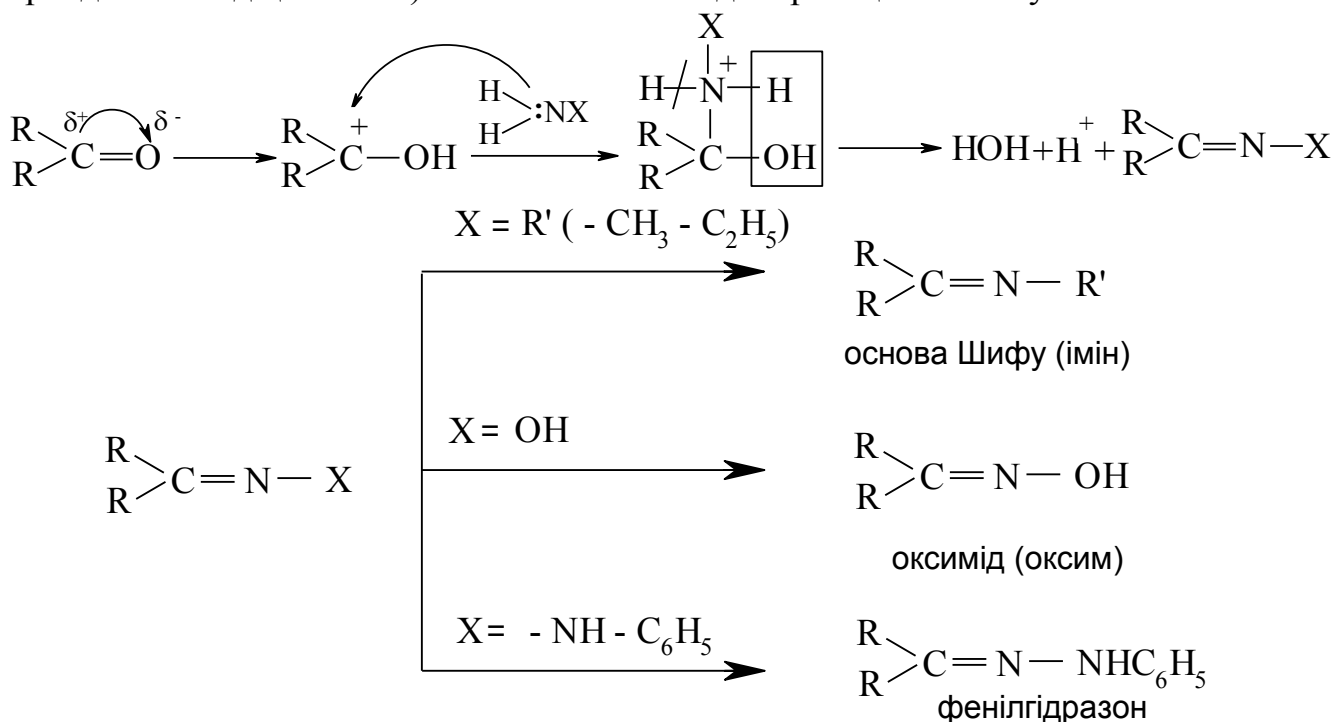
Алгоритм рішення. В основі процесу лежить – S_N реакція, що протікає через стадію утворення перехідного стану. Оскільки до молекули нонадреналіну входить алкільний радикал, реакція називається алкілуванням. В якості

алкілюючих засобів використовують галогенпохідні вуглеводнів. У нашому випадку йодистий метил.



Задача № 4. 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:

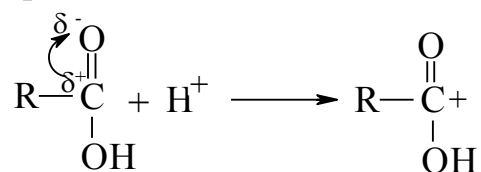


Іміни (основи Шифу), що утворилися внаслідок реакції, є проміжними продуктами у багатьох ферментативних процесах. Зокрема, біосинтез замінних амінокислот в організмі протікає через стадію утворення іміну з піридоксальфосфатом (вітаміном В₆).

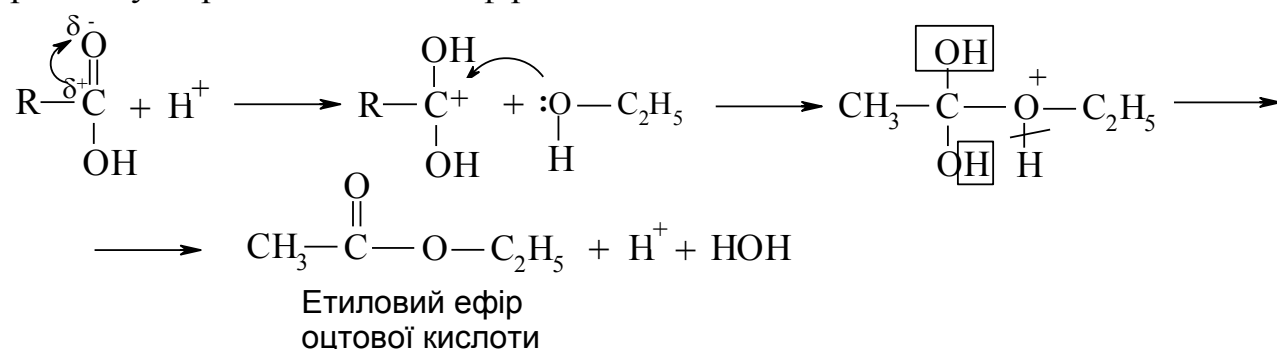
Оксими та фенілгідрозони добре кристалізуються і тому ця їх властивість часто використовується для ідентифікації та виділення альдегідів та кетонів з суміші з іншими речовинами.

Задача № 5. Порівняйте властивості карбонілу та гідроксилу альдегідів, кетонів, спиртів та карбоксильної групи карбонових кислот у нуклеофільних реакціях.

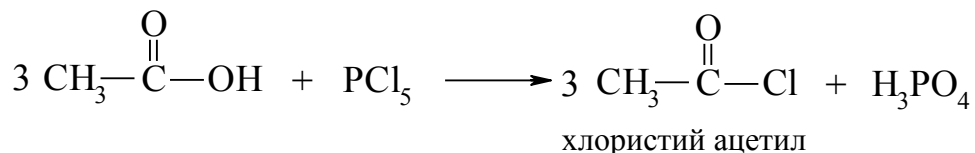
Алгоритм рішення. Наявність спряження у карбоксильній групі карбонових кислот ускладнює реакції приєднання за π -зв'язком та заміщення OH^- -групи. Все ж таки у присутності безводних мінеральних кислот карбонові кислоти протонуються з утворенням карбкатионів:



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

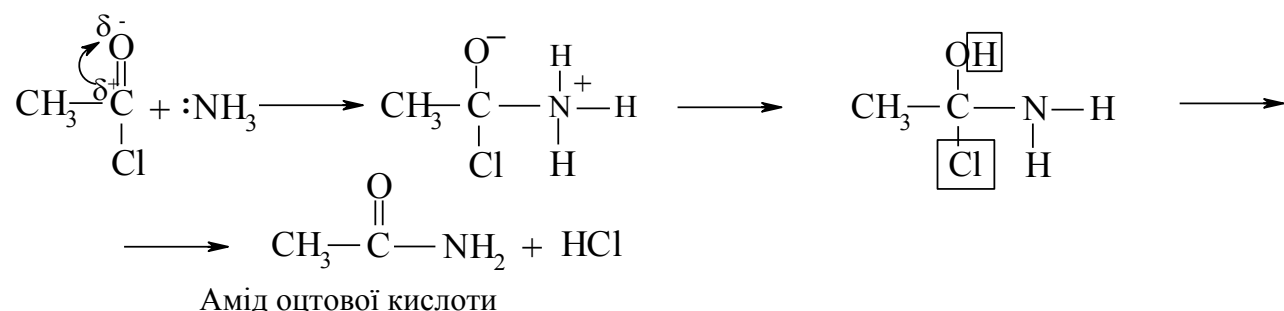


Заміщення гідроксильної групи галогенами під дією сильних галогенуючих агентів – галогенідів фосфору або SOCl_2 (хлористий тионіл):



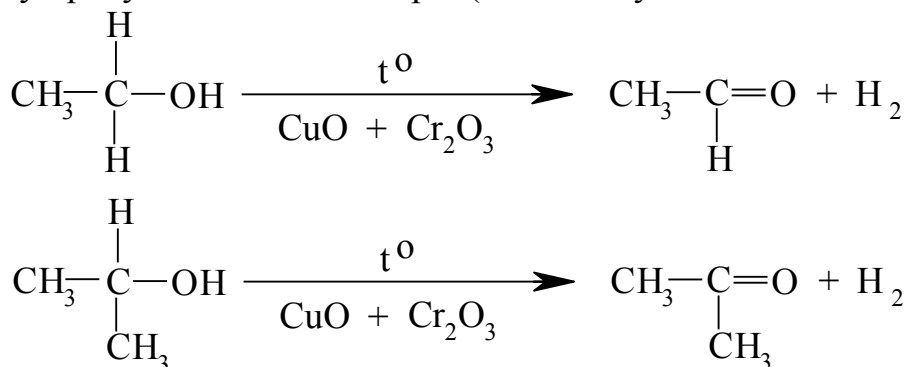
Продукти реакції називають галогенангідридами. Це дуже неміцні та дуже реакційно здатні сполуки. Вони є цінними ацилюючими агентами, тобто

використовуються для введення ацильного радикалу $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ у молекули органічних речовин. Ацилювання застосовується для захисту аміногрупи під час синтезу пептидів. Ацилювання амінів призводить до утворення амідів, які є біологічно активними сполуками:

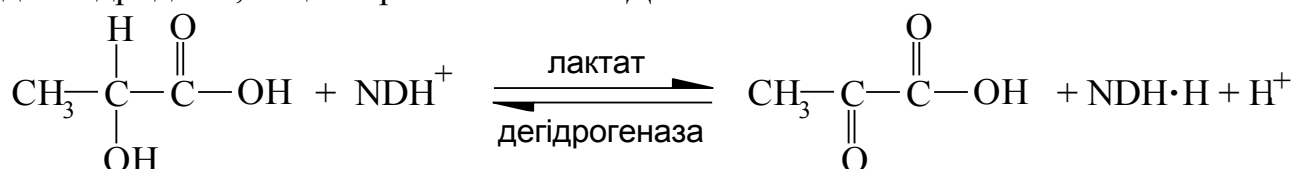


Задача № 6. Наведіть схему реакції окиснення молочної кислоти, що протікає в організмі *in vivo*.

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):

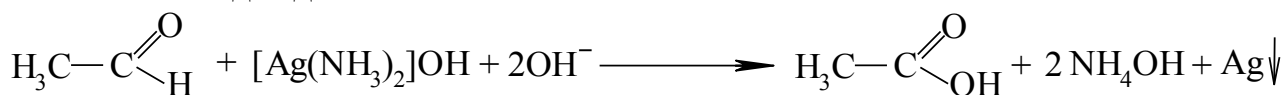


Дана реакція називається дегідруванням і має місце в організмі при біологічному окисненні. Цей процес у організмі каталізується ферментами дегідрогеназами, коферментами яких є НАД⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид). При дегідруванні субстрат віддає два електрони й два протони або один протон й один гідрид-іон,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



Задача № 7. Порівняйте здатність до окиснення альдегідів та кетонів.

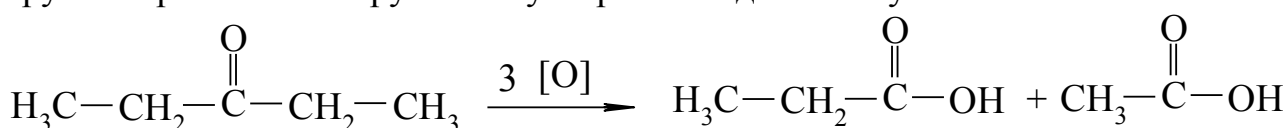
Алгоритм рішення. Альдегіди легко окиснюються. Вони можуть окислюватися киснем повітря і такими слабкими окиснювачами, як аміачний розчин оксиду срібла й гідроксиду міді. Ці реакції використовуються для виявлення альдегідів:



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

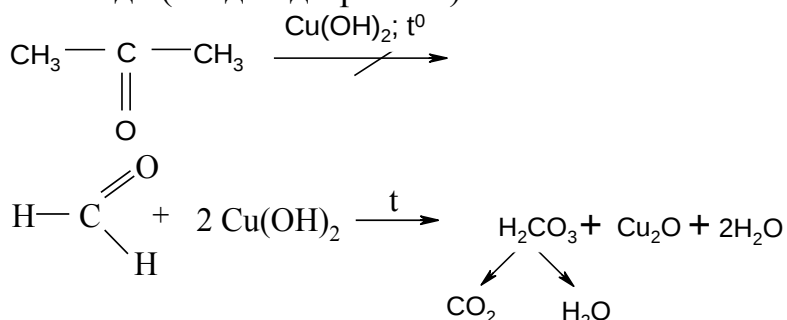


Різниця у відношенні до окиснення альдегідів та кетонів пояснюється тим, що в альдегідах окиснюється С-Н зв'язок, у кетонів – С-С зв'язок. За продуктами окиснення можна визначити будову кетону.

Лабораторні дослід

Дослід 1. Відношення формальдегіду і ацетону до окиснення купрум (II) гідроксидом.

Помістіть у кожен із двох пробірок по 5 крапель 10% розчину NaOH і води, додайте по 1 краплі 2% розчину CuSO₄. До утвореного Cu(OH)₂ додайте у 1-шу пробірку 3 краплі 40% розчину формаліну, а у 2-у – 3 краплі ацетону. Пробірки обережно нагрійте до кипіння. У 1-ій пробірці осад стає спочатку жовтого кольору, а потім – червоного і, якщо пробірка чиста, на її станках може виділитися металічна мідь («мідне дзеркало»).



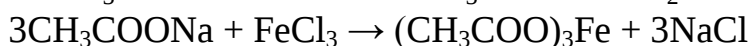
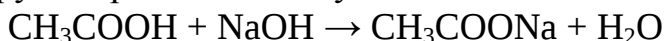
Дослід 2. Відкриття ацетону йодоформною пробою.

Цю реакцію використовують у клінічних лабораторіях для діагностики цукрового діабету. У пробірку помістіть 1 краплю розчину I₂ у KI і додайте майже до знебарвлення по каплям 10% розчин NaOH. До знебарвленого розчину додайте 1 краплю ацетону. При легкому нагріванні від тепла рук випадає жовтуватого-білий осад із характерним запахом йодоформу.



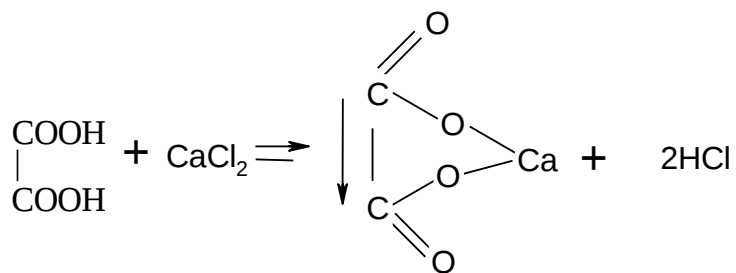
Дослід 3. Відкриття оцтової кислоти.

У пробірку внесіть по 3 каплі оцтової кислоти та води. Випробуйте реакцію розчину на лакмус. До розчину додайте 2-3 краплі 10% розчину натрій гідроксиду до нейтралізації оцтової кислоти. Після цього додайте 2-3 краплі 1% розчину ферум (III) хлориду FeCl₃. Виникає жовто-червоний колір ферум (III) ацетату. Підігрійте розчин до кипіння. Виділяється червоно-бурий осад нерозчинного у воді ферум гідроксидіацетату. Розчин над осадом стає безбарвним.



Дослід 4. Відкриття щавлевої кислоти у вигляді кальцієвої солі.

У пробірку помістіть лопаточку щавлевої кислоти і додайте 4-5 крапель води до повного розчинення. Піпеткою візьміть 1 краплю розчину і нанесіть на предметне скло, додайте 1 краплю розчину кальцій хлориду. Випадає кристалічний осад.



Питання та вправи

№1

1. Опишіть механізм перетворення 5-гідроксипентаналу у кислому середовищі.
2. Наведіть механізми реакцій взаємодії оцтового альдегіду з метиламіном.
3. Напишіть рівняння реакції бромовання аніліну (амінобензолу). Покажіть орієнтуючий вплив аміногрупи. Що легше бромується – бензол чи анілін? Чому?

№2

1. Наведіть механізм реакції синтезу тетрамону, який застосовується при судомомах судин, який одержують при взаємодії триетиламіну й етильодиду.
2. Наведіть схему перетворення в організмі яблучної кислоти в щавлево-оцтову при ферментативному окислюванні.
3. Напишіть рівняння реакції нітрування бензойної кислоти з урахуванням орієнтуючого впливу карбоксилу. Що легше нітрується — бензол чи бензойна кислота? Чому?

№3

1. Наведіть механізм утворення лікарського препарату ефедрину при взаємодії 1-хлоретилфенілкетону $\text{C}_6\text{H}_5 - \overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{CHCl} - \text{CH}_3$ з метиламіном.
2. Наведіть механізм реакції дегідратації яблучної (2-гідроксибутандіової) кислоти в кислому середовищі.
3. Напишіть рівняння реакції бромовання піридину з урахуванням орієнтуючої дії гетероатома. Яка сполука (бензол чи піридин) бромується легше? Чому?

№4

1. Наведіть механізм реакції взаємодії аміаку з хлорангідридом нікотинової кислоти (β -піридинкарбонової), в наслідок якої отримують вітамін РР (амід нікотинової кислоти), що є протипелларгічним засобом.
2. Наведіть механізм реакції утворення природної амінокислоти α -аланіну (α -амінопропіонової кислоти при взаємодії α -хлорпропіонової кислоти з аміаком).
3. Наведіть рівняння реакції бромовання бензойного альдегіду. Порівняйте цю реакцію з реакцією бромовання бензолу.

№5

1. Наведіть механізм реакції алкілювання 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. Наведіть рівняння реакції бромовання пірролу. Покажіть направляючу дію гетероатома.

№6

1. Наведіть схему реакції утворення хлоральгідрату (снодійного 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. Які продукти утворюються при хлоруванні бромбензолу і бензойної кислоти? Яка сполука буде активнішою в реакції хлорування?

№7

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

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

3. Опишіть механізм реакції бромовання аніліну з урахуванням направляючої дії аміногрупи. Як впливає наявність аміногрупи в бензольному ядрі на перебіг реакцій?

№8

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. Наведіть механізм реакції отримання фенацетину (жарознижуючого засобу) шляхом нітрування фенетолу (етоксибензолу).

№9

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. Опишіть механізм реакції бромовання пірролу. Що легше бромується піррол чи піридин і чому?

№10

1. Напишіть рівняння реакції відновлення бутаналю.

2. Опишіть механізм утворення ацеталю оцтового альдегіду та пропілового спирту з використанням кислого каталізатору.

3. Опишіть механізм реакції нітрування метилфенилкетону при синтезі мезатону (адrenomиметика).

№11

1. Наведіть механізм реакції утворення ацетилхоліну з аміноспирту та оцтової кислоти.
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?

№12

1. Наведіть механізм реакції взаємодії ацетону з гідроксил аміном $\text{NH}_2\text{-OH}$.
2. Наведіть механізм реакції дегідратації яблучної (2-гідроксибутандіової) кислоти в кислому середовищі.
3. Напишіть рівняння реакції нітрування фурфурала (фуран-2-альдегіду), на основі якого синтезуються бактерицидні препарати: фурацилін, фуродонін, фуразолідон і ін.

№13

1. Наведіть механізм реакції взаємодії піридину з йодистим метилом. Значення цієї реакції.
2. Опишіть механізм реакції взаємодії акролеїну (пропеналя) з етиловим спиртом на одній із стадій синтезу гліцеринового альдегіду.
3. Напишіть реакцію окиснення оцтового альдегіду гідроксидом міді (II). Що спостерігається? Яке значення має дана реакція?

№ 14

1. Напишіть рівняння реакції відновлення пентаналю.
2. Наведіть механізми реакцій взаємодії оцтового альдегіду з етиламіном.
3. Напишіть реакцію окиснення формальдегіду оксидом срібла у водяному розчині аміаку. Як називається ця реакція і яке значення вона має?

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Губський Ю.І. Біоорганічна хімія. Вінниця: – Нова книга, 2004.
2. Шаповал Л.Г., Чеховський В.Д., Петюніна В.М. Навчальний посібник з органічної хімії. – Харків: – ХДМУ, 1994.
3. Мардашко О. О. Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посіб. для студ. ВМНЗ IV рівня акредит. / О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. – О.: ОДМУ, 2008.
4. 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.

Навчальне видання

Будова й властивості альдегідів і кетонів. Структура, властивості та біологічне значення карбонових кислот та амінів.

Методичні вказівки для самостійної роботи студентів 1-го курсу з біологічної та біоорганічної хімії.

Укладачі:

Сирова Ганна Олегівна

Чаленко Наталія Миколаївна

Левашова Ольга Леонідівна

Петюніна Валентина Миколаївна

Макаров Володимир Олександрович

Андрєєва Світлана Вікторівна

Лук'янова Лариса Володимирівна

Козуб Світлана Миколаївна

Тішакова Тетяна Станіславівна

Савельєва Олена Валеріївна

Калінінко Ольга Сергіївна

Завада Оксана Олександрівна

Копотева Наталія Василівна

Водолаженко Марія Олександрівна

Чистякова Галина Олексіївна

Відповідальний за випуск: Чаленко Н.М., Левашова О.Л.