



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА



teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ЧАСТЬ II
ЗЫК
НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

ХИМФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТА ХИМИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
ОРЕШКОВА СЕРГЕЯ ДЕНИСОВИЧА



Содержание

Лекция 1 Производные карбоновых кислот.....	7
<i>Соли карбоновых кислот.....</i>	<i>7</i>
Химические свойства	7
<i>Ангидриды карбоновых кислот.....</i>	<i>8</i>
Получение галогенангидридов.....	9
Химические свойства галогенангидридов	9
Получение ангидридов кислот.....	11
Химические свойства ангидридов кислот	12
<i>Сложные эфиры</i>	<i>14</i>
Получение сложных эфиров.....	15
Химические свойства сложных эфиров.....	15
Лекция 2 Производные карбоновых кислот. Амиды	17
<i>Кислотное-кетонное расщепление ацетоуксусного эфира.....</i>	<i>18</i>
<i>Реакция Дикмана</i>	<i>19</i>
<i>Ацилоиновая конденсация.....</i>	<i>20</i>
<i>Восстановление сложных эфиров</i>	<i>21</i>
<i>Реакция Байера-Виллигера</i>	<i>21</i>
<i>Реакции гидроксикислот</i>	<i>21</i>
<i>Амиды.....</i>	<i>22</i>
Химические свойства амидов.....	23
Реакция Гофмана	23
Лекция 3 Производные карбоновых кислот. Гидроксикислоты.....	25
<i>Нитрилы</i>	<i>25</i>
Получение	25
Химические свойства	26
<i>Гидроксикислоты</i>	<i>26</i>
Получение гидроксикислот	27
Реакция Реформатского	28
Молочная кислота.....	28
Лимонная кислота.....	29

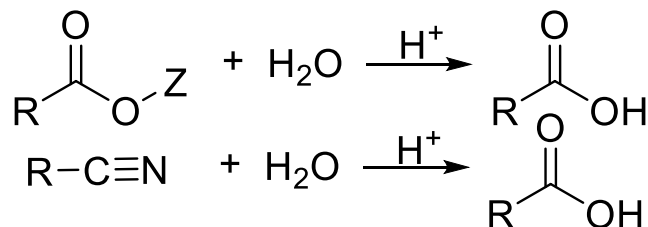
Салициловая кислота.....	30
<i>Оксокислоты</i>	31
Получение α -оксокислот	32
Химические свойства α -оксокислот.....	32
β -оксикислоты.....	33
γ -оксикислоты.....	33
Лекция 4 Углеводы. Моносахариды	35
<i>Стереохимия сахаров</i>	35
<i>Химические свойства моносахаридов</i>	39
Образование озаонов.....	39
Гликозидный гидроксил	40
Первичный гидроксил	41
Остальные гидроксилы.....	42
Окисление	42
Восстановление.....	43
Реакция Килиани – Фишера	44
<i>Укорачивание длины цепи</i>	45
Дегградация по Руфу.....	45
Дегградация по Воллю	45
<i>Химические свойства моносахаридов</i>	45
Брожение.....	45
Енолизация кетоз и альдоз	46
Лекция 5 Углеводы. Ди- и полисахариды	47
<i>Дисахариды</i>	47
Номенклатура дисахаридов	47
<i>Полисахариды</i>	50
<i>Направленный синтез</i>	52
Лекция 6 Ароматические амины. Соли диазония.....	54
<i>Амины</i>	54
Получение ароматических аминов.....	55
Химические свойства ароматических аминов	56
Взаимодействие аминов с HNO_2	57

<i>Химические свойства солей диазония</i>	58
Реакции с сохранением связи C–N.....	58
Реакции с разрывом связи C–N.....	60
Лекция 7 Аминокислоты	62
<i>Классификация по химическим свойствам радикалов</i>	62
<i>Получение α-аминокислот</i>	62
Метод Габриэля	62
Метод Штрекера–Зелинского.....	62
Из малонового эфира.....	63
<i>Химические свойства α-аминокислот</i>	63
<i>Обзор других аминокислот</i>	65
<i>Защитные реагенты</i>	66
<i>Пептиды</i>	67
Изомерия пептидов.....	67
Установление структуры	67
Лекция 8 Гетероциклы. Пятичленные гетероциклы	69
<i>Некоторые представители</i>	69
<i>Химия пиррола</i>	70
<i>Химия фурана</i>	73
<i>Химия тиюфена</i>	75
Лекция 9 Гетероциклы. Пиридин	76
<i>Химические свойства пиридина</i>	76
Основные свойства	76
Аминопиридины	77
Нуклеофильное присоединение	77
<i>Пиколины (метилпиридины)</i>	78
Синтез никотина	79
Лекция 10 Гетероциклы. Получение. Свойства азолов	81
<i>Получение пятичленных циклов</i>	81
<i>Получение пиридина</i>	82
<i>Азолы</i>	83
Пиразол	83

Имидазол.....	84
---------------	----

Лекция 1 Производные карбоновых кислот

Определение: Производными карбоновых кислот (КК) называют соединения, при гидролизе дающие соответствующую кислоту. Они могут быть двух типов:

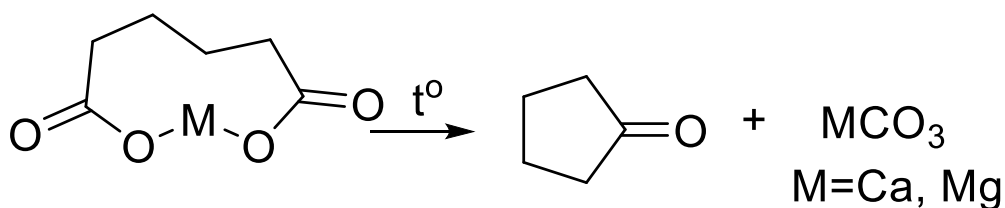
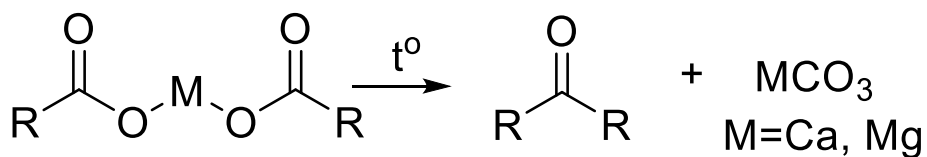
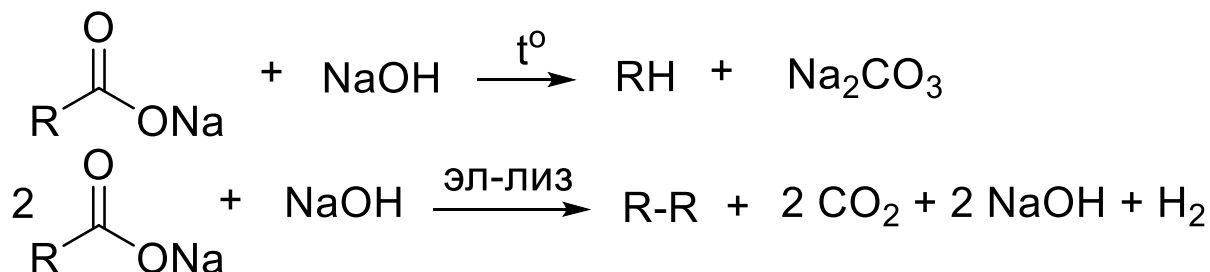


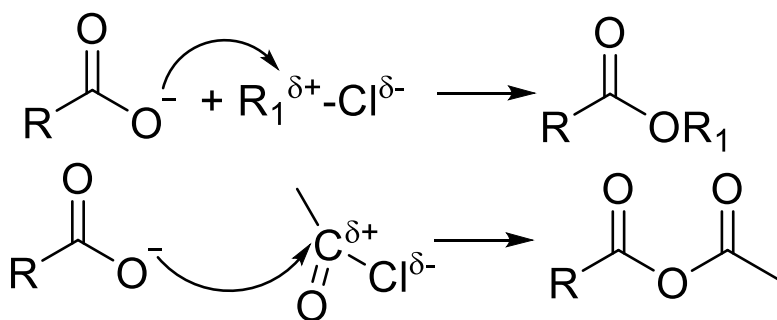
Далее будут рассматриваться следующие производные кислот:

1. Соли КК
2. Галогенангидриды
3. Собственно, ангидриды
4. Сложные эфиры

Соли карбоновых кислот

Химические свойства



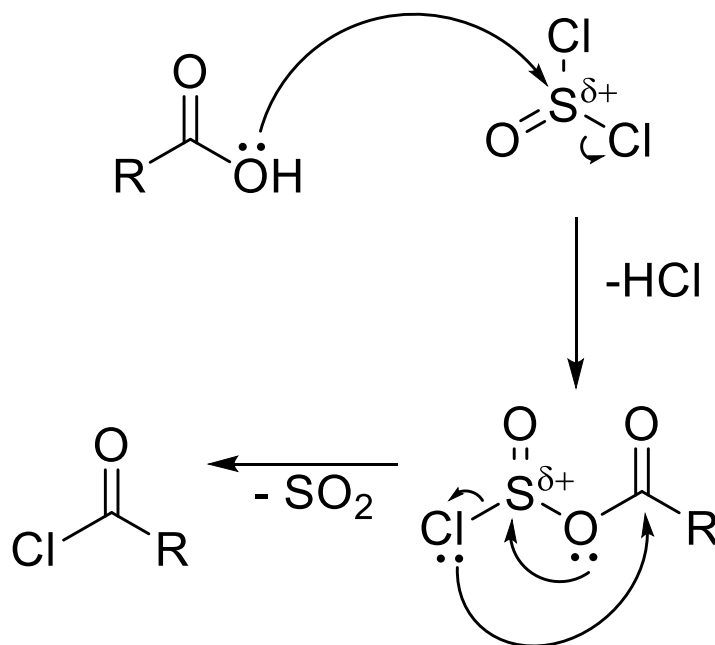


Ангидриды карбоновых кислот

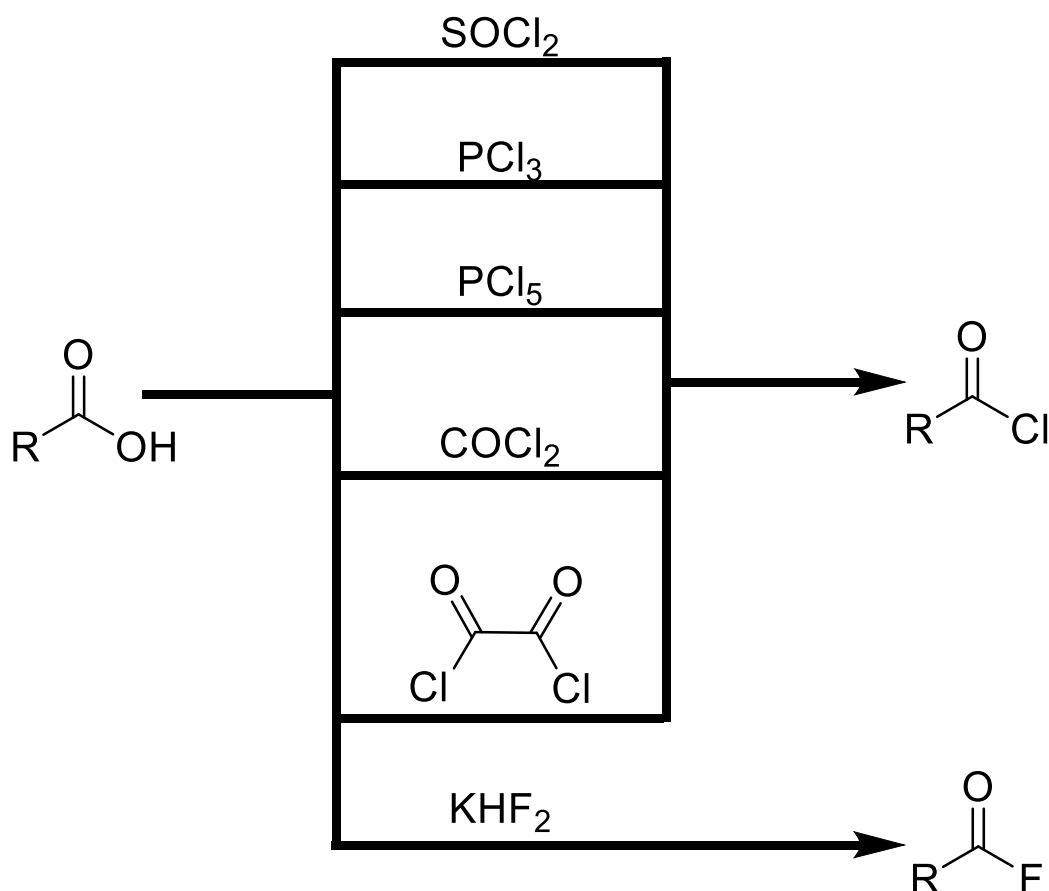
Ангидриды КК делятся на три класса:

1. Галогенангидриды — RCOHal ($\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}$, однако в органической химии применяют практически только хлориды, так как бромиды и иодиды дорогие из-за большой молекулярной массы, а фториды чрезвычайно реакционноспособны)
2. Собственно, ангидриды — например, ангидрид уксусной кислоты $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$
3. Кетены — $\text{RCH}=\text{C}=\text{O}$ или $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, иначе их называют внутримолекулярные ангидриды, их отдельное рассмотрение выходит за рамки данного лекционного курса

Движущим фактором процесса является образование устойчивой нейтральной молекулы: SO_2 , H_3PO_3 , H_3PO_4 , CO_2 . Разберем механизм процесса на примере SOCl_2 (указаны две основных стадии — два нуклеофильных замещения у атома серы):



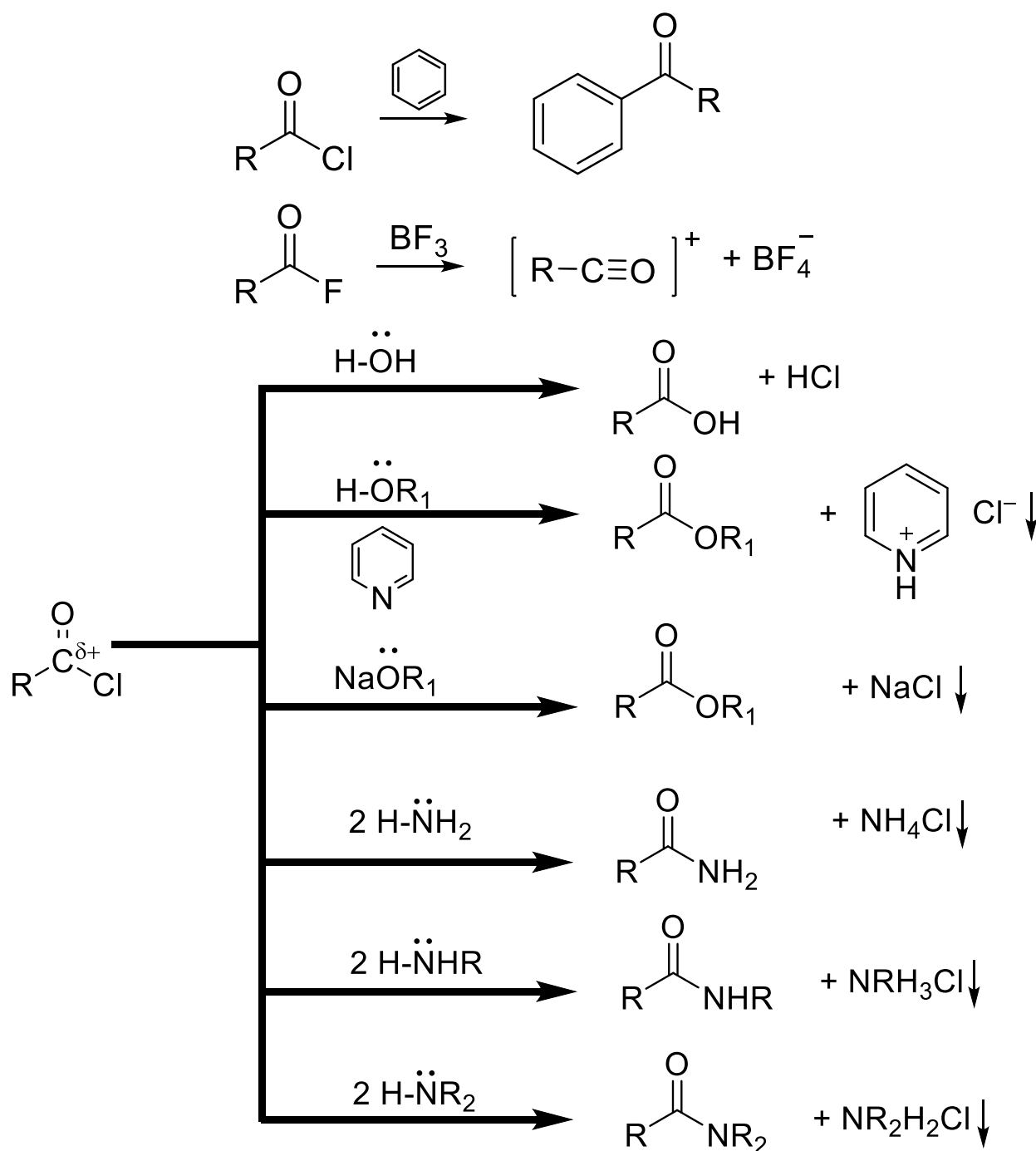
Получение галогенангидридов



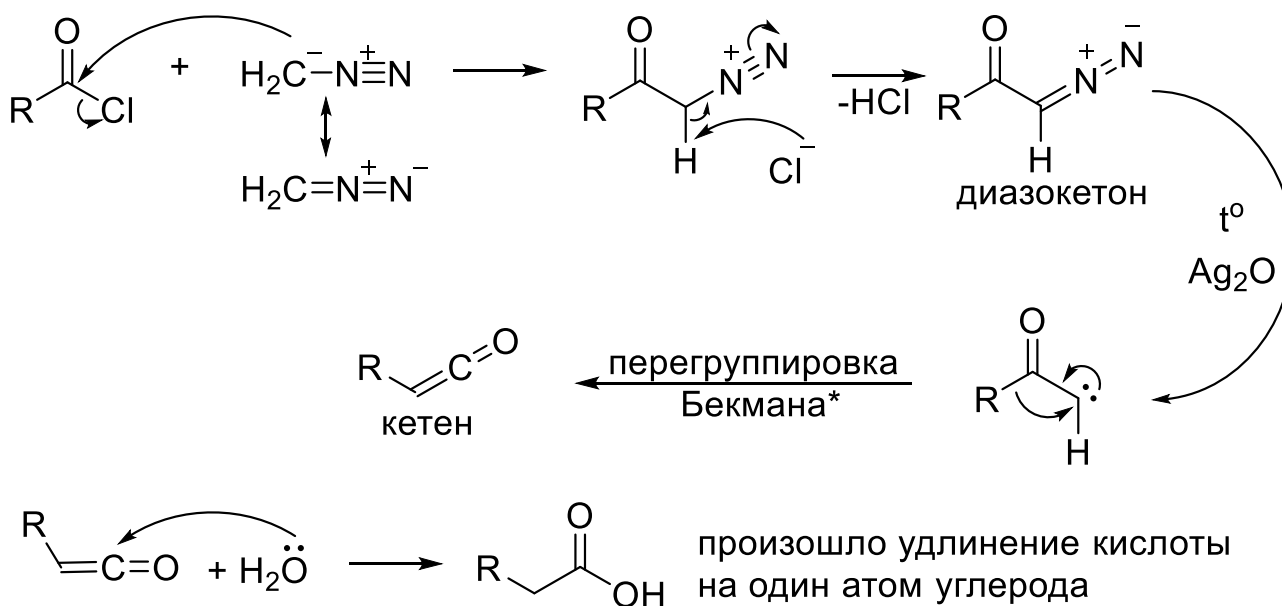
Химические свойства галогенангидридов

Галогенангидриды — замечательные ацилирующие агенты, хорошо ацилируют спирты, амины и ароматику. Однако, работа с ними может проводиться только в апротонных и абсолютированных растворителях (избавленных даже от следовых количеств воды).

Ацилирующие свойства различны для хлорангидридов и фторангидридов. Первые способны проацилировать ароматику, но не дезактивированное кольцо, например, как в нитробензоле. Это связано с тем, что ходе реакции образуется переходный комплекс, состоящий из ацилирующего агента и ароматической молекулы. Вторые, напротив, вместо комплекса образуют экспериментально зафиксированный ацильный катион, являющийся гораздо более мощным ацилирующим агентом, чем исходная молекула:



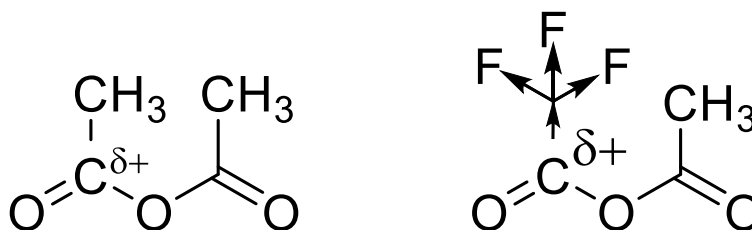
Образующиеся в реакции осадки обычно оказываются мелкодисперсными, и их отделяют центрифугированием. Рассмотрим далее взаимодействие галогенангидрида с диазометаном, именную реакцию Арндта–Эйстера:



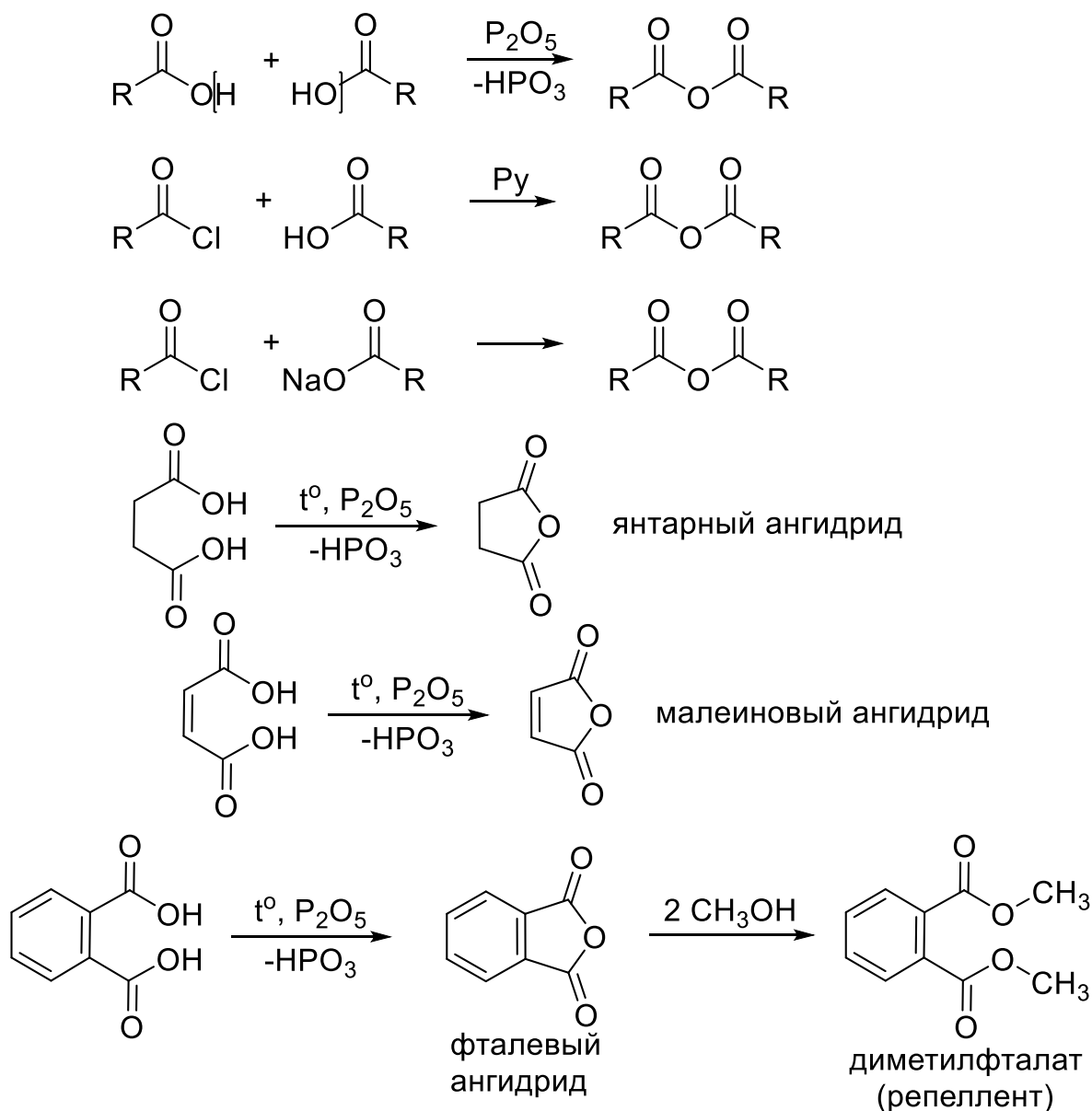
Получение ангидридов кислот

Ангидриды кислот делят на два типа:

1. Симметричные, например $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$
2. Несимметричные, например $\text{CH}_3\text{COOCOCF}_3$, обладающий большей ацилирующей способностью, нежели ангидрид уксусной кислоты благодаря сильному отрицательному индуктивному эффекту трифторметильной группы, повышающий электрофильность соседнего с ней карбонильного углерода.

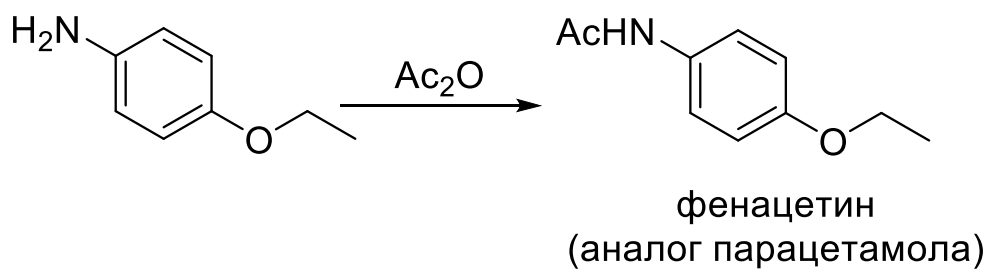
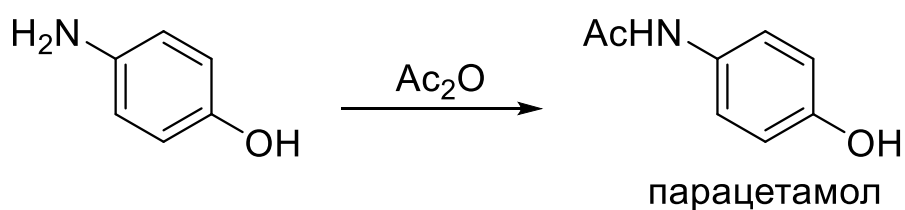
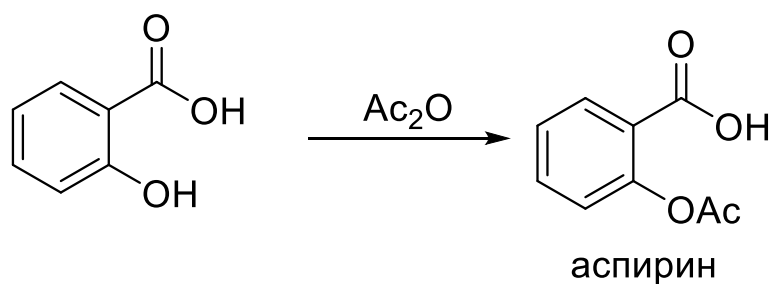
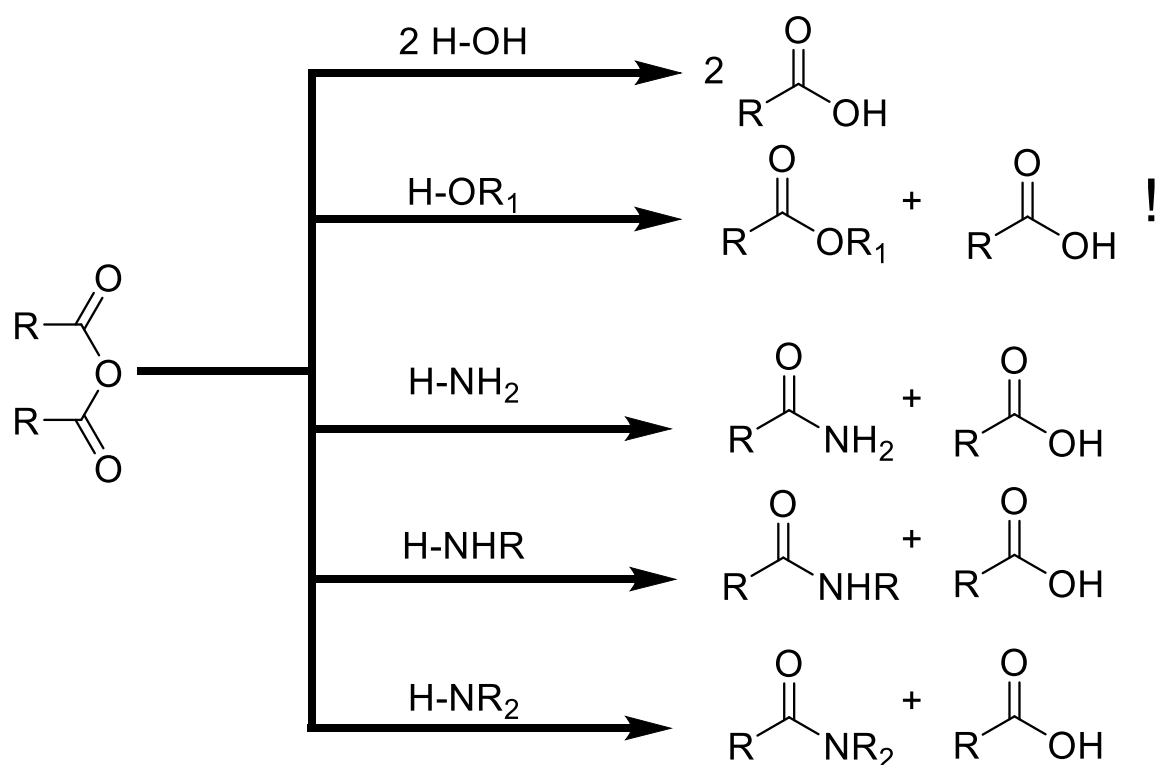


* – Лектор упоминает в механизме перегруппировку Бекмана, хотя согласно литературным данным, данная перегруппировка носит имя Вольфа, в то время как во многом аналогичная ей перегруппировка Бекмана протекает в оксидах.



Химические свойства ангидридов кислот

Ангидриды кислот, также как и галогенангидриды, являются хорошими ацилирующими агентами. В органическом синтезе их применяют для ацилирования аминов, спиртов и фенолов. Однако это оказывается невыгодно с той точки зрения, что половина молекулы, по сути, не используется и превращается в кислоту (см. восклицательный знак ниже).



Сложные эфиры

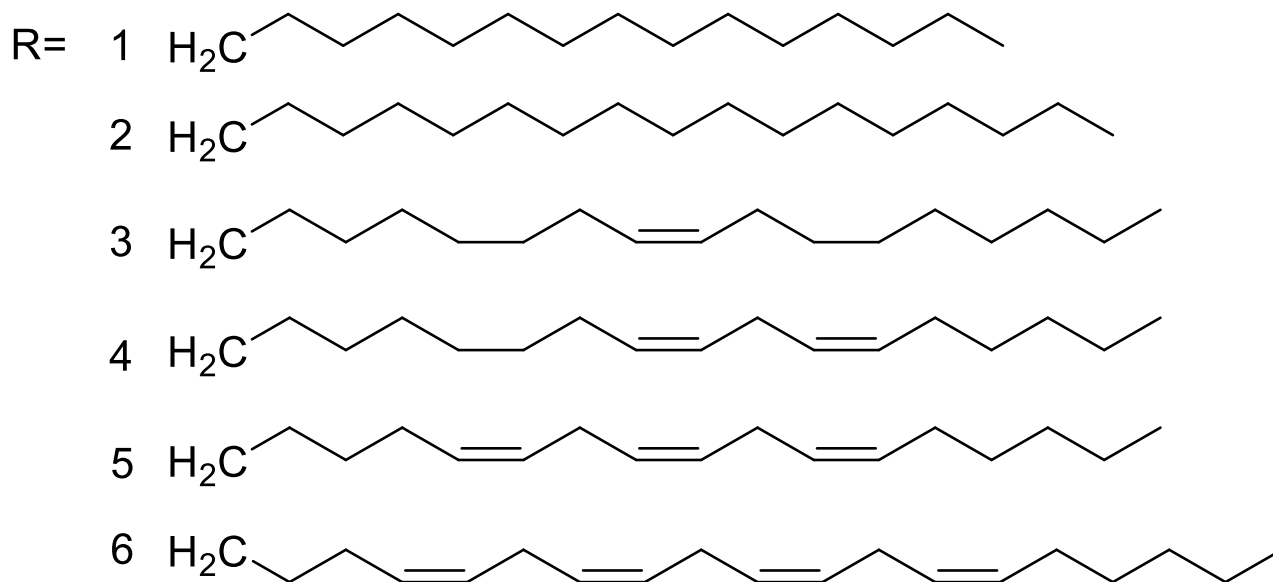
Сложные эфиры представляют собой проацилированные спирты. Этот класс соединений обладает интересным свойством — многие его представители обладают сильным запахом, как правило приятным. Например:

- Этилформиат пахнет ромом;
- Пентилформиат пахнет вишней;
- Пентилацетат пахнет бананом;
- Октилацетат пахнет апельсином и т.д.

Жиры также принадлежат к этому классу соединений. Это аддукты трехатомного спирта глицерина и жирных кислот RCOOH . Ниже указаны кислоты, структуры которых (вместе с положением и стереохимией) лектор считает необходимым знать наизусть:

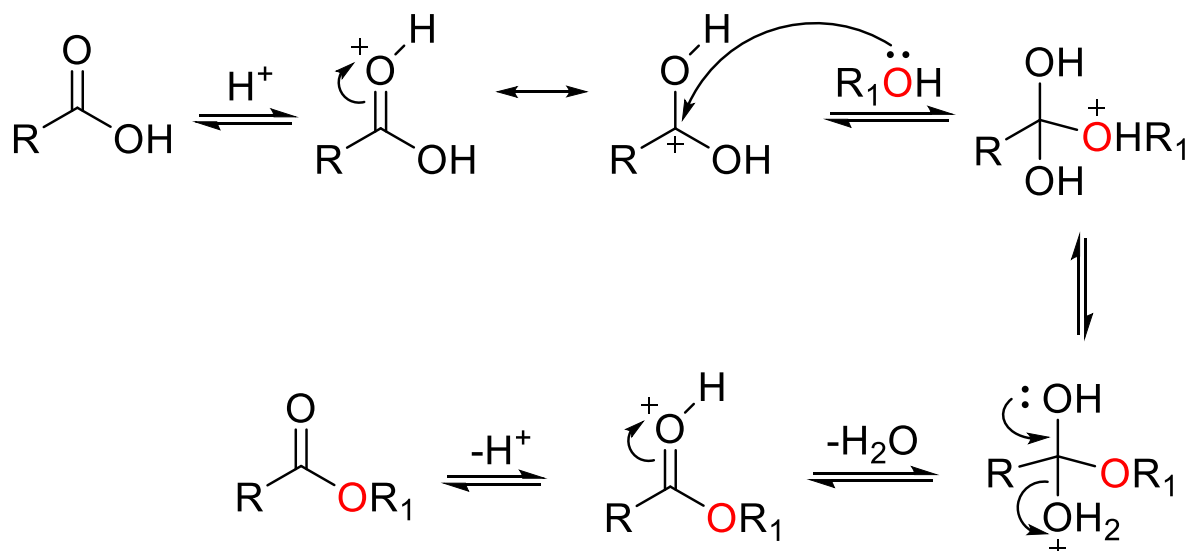
1. Пальмитиновая $\text{R}=\text{C}_{15}\text{H}_{31}$
2. Стеариновая $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{35}$
3. Олеиновая $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{33}$
4. Линолевая $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{31}$
5. Линоленовая $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{29}$
6. Арахидоновая $\text{R}=\text{C}_{19}\text{H}_{31}$

Первые две кислоты входят в состав твердых жиров, а кислоты с третьей по шестую — жидких. Иногда к жирным кислотам также относят масляную кислоту — $\text{R}=\text{C}_3\text{H}_7$



Получение сложных эфиров

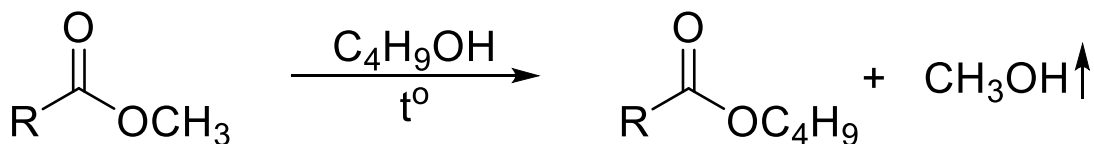
Получение сложных эфиров описано ранее в химических свойствах ангидридов и галогенангидридов карбоновых кислот. Еще один способ — *реакция этерификации*. Она является одной из наиболее изученных реакции в органической химии и протекает обратимо (то есть каждая стадия ее механизма является обратимым процессом) и при кислотном катализе:



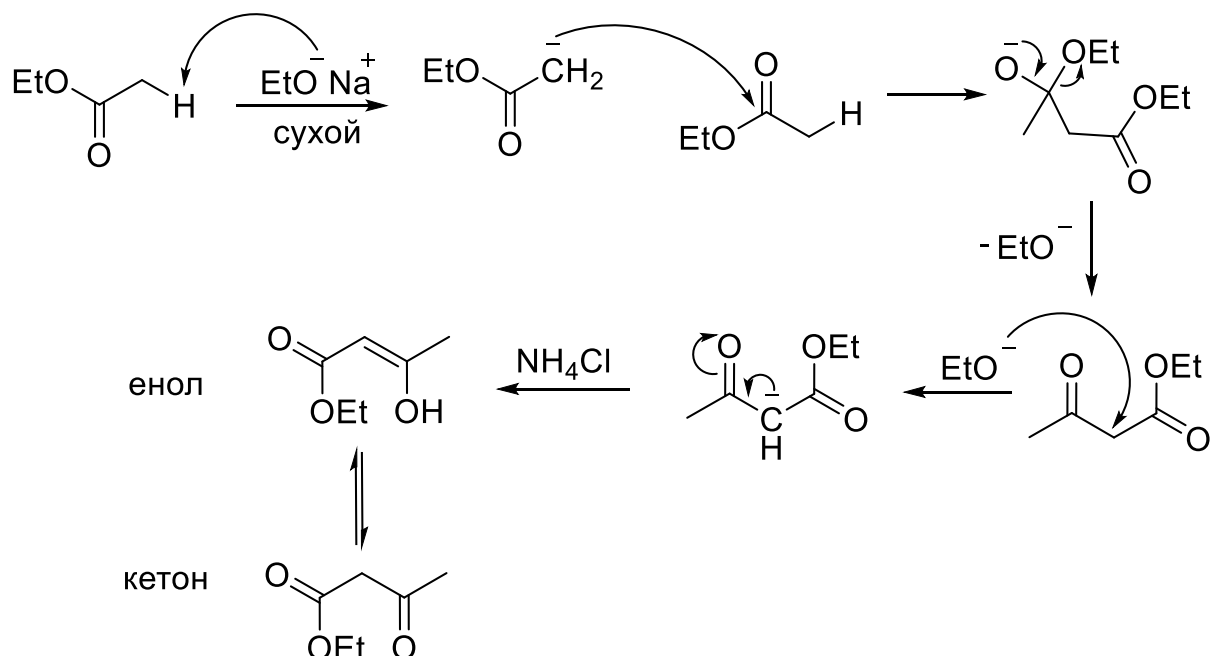
Механизм реакции подтвержден экспериментом с использованием изотопных меток: при использовании спирта, меченного изотопом ¹⁸O, метка оказывается в составе сложного эфира (красный атом на рисунке выше), то есть гидроксил отщепляется именно от кислоты.

Химические свойства сложных эфиров

Сложные эфиры поддаются гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде. Эти процессы протекают по разным механизмам: в щелочной среде сложный эфир атакуется гидроксид-анионом и дает анион кислоты, в то время как в кислой среде сначала протонируется молекула эфира (аналогично рисунку выше), а затем атаку производит молекула воды. Существует реакция перегэтерификации, легко протекающая когда маленький и летучий спирт замещают на менее летучий:



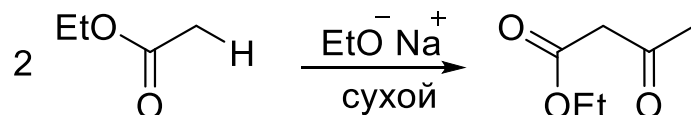
Интересна реакция сложноэфирной конденсации (конденсация Кляйзена). Движущей силой этой реакции является возможность sp^2 -гибридного атома углерода приобрести sp^3 -гибридное состояние, а также возможность для атома кислорода нести на себе отрицательный заряд.



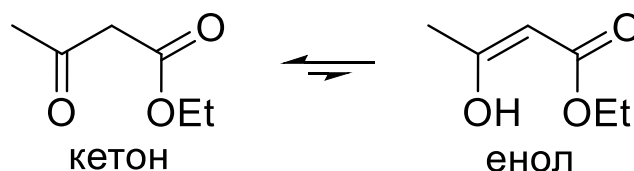
Образующийся ацетоуксусный эфир содержит очень кислый атом водорода — более кислый, чем в ацетальдегиде, поскольку его окружают две электроноакцепторных карбоксильных группы. Поэтому анион этилового спирта атакует продукт реакции; чтобы избежать этого среду подкисляют хлоридом аммония, что повышает выход искомого продукта. Последнее равновесие называется *прототропной* или *кето-енольной таутомерией*, поскольку положение двойной связи, меняясь, определяет к какому классу принадлежит молекула — енолов или кетонов.

Лекция 2 Производные карбоновых кислот. Амиды

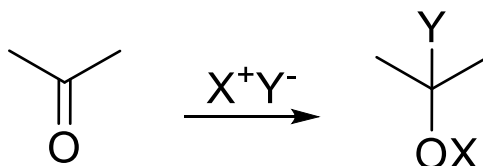
Продолжая начатую в предыдущей лекции темы химических свойств производных карбоновых кислот, основную часть лекции Николай Васильевич посвящает рассмотрению реакционной способности ацетоуксусного эфира. Его получение было подробно описано ранее. Использование именно этокси-аниона в качестве основания обусловлено его большей силой благодаря положительному индуктивному эффекту этильной группы по отношению к атому кислорода в нем.



Благодаря повышенной С–Н кислотности, которая всегда проявляется у sp^3 гибридизованного атома углерода, связанного с электроноакцепторной группой, для ацетоуксусного эфира возможны две таутомерных формы — кетона и енола (соотношение примерно 92:8, соответственно).

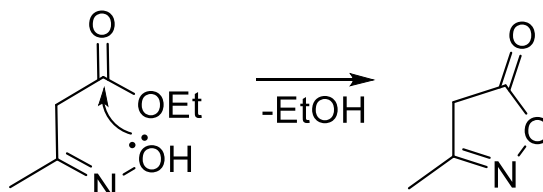


Это приводит к тому, что ему свойственны свойства как карбонильных соединений, так и непредельных спиртов. В общем виде превращение выглядит так:



Вспомним некоторые из них. Реакции нуклеофильного присоединения для карбонильных соединений протекают с:

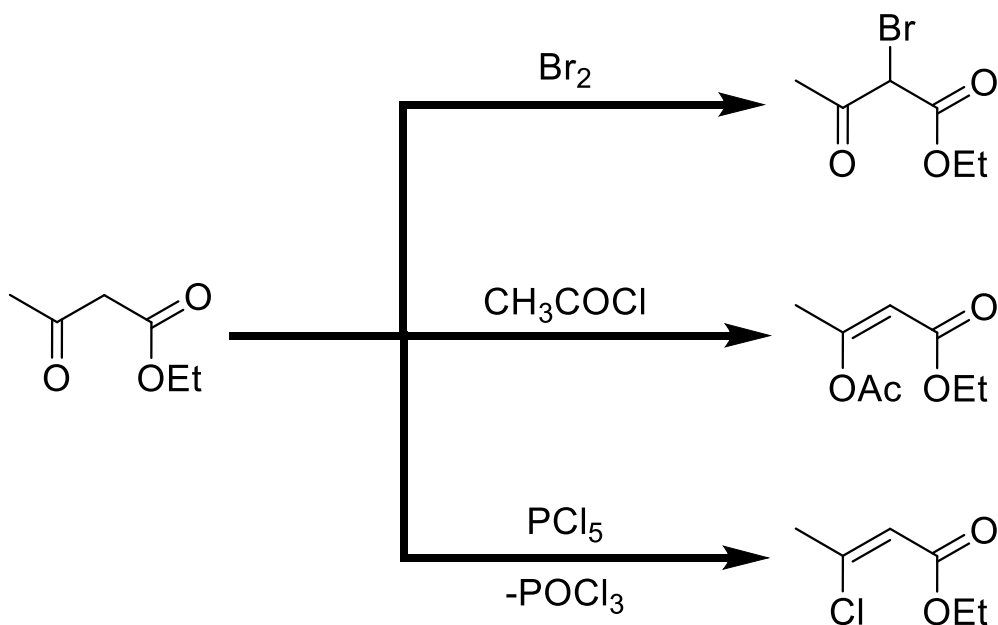
1. HCN/KCN с получением нитрилов (KCN нужен для обеспечения достаточного количества цианид-ионов, так как синильная кислота — слабая)
2. NH_2OH с образованием оксимов, перегруппировывающихся в изоксазолы



3. NH_2NH_2 с образованием гидразонов
4. NH_2NPh и т.д.

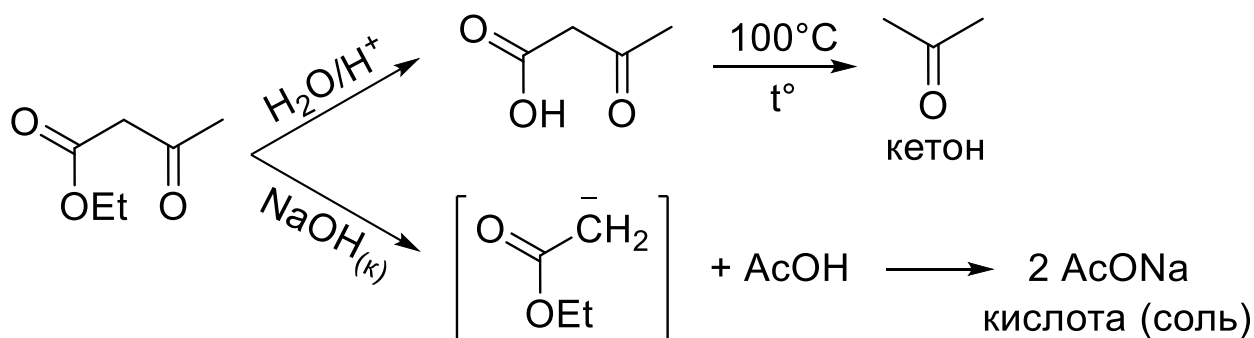
Реакции, характерные как для спиртов так и для ацетоуксусного эфира представлены ниже вместе с реагентами:

1. Na (выделяется водород с образованием соли)
2. Br₂ присоединяется по двойной связи енола настолько быстро, что возможно оттитровать его и определить соотношение енол/кетон-форма
3. Ацетилхлорид ацилирует гидроксогруппу енола
4. PCl₅

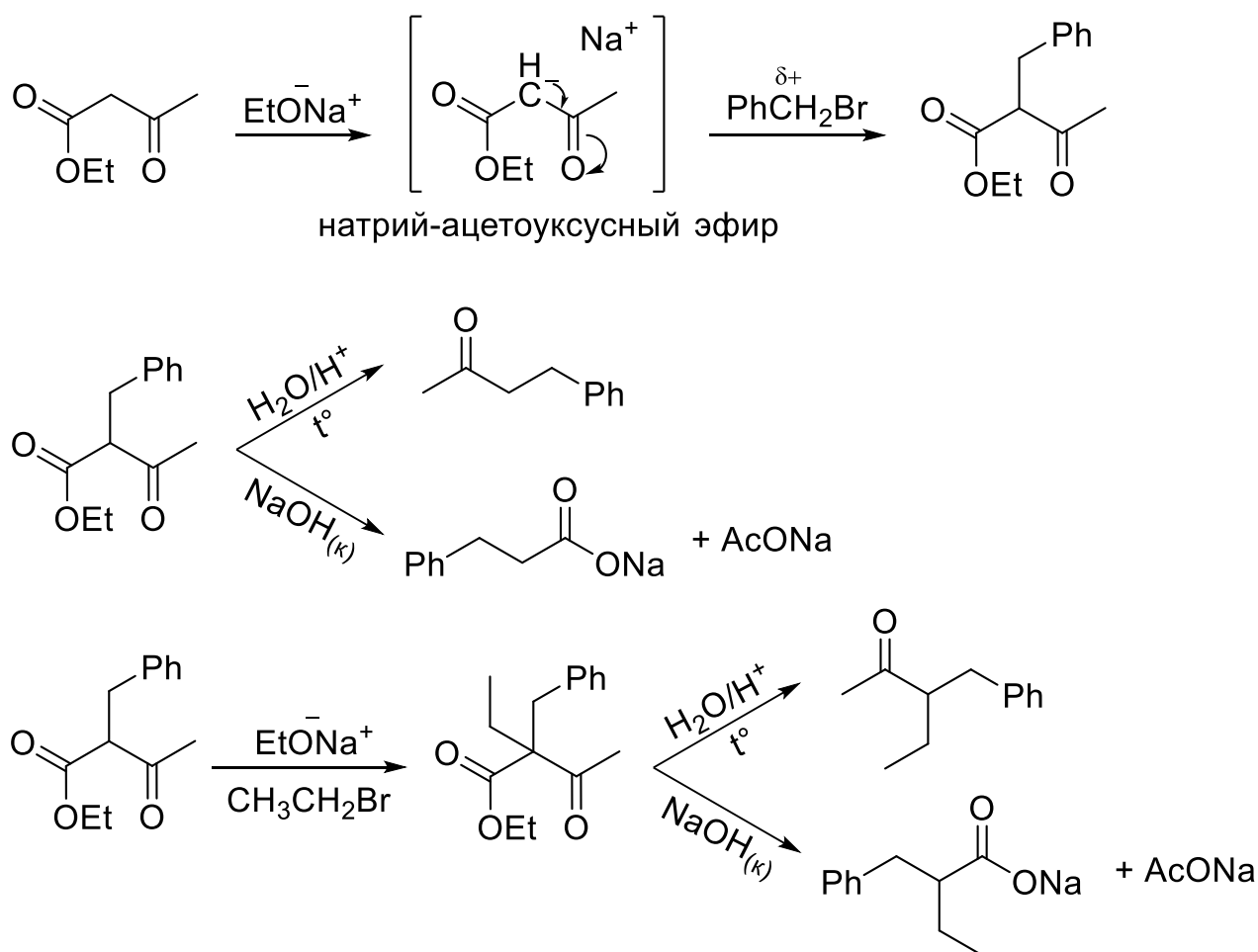


Кислотное-кетонное расщепление ацетоуксусного эфира

В зависимости от условий возможно прохождение двух различных реакций расщепления ацетоуксусного эфира, приводящих в слабокислой среде к образованию диметилкетона, а в среде концентрированной щелочи к уксусной кислоте.



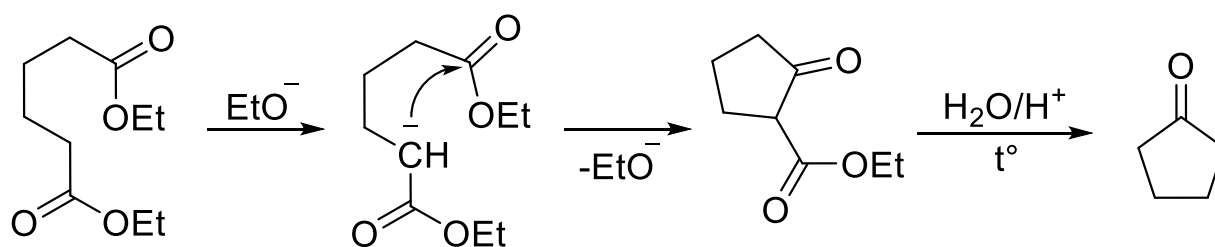
В верхней части рисунка происходит декарбоксилирование, оно протекает относительно легко, поскольку COOH-группа связана с электроноакцепторной карбонильной группой, облегчающей этот процесс. Рассмотрим синтетические возможности этих реакций расщепления.



Как можно видеть, кетонное расщепление ацетоуксусного эфира — замечательный и удобный метод синтеза метилкетонов разнообразной природы. Возможность повторного алкилирования ацетоуксусного эфира и дальнейшего расщепления полученного дважды алкилированного эфира открывает огромные возможности для синтеза как алифатических, так и ароматических кислот и кетонов.

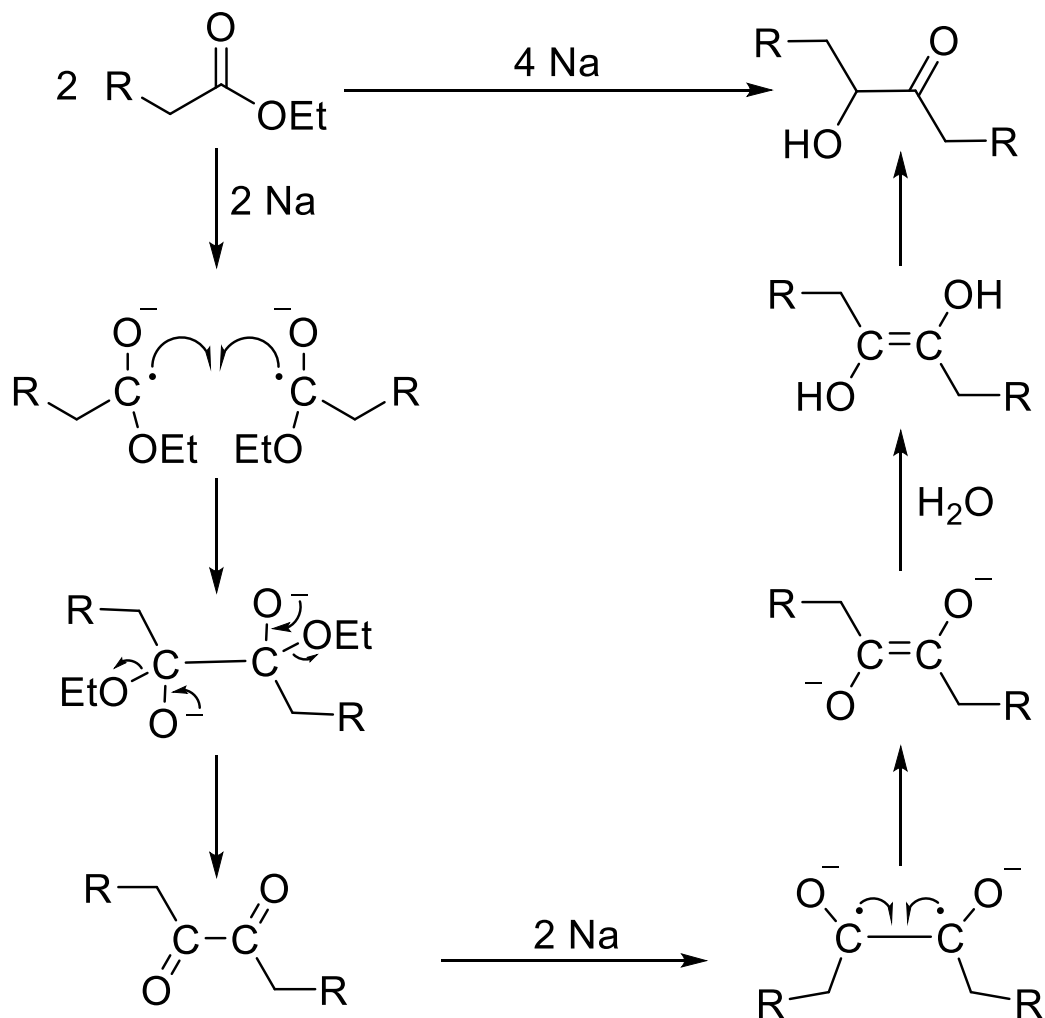
Реакция Дикмана

По своей сути это реакция внутримолекулярной сложноэфирной конденсации (см. лекцию 1) эфиров дикарбоновых кислот и хороший способ получения циклических кетонов с размером цикла 5-6 атомов углерода:



Ацилоиновая конденсация

Эта реакция является ярким примером реакции, протекающей по механизму SET — single electron transfer или *одноэлектронного переноса* (атом натрия, как известно, является донором одного электрона).

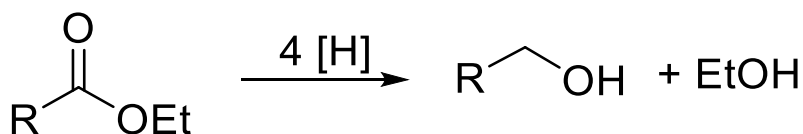


Процесс протекает через образование анион-радикалов, генерируемых при помощи электронов натрия, и изомеризации образующегося в конце ендьола в α -гидроксикетон (при $R=H$ полученное соединение было названо ацилоином, а после и все соединения такого вида стали называть ацилоинами).

Восстановление сложных эфиров

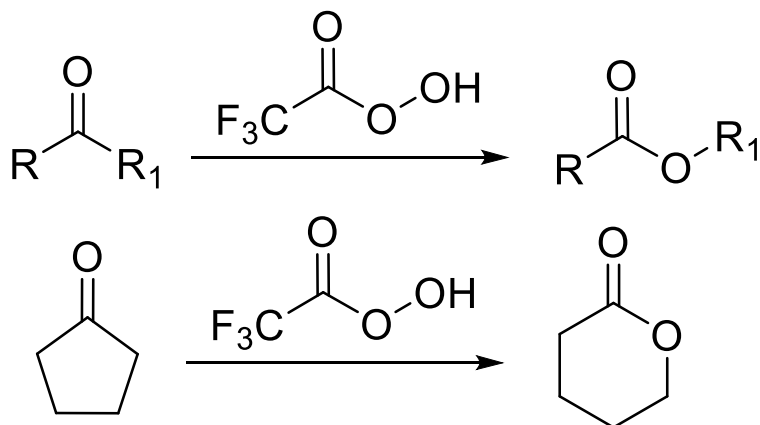
В качестве восстановителя обычно применяют:

1. Водород на никеле H_2/Ni
2. Алюмогидрид лития $LiAlH_4$
3. Натрий в этаноле (реакция Буво-Блана; протекает по механизму SET)



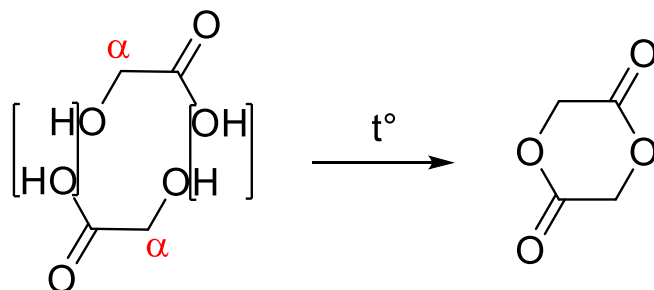
Реакция Байера-Виллигера

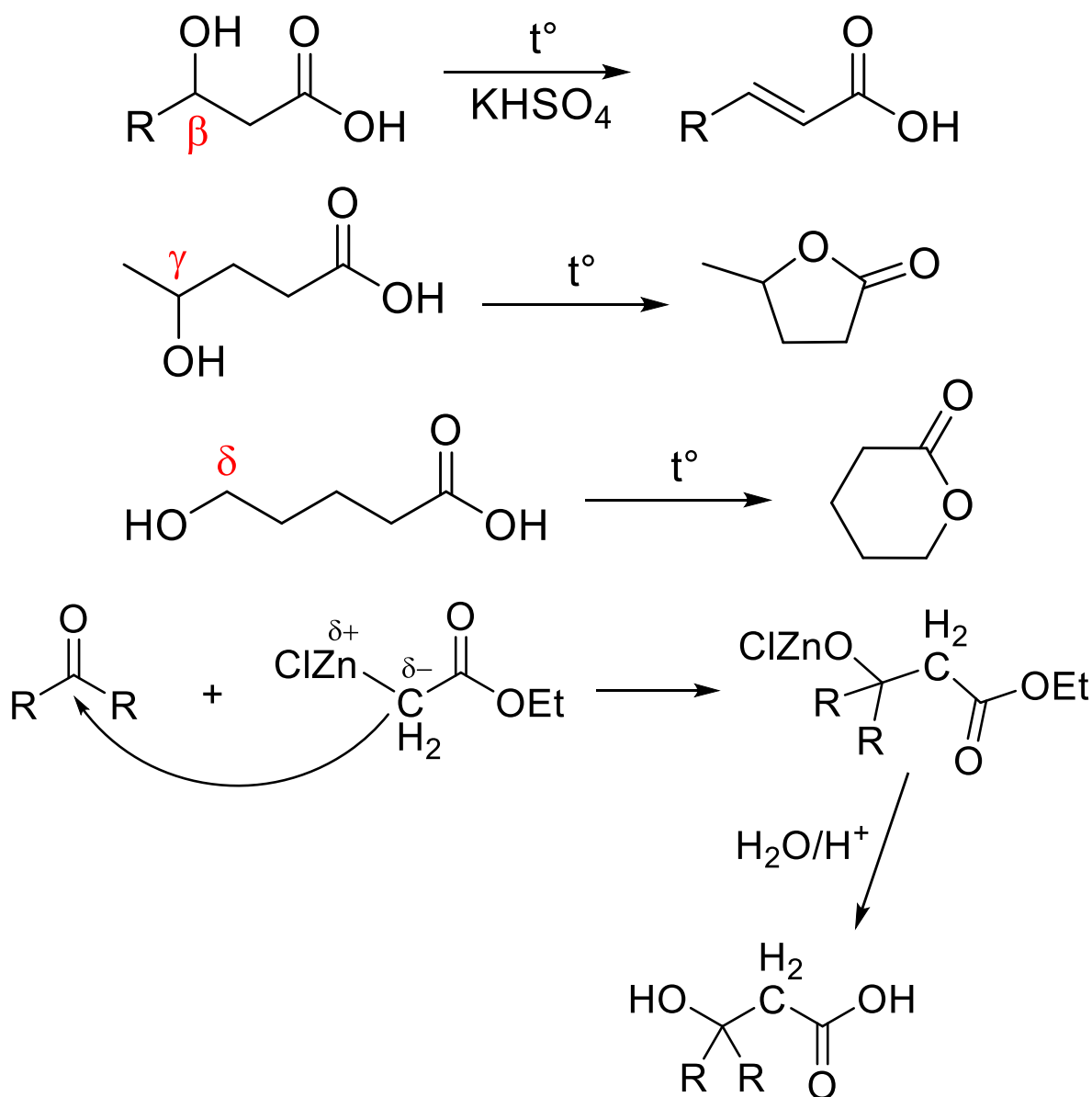
Взаимодействие кетонов с надкислотами с образованием сложных эфиров. Циклические сложные эфиры — *лактоны*, образуются из циклических кетонов.



Реакции гидроксикислот

Гидроксикислоты — карбоновые кислоты, несущие также OH -группу способны при нагревании образовывать циклические сложные эфиры или лактоны. Для α -гидроксикислот процесс протекает межмолекулярно с образованием *лактида*, в то время как γ -и δ -гидроксикислоты успешно образуют пяти- и шестичленные циклы, соответственно.

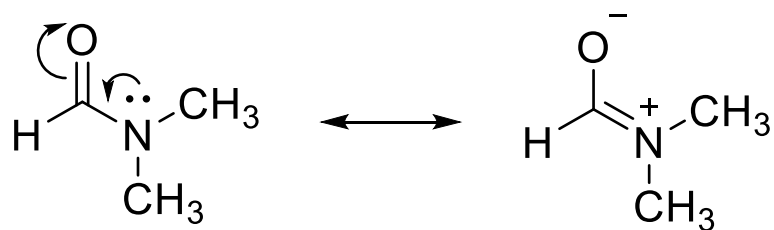




Амиды

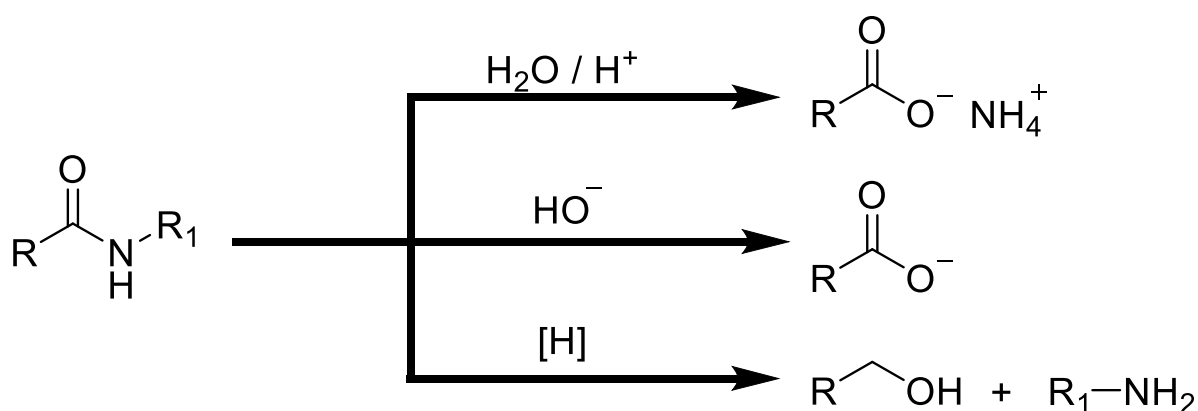
Получение амидов ($RCONH_2$ / $RCONHR^1$ / $RCONR_2^1$) ацилированием аминов было рассмотрено в предыдущей лекции.

На примере диметилформаида Николай Васильевич объясняет, что связь C–N в амидах является очень прочной из-за возможности π - p перекрывания π -орбиталей атома углерода карбонильной группы и p -орбитали атома азота, которая несет на себе неподеленную пару электронов. Эта связь не обладает вращательной свободой обычной одинарной связи, поэтому в спектре 1H -ЯМР диметилформаида наблюдаются три синглета, указывающих на неэквивалентность атомов водорода двух его метильных групп.

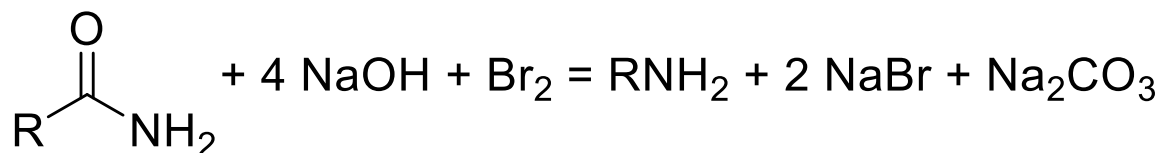


Благодаря повышенной прочности (и, соответственно, меньшей длине) этой связи амиды являются более устойчивыми соединениями, чем все ранее рассмотренные производные карбоновых кислот, что природа «применила» для построения белка, ведь *пептидная связь* это ничто иное как амидная связь.

Химические свойства амидов

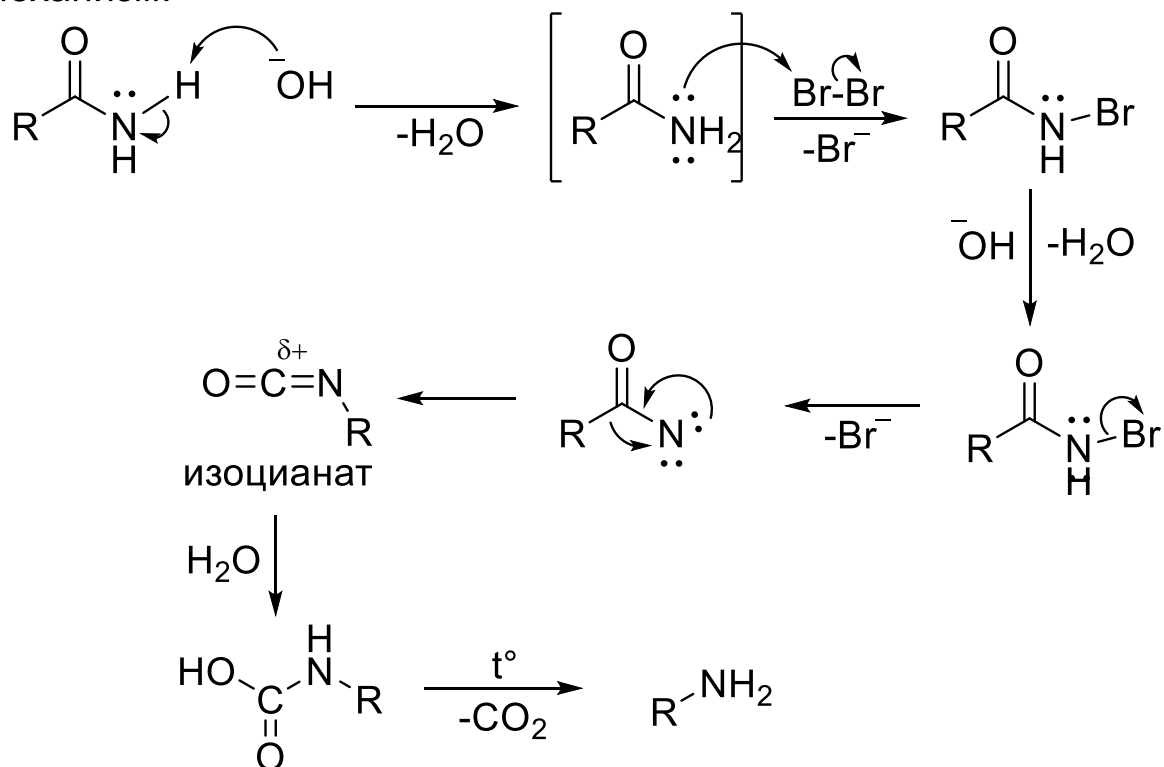


Реакция Гофмана



Реакция Гофмана — отличный способ получения первичных аминов. На последнем этапе реакции происходит декарбоксилирование, поскольку моноамиды угольной кислоты неустойчивы (диамиды, например мочевины, относительно устойчивы).

механизм:

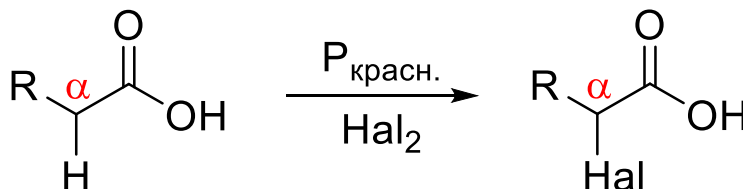


Лекция 3 Производные карбоновых кислот.

Гидроксикислоты

Вспомним основные процессы, протекающие с участием карбоновых кислот, рассмотренные в двух предыдущих лекциях:

1. Протонирование по кислороду карбоксильной группы (например, в реакции этерификации);
2. OH – кислотность, обусловленная высокой полярностью связи кислород – водород;
3. Нуклеофильная атака по карбонильному углероду;
4. Декарбоксилирование (термически индуцированный процесс, легко протекающий при наличии в α -положении к карбоксильной группе электроноакцепторного фрагмента, приводящий к выделению CO_2);
5. Галогенирование в α -положение в присутствии красного фосфора ($\text{Hal}=\text{Cl}, \text{Br}$):



Ранее нами были рассмотрены следующие производные карбоновых кислот:

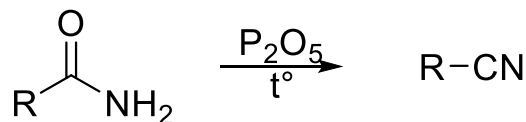
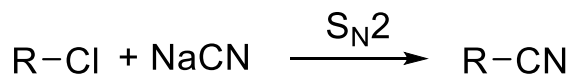
1. Соли RCOONa
2. Хлоангидриды RCOCl
3. Ангидриды, как межмолекулярные $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ так и внутримолекулярные $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ — кетены
4. Сложные эфиры RCOOR_1
5. Амиды RCONH_2
6. Нитрилы RCN

Остановимся на последних более подробно.

Нитрилы

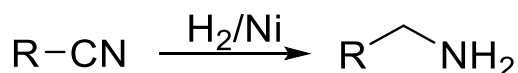
Получение

В первой реакции важно обеспечить протекание реакции именно по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ во избежание образования изонитрила — изомера обычного нитрила, в котором нуклеофильным центром атаки выступил не атом углерода, а атом азота цианид-аниона.



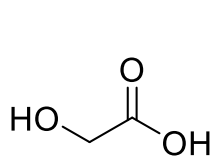
Химические свойства

Будучи производными карбоновых кислот, нитрилы как при кислотном так и при щелочном гидролизе дают кислоту (во втором случае ее соль). Восстановлением нитрилов, например, водородом на палладиевом катализаторе получают первичные амины:

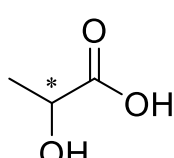


Гидроксикислоты

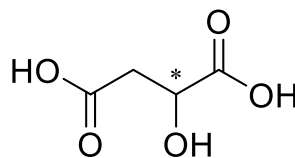
Гидроксикислоты — соединения, проявляющие двойственные свойства, поскольку имеют в своем составе как карбоксильную так и гидроксигруппу (некоторые их свойства рассмотрены в предыдущей лекции). Несколько примеров гидроксикислот, активно принимающих участие в жизнедеятельности организмов, вместе с названиями их солей:



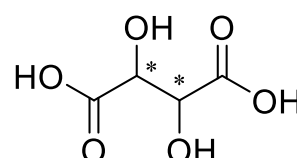
гликолевая
гликолят



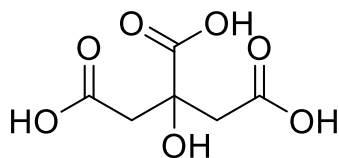
молочная
лактат



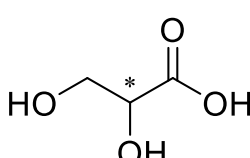
яблочная
малат



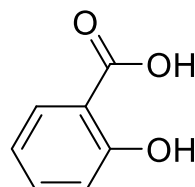
винная
тарtrat



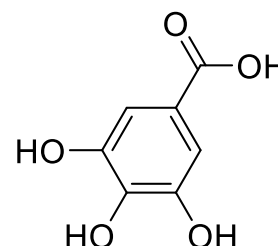
лимонная
цитрат



глицериновая
глицерат



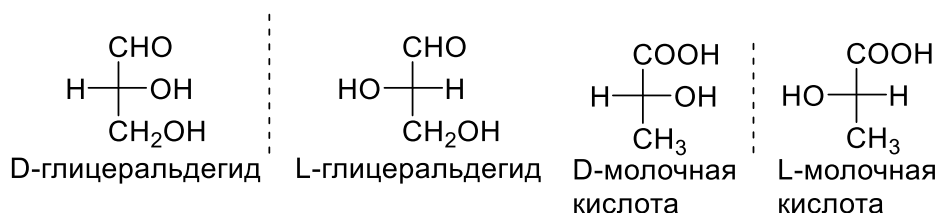
салициловая
салицилат



галловая
галлат

Как можно видеть, многие из них имеют стереоцентры, зачастую даже не один, в связи с чем Фишер предложил D/L номенклатуру на основании глицеринового альдегида, существующего в виде двух энантиомеров. Он произвольно присвоил им

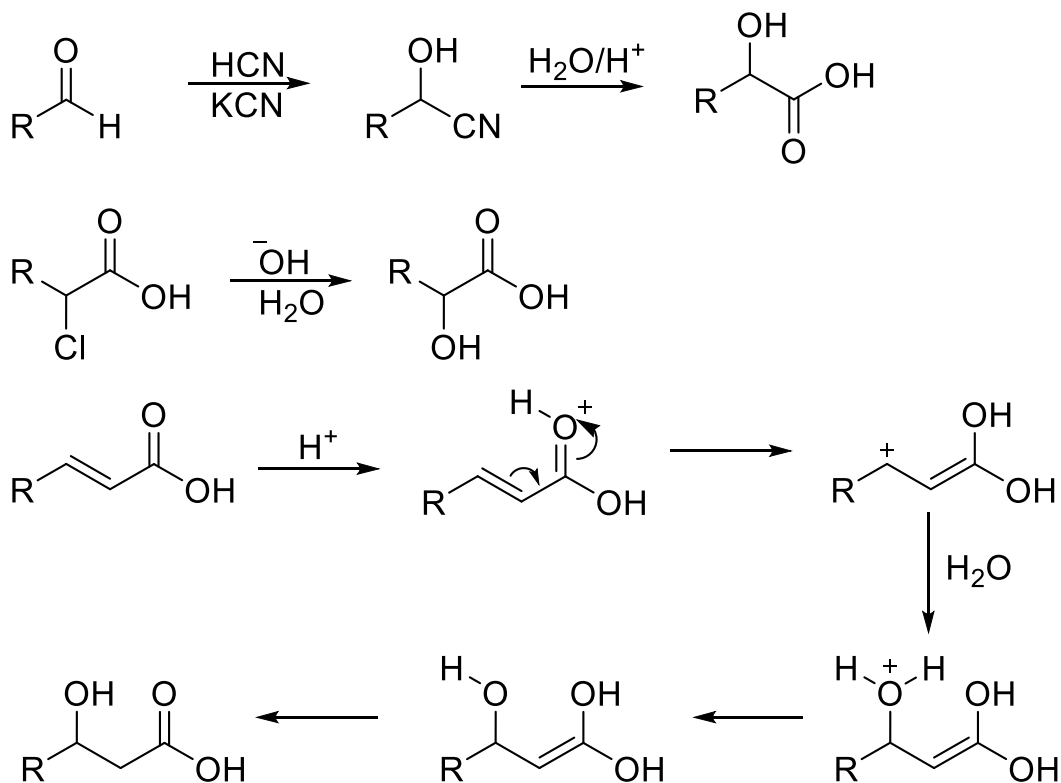
соответствующие названия (см. рисунок ниже), сохранившиеся по аналогии для сахаров и аминокислот, а также, например молочной кислоты.

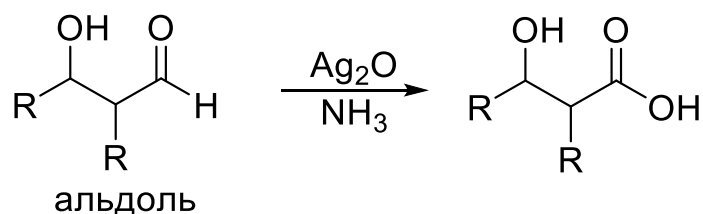
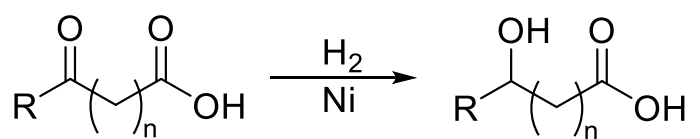


Составим таблицу реакционной способности гидроксильных и карбоксильных остатков, входящих в состав гидроксикислот (+ — реакция идет, - — не идет):

	-COOH	-OH
Na	+	+
NaOH	+	-
NaHCO ₃	+	-
NH ₃	+	-
C ₂ H ₅ OH/H ⁺	+	-
(CH ₃ CO) ₂ O	-	+

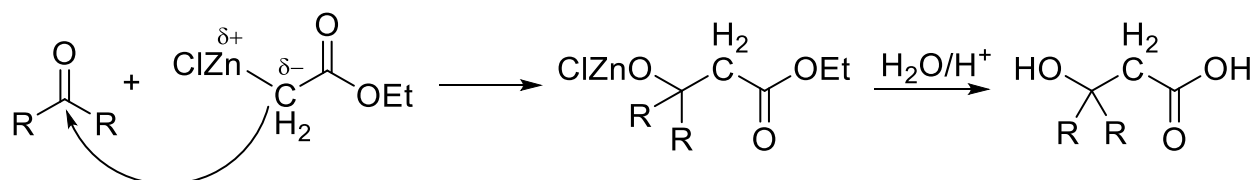
Получение гидроксикислот





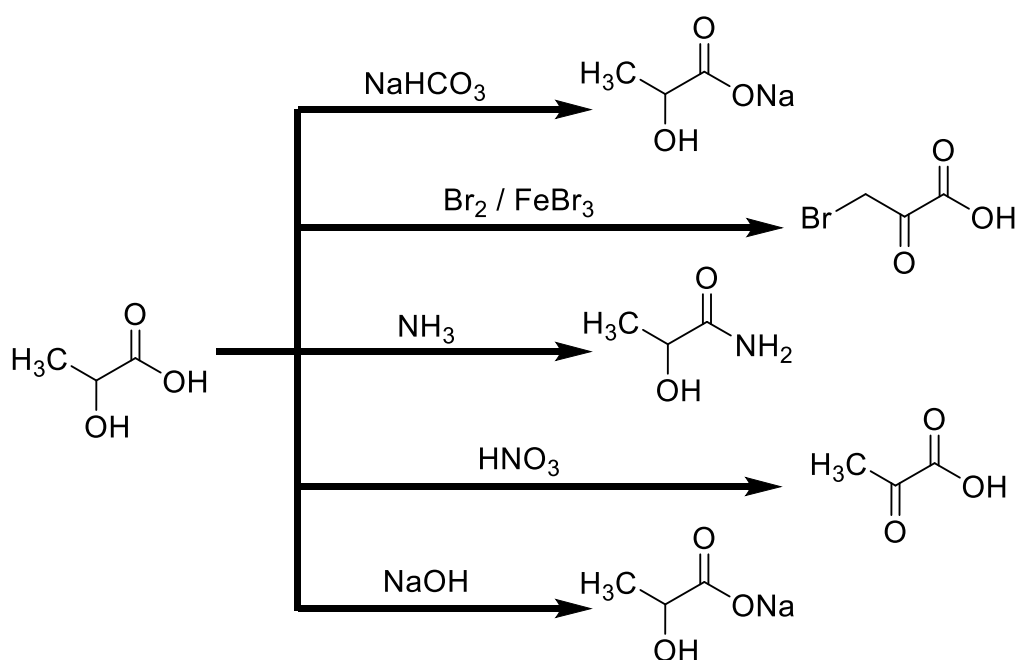
Реакция Реформатского

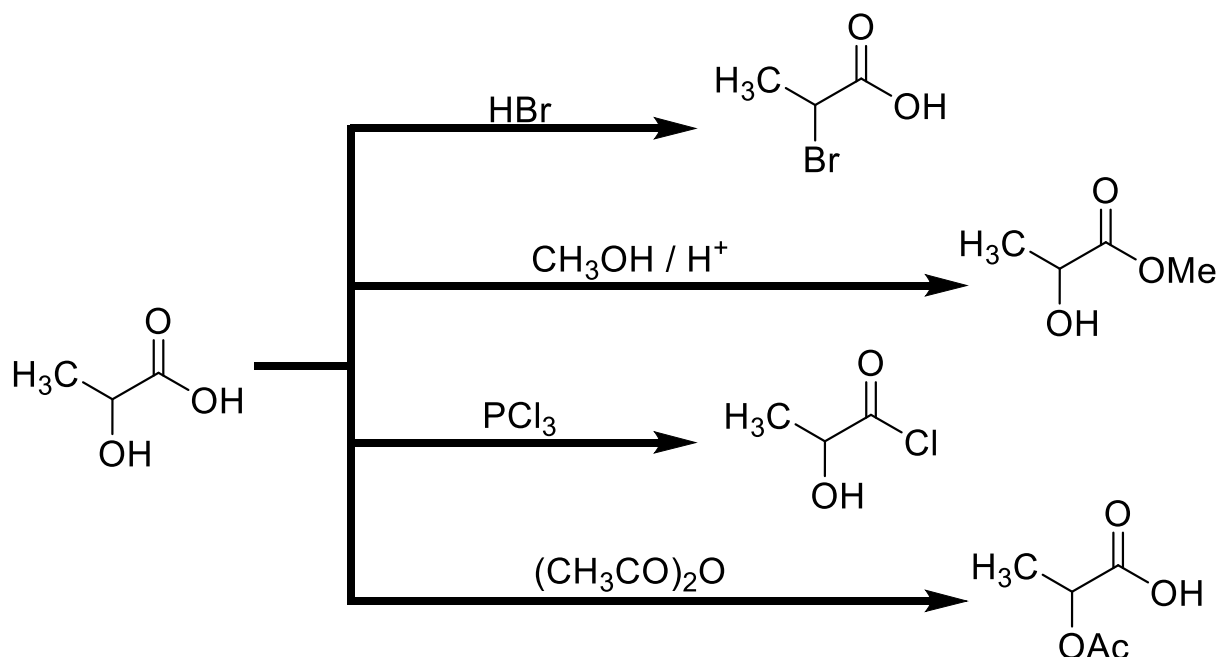
Цинкорганические соединения были открыты раньше, чем магнийорганические. Они являются более реакционноспособными, чем последние, то есть легче возгораются и портятся, поэтому требуют еще большей аккуратности в работе.



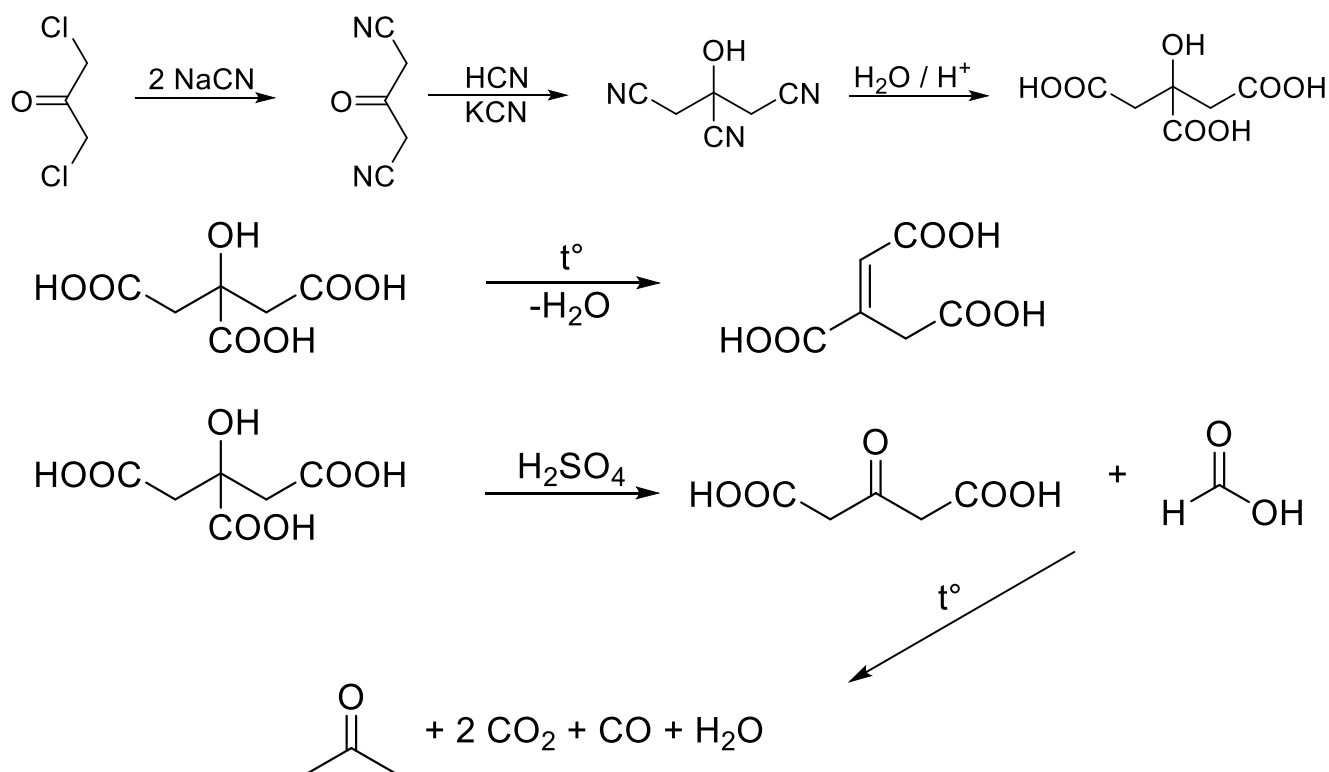
Теперь рассмотрим свойства некоторых кислот более подробно, а именно одноосновной молочной, трехосновной лимонной и ароматической салициловой.

Молочная кислота





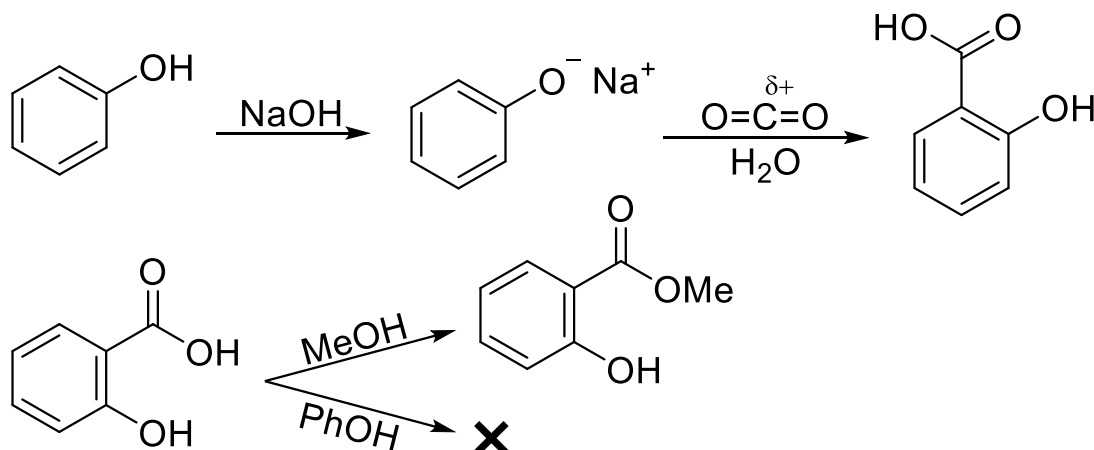
Лимонная кислота



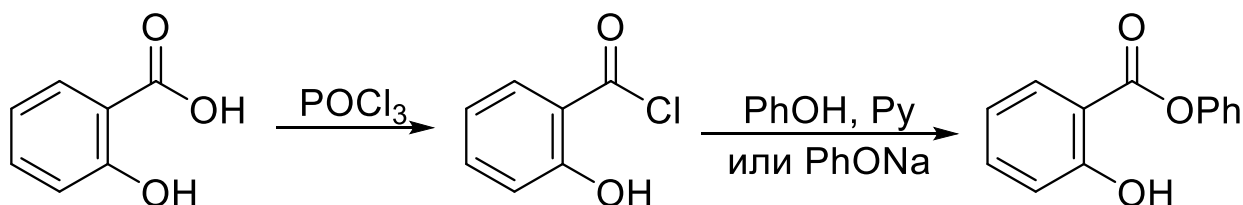
Цитрат натрия используют для консервирования донорской крови: он уводит из раствора ионы кальция, способствующие свертыванию крови, тем самым позволяя ей дольше храниться.

Салициловая кислота

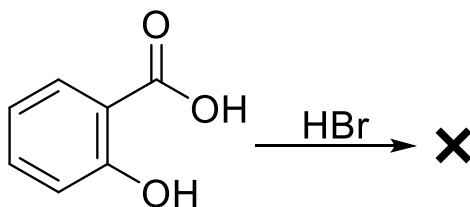
Получение салициловой кислоты из фенолята натрия под давлением углекислого газа — процесс Кольбе.



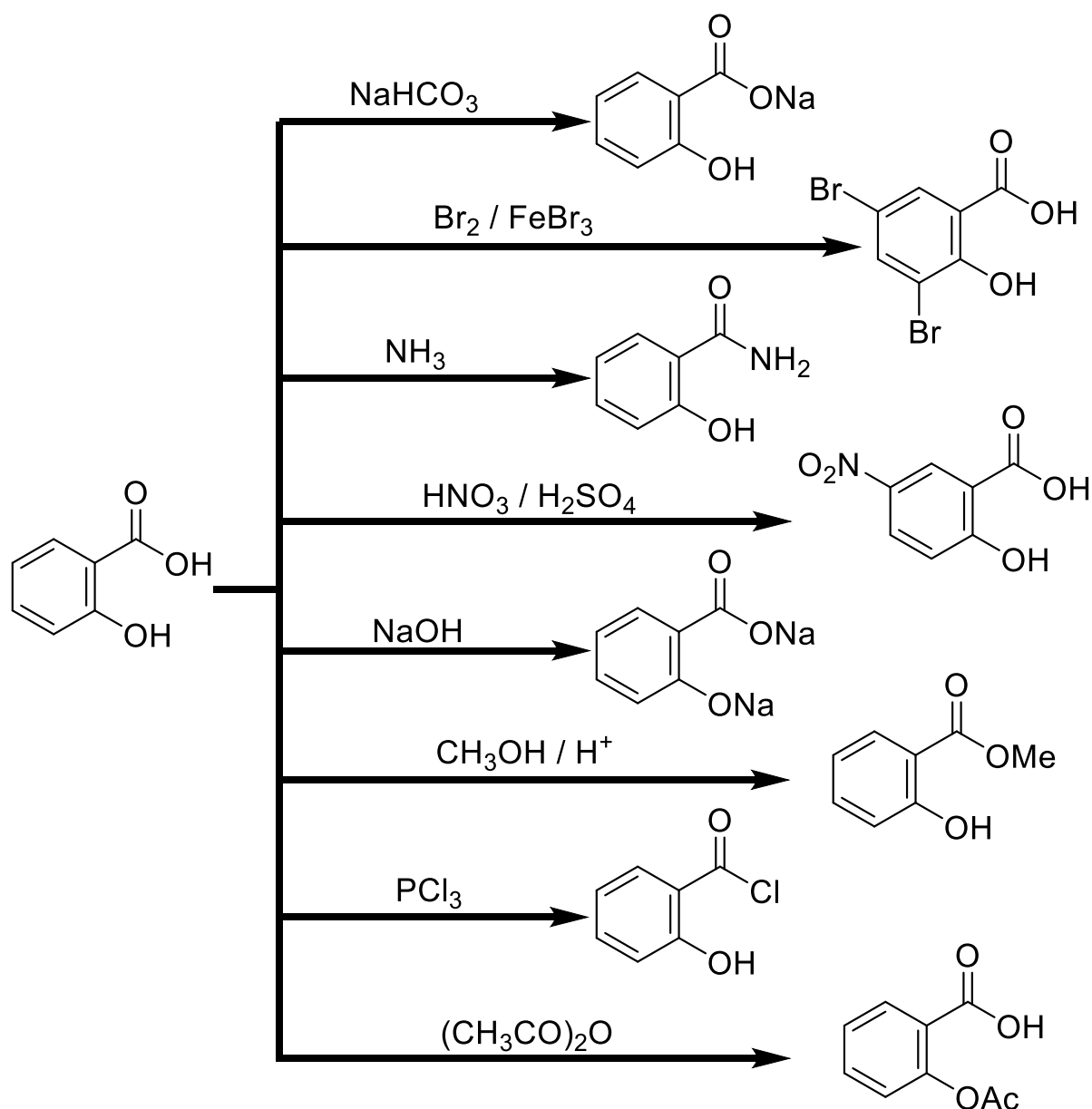
Реакция салициловой кислоты с фенолом с образованием салола (вещества, применяющегося при расстройстве желудочно-кишечного тракта) не протекает напрямую, поскольку нуклеофильности фенола недостаточно для этерификации, так как неподеленная пара электронов кислорода находится в тесном сопряжении с ароматической системой. Получить фениловый эфир салициловой кислоты возможно следующим образом:



По той же причине слабой электрофильности атома кислорода фенола реакция замещения его на галоген, напрмер при действии HBr не протекает:



Еще одно активно применяемое в медицине вещество — пара-аминосалициловая кислота или ПАСК. Ее антимикробное действие основано на ее структурном сходстве с пара-аминобензойной кислотой или ПАБК, которая входит в состав фолиевой кислоты. Будучи ее близким производным, и следовательно, антагонистом, ПАСК нарушает жизнедеятельность бактерии, что приводит к ее гибели.



Оксокислоты

Оксокислоты — соединения, принадлежащие одновременно как классу карбоновых кислот так и карбонильных соединений, будь то альдегиды (глиоксиловая кислота) или кетоны (пировиноградная кислота). На их примере рассмотрим свойства α-оксокислот, после чего перейдем к β-оксокислотам и γ-оксокислотам.

The diagram illustrates the synthesis of two organic acids from different starting materials:

Synthesis of Glyoxylic acid (глиоксиловая кислота):

- Starting material 1:** Trichloroacetic acid (CCl_3COOH) reacts with 2 NaOH and H_2O to form glyoxylic acid.
- Starting material 2:** Dichloroacetic acid (CCl_2COOH) reacts with 3 NaOH to form a trichloroethane-1,1,2-triol intermediate ($\text{CCl}_2(\text{OH})_2\text{COOH}$), which then loses H_2O to form glyoxylic acid.
- Starting material 3:** Ethylene glycol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) is oxidized by HNO_3 to glycolaldehyde (HOCH_2CHO), which is further oxidized by HNO_3 to glycolic acid (HOCH_2COOH). Glycolic acid is then oxidized by HNO_3 to glyoxylic acid.

Synthesis of Pyruvic acid (пировиноградная кислота):

- Starting material 4:** Lactic acid ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$) reacts with H_2O_2 and Fe^{3+} to form pyruvic acid.
- Starting material 5:** Citric acid (a cyclic tricarboxylic acid) is heated (t°) to form malic acid ($\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$), which is then heated (t°) to form pyruvic acid, releasing CO_2 .

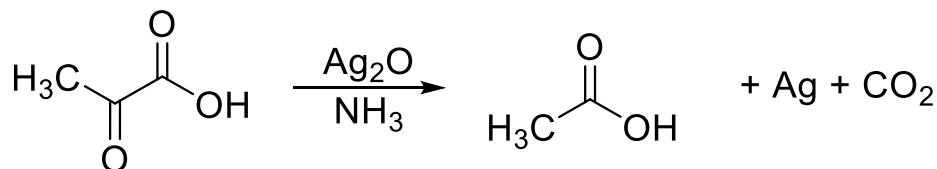
CC(=O)C(=O)O

$\xrightarrow{\text{CH}_3\text{OH} / \text{H}^+}$
CC(=O)C(=O)OC

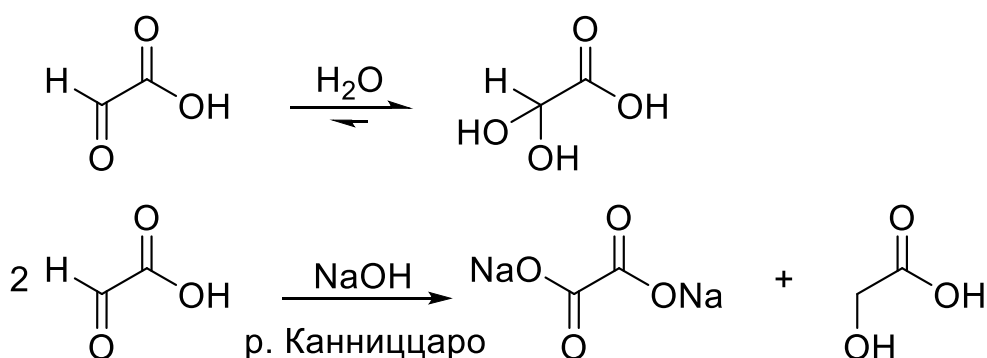
$\xrightarrow{\text{NaHCO}_3}$
CC(=O)C(=O)[O-][Na+]

$\xrightarrow{\text{H}_2\text{NNHPh}}$
CC(=O)C(=O)O

Помимо обычных свойств карбоновых кислот представленных выше пировиноградная кислота обладает удивительным свойством вступать в реакцию серебряного зеркала, хотя в ней отсутствует альдегидная группа:

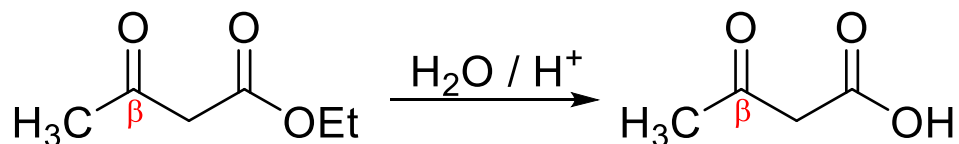


Глиоксиловая кислота также обладает рядом интересных свойств, например в водных растворах она, аналогично формальдегиду, принимает форму геминального диола, так как электроноакцепторная карбоксильная группа повышает его устойчивость.

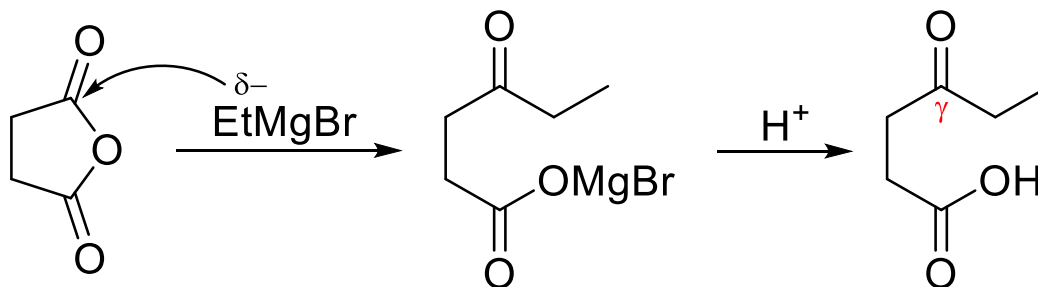


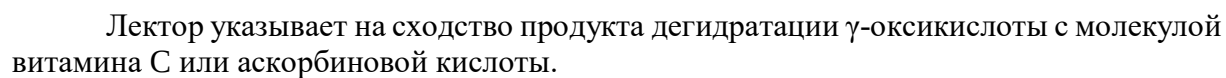
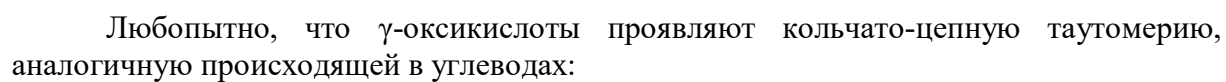
β-оксикислоты

Альдегид-содержащие β-оксикислоты не выделены в чистом виде, поскольку легко претерпевают декарбоксилирование. Из ацетоуксусного эфира аккуратным гидролизом можно получить ацетоуксусную кислоту. У больных диабетом людей ее содержание (или продукта ее метаболизма, ацетона) в организме повышено.



γ-оксикислоты





Лекция 4 Углеводы. Моносахариды

Углеводы — соединения, содержащие одновременно карбонильные фрагменты (альдегидов или кетонов) и, как правило, несколько вицинальных (расположенных у соседних атомов углерода) гидроксильных групп. Значительный вклад в развитие химии углеводов в свое время внес Герман Эмиль Фишер (1852 – 1919), получивший в том числе за эти достижения Нобелевскую премию по химии в 1902 году.

Биологические функции углеводов (примеры):

1. Компоненты питания (глюкоза)
2. Резервные полисахариды (крахмал у растений, гликоген у животных)
3. Опорные вещества (целлюлоза, хитин)
4. Компоненты различных тканей (хрящи, сухожилия, суставные жидкости, например, гиалауроновая кислота)
5. Распознавание клеток (сигнальные функции, группы крови)

Ввиду большого количества стереоцентров в молекулах сахаров (около четырех чаще всего) синтез углеводов — весьма непростое занятие. Однако, природа «умнее нас» и при помощи ферментов с легкостью создает эти удивительные молекулы при помощи процесса фотосинтеза. В ходе метаболизма этот процесс обращается, и происходит выделение энергии.



Углеводы по количеству составляющих их частей можно разделить на три класса:

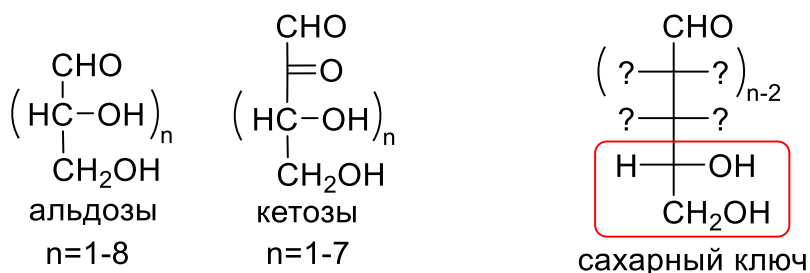
1. Моносахариды — глюкоза или виноградный сахар, фруктоза, рибоза, манноза, альтроза, галактоза и др.
2. Олигосахариды (в том числе и ди- и трисахариды) — сахароза, лактоза, мальтоза, мальтотриоза и др.
3. Полисахариды — крахмал, целлюлоза (вискоза является химически модифицированным полисахаридом)

Стереохимия сахаров

Все природные сахара являются представителями D-ряда. Это значит, что в их проекции Фишера у предпоследнего атома углерода (второго снизу) гидроксил смотрит вправо. Это, так называемый, *сахарный ключ* (то, что выше предпоследнего атома углерода не влияет на принадлежность к D- или L-ряду). Его происхождение Николай Васильевич рассказывал на предыдущей лекции. Стоит отметить, что распространенные D-/L- и R-/S- номенклатуры могут не совпадать между собой и являются абстрактными

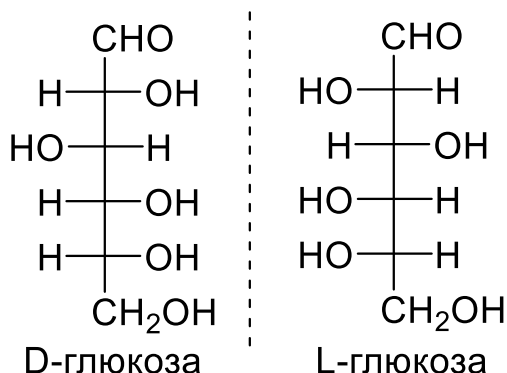
человеческими ярлыками, в то время как +/- — изомерия — это реальное, экспериментально обнаруженное физико-химическое явление изменение угла поляризации (по направлению часовой стрелки и против него, соответственно) плоскополяризованного света при его прохождении через раствор, содержащий оптически активное вещество.

Каждый стереоцентр может быть в двух состояниях, поэтому общее количество изомеров сахаров дается формулой $N = 2^n$, где n — число асимметрических атомов в молекуле.



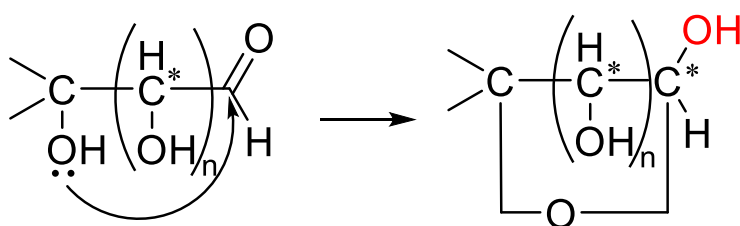
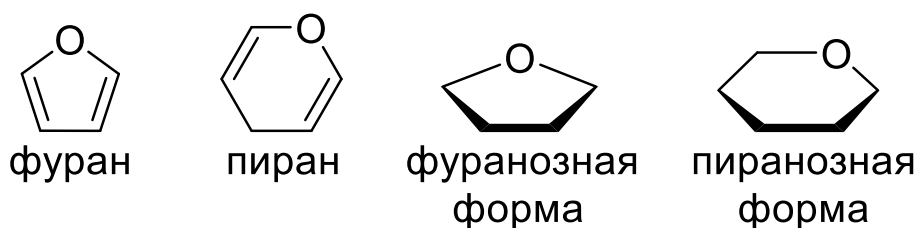
Ниже изображено, так называемое, генетическое дерево сахаров. Начиная от D-глицеральдегида, добавление одного нового стереоцентра сверху цепи получаем две различных альдотетрозы, относящихся к D-ряду. Каждая из них аналогично дает две альдопентозы, затем из них также четыре альдопентозы, затем восемь альдогексоз, все также относящихся к D-ряду, и так далее.

Альдотриоза	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-глицероза (глицераль) (D-глицеро-триоза)							
Альдотетрозы	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-эритроза (D-эритро-тетроза)				$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-треоза (D-трео-тетроза)			
Альдопентозы	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-рибоза (D-рибо-пентоза)		$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-арабиноза (D-арабино-пентоза)		$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-ксилоза (D-ксило-пентоза)		$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-ликсоза (D-ликсо-пентоза)	
Альдогексозы	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-аллоза (D-алло-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-альтроза (D-альтро-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-глюкоза (D-глюко-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-манноза (D-манно-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-гулоза (D-гуло-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-идоза (D-идо-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-галактоза (D-галакто-гексоза)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ D-талоза (D-тало-гексоза)



Внимание! Не допустите ошибку — D-глюкоза (природная) и L-глюкоза (в природе почти не встречается) являются полными оптическими антиподами, то есть все их стереоцентры имеют противоположные конфигурации, а не только сахарный ключ. Аналогичная ситуация и со всеми остальными сахарами.

Как известно, сахара способны существовать как в цепной так и в циклической форме — пиранозной или фуранозной (по названиям веществ аналогичного строения). Пяти- или шестичленный циклический полуацеталь образуется при внутримолекулярной нуклеофильной атаке карбонильного центра сахара. Образующийся новый стереоцентр содержит **гликозидный гидроксил**, обладающий специфическими химическими свойствами (см. раздел Химические свойства).

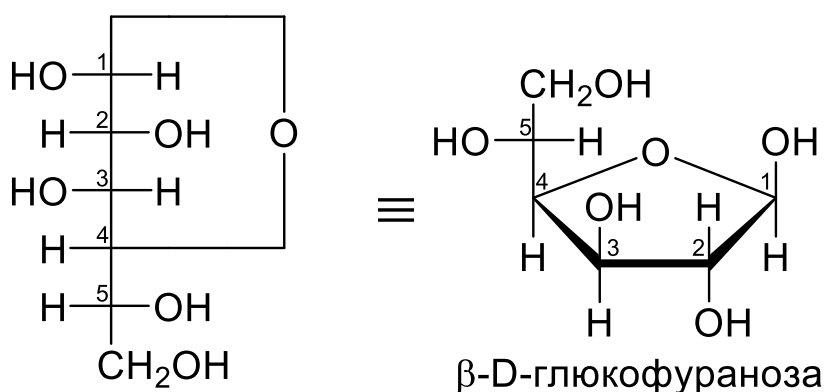
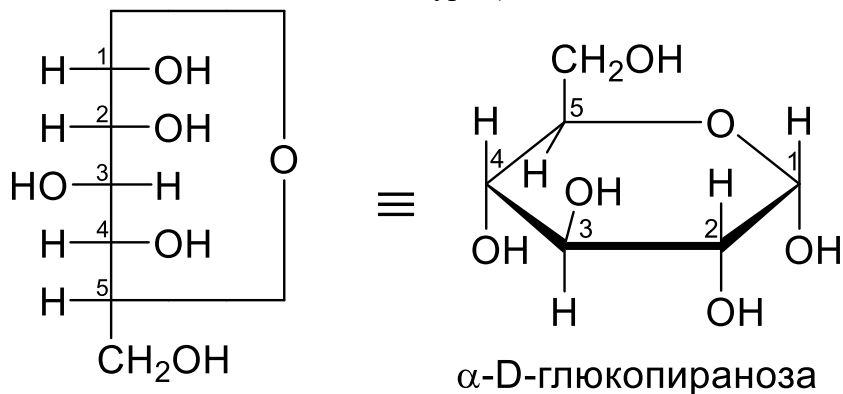


Принято изображать циклические молекулы сахаров плоскими (хотя, конечно они таковыми не являются) перпендикулярно поверхности бумаги так, чтобы кислород находился справа вверху для пиранозной формы и позади для фуранозной (см. изображение ниже). Такие изображения называются проекциями Хеуорса (Haworth).

Несколько подсказок для правильного построения проекций Хеуорса:

1. Необходимо помнить, что количество перестановок групп в проекции Фишера должно быть четным для сохранения конфигурации.

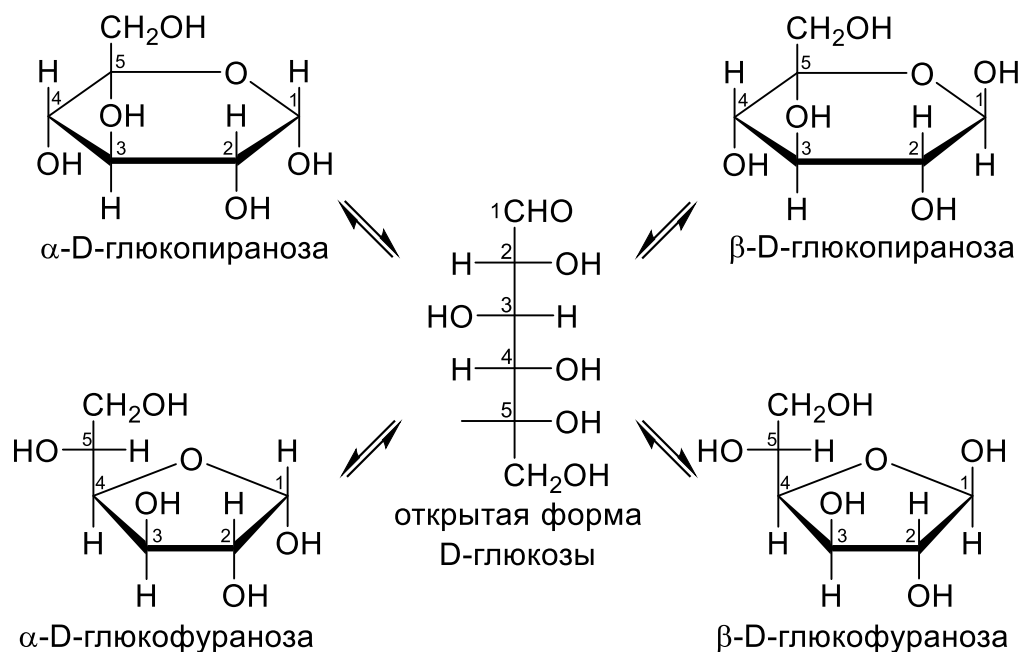
2. Для α -сахаров гликозидный гидроксил лежит ниже плоскости цикла, а для β -сахаров — выше.
3. Для всех D-сахаров первый атом углерода, не входящий в цикл всегда смотрит вверх.
4. Stereoхимия атома углерода, не входящего в цикл не меняется, и ее необходимо правильно перенести в проекцию (здесь тоже помогут правила Фишера или умение пользоваться R-/S- номенклатурой).



Интересный факт: Самый частовстречающийся сахар в природе — глюкоза. Но почему?

Ответ: Термодинамически наиболее устойчивы производные циклогексана, с наибольшим количеством больших заместителей в экваториальных положениях. Поэтому β -аномер глюкозы — наиболее термостабильный из всех моносахаридов.

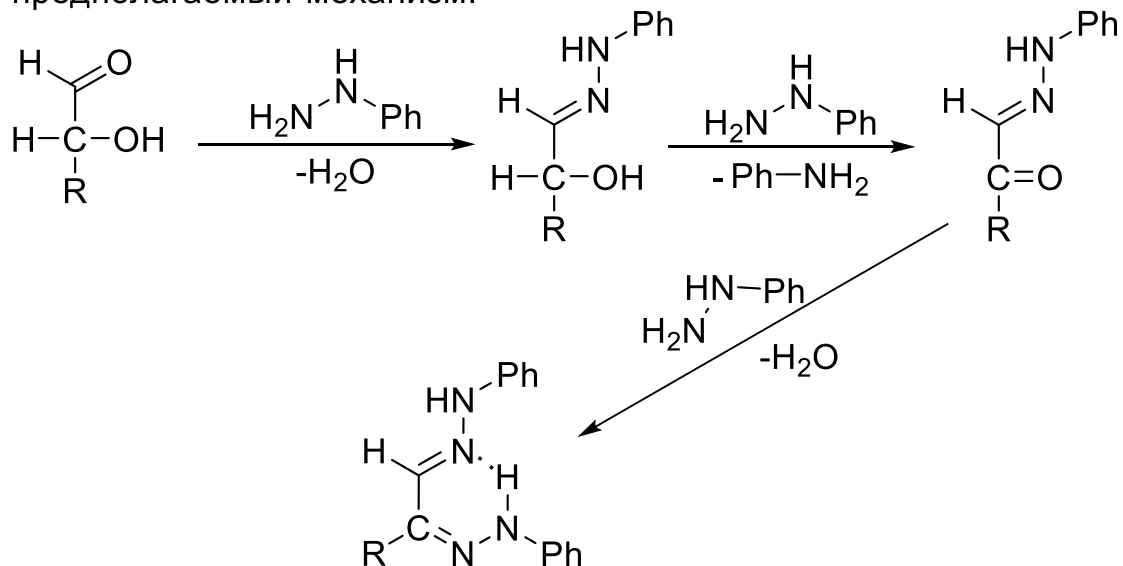
Однако, существует другой термодинамический эффект — аномерный или «эффект заячьих ушей», повышающий устойчивость именно α -пиранозных форм за счет отталкивания неподеленных электронных пар атомов кислорода: в кольце и гликозидного. Какой из эффектов перевесит, определяется индивидуально для различных сахаров. Например, D-глюкоза существует в основном в β -форме (~ 68%), остальное — α -пиранозная форма. Фуранозная присутствует лишь в следовых количествах как и ациклическая.



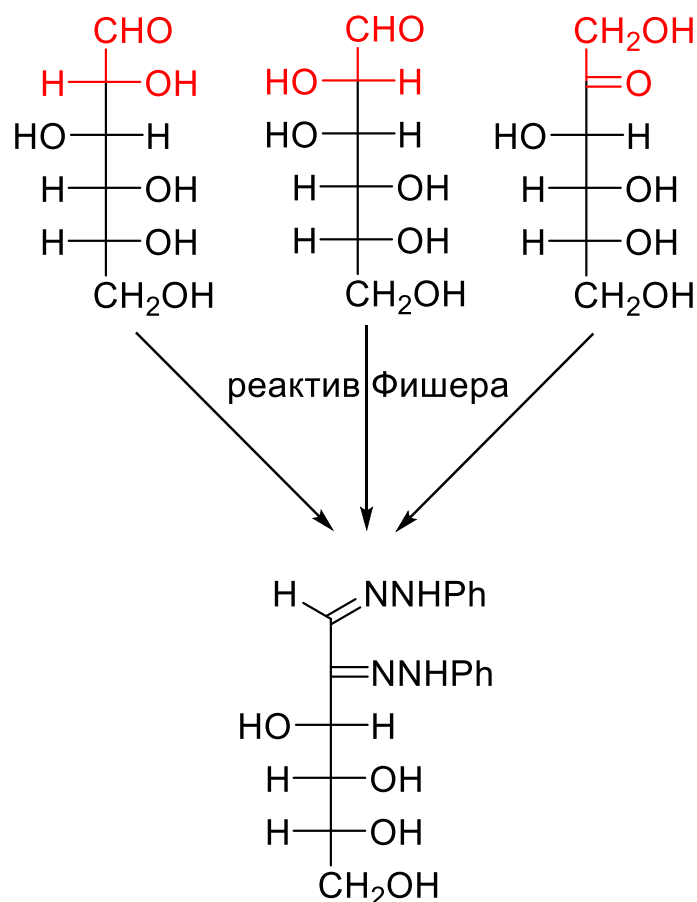
Химические свойства моносахаридов

Образование озазонов

предполагаемый механизм:



Фишер обратил внимание на взаимодействие углеводов с фенилгидразином (реактивом Фишера) и с его помощью установил структуры различных моносахаридов (см. ниже пример). В ходе реакции образовывалось желтое малорастворимое в воде кристаллическое соединение, названное *озазоном*. До сих пор нет однозначно принятого механизма его образования.

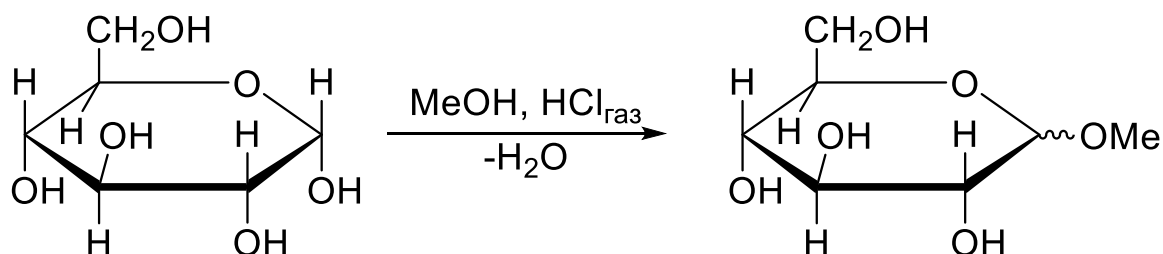


Как можно видеть, в пиранозной молекуле сахара присутствует три класса химически не эквивалентных гидроксильных групп:

1. Гликозидная группа, наиболее активная;
2. Первичная на конце бывшей ациклической молекулы (пространственно доступная);
3. Остальные, практически идентичные по химическим свойствам.

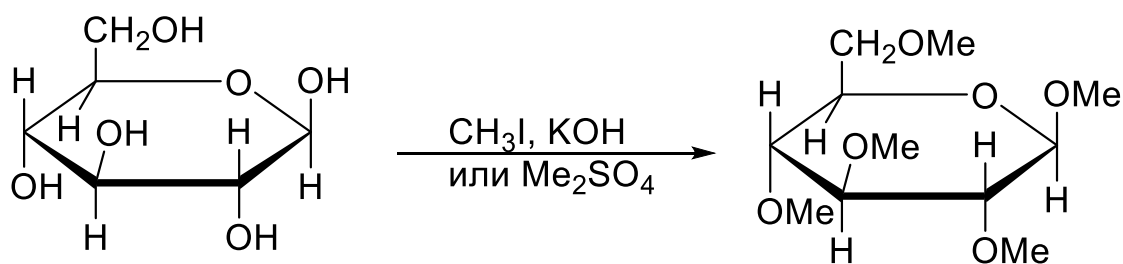
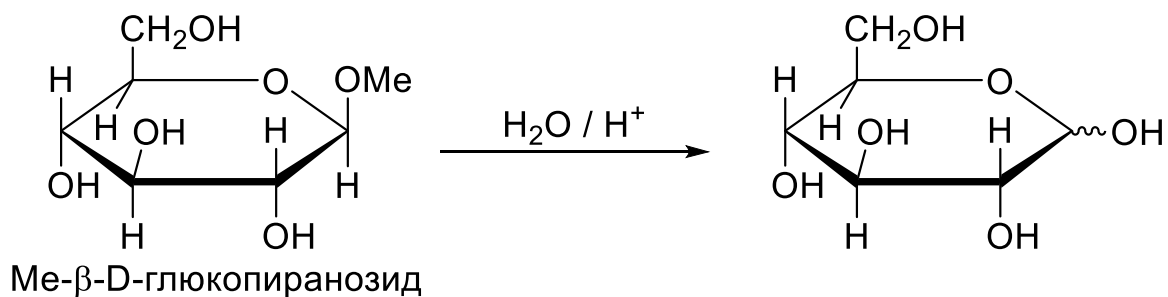
Рассмотрим способы их избирательной модификации.

Гликозидный гидроксил

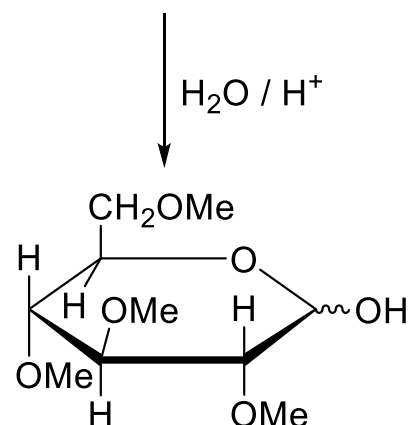


Почти всегда при участии этой гидроксильной группы происходит образование как α -, так и β -форм, поскольку эти процессы протекают через механизм S_N1 , так как

образованию карбокатиона у первого атома углерода способствует неподеленная электронная пара соединенного кислорода, стабилизирующая его.

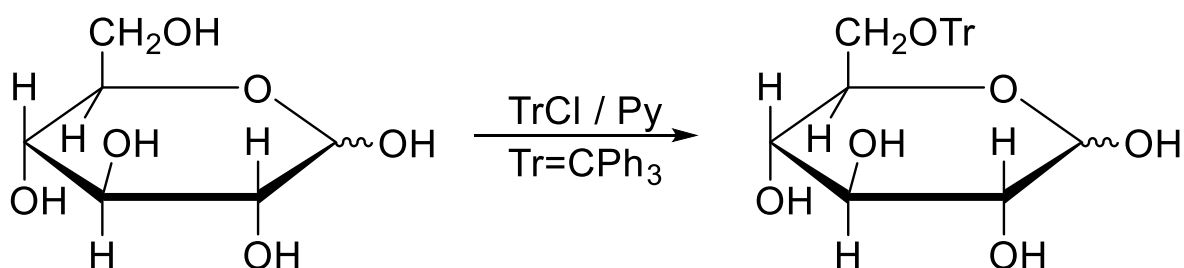


Me-2,3,4,6-тетра-O-Me-D-глюкопираноза



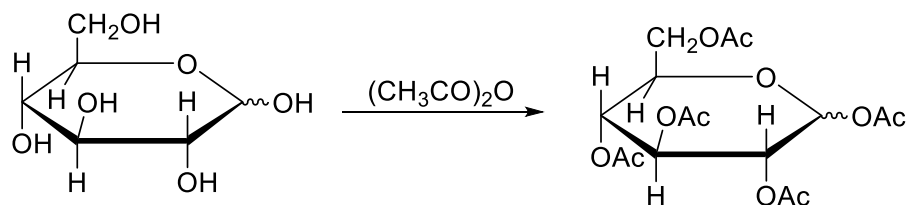
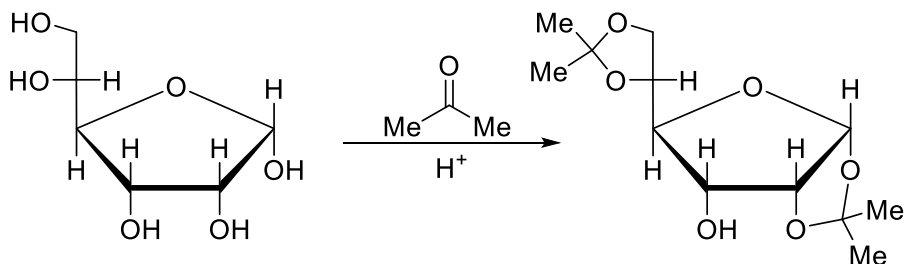
Первичный гидроксил

Избирательность достигается использованием пространственно затрудненных реагентов, например, тритилхлорида:



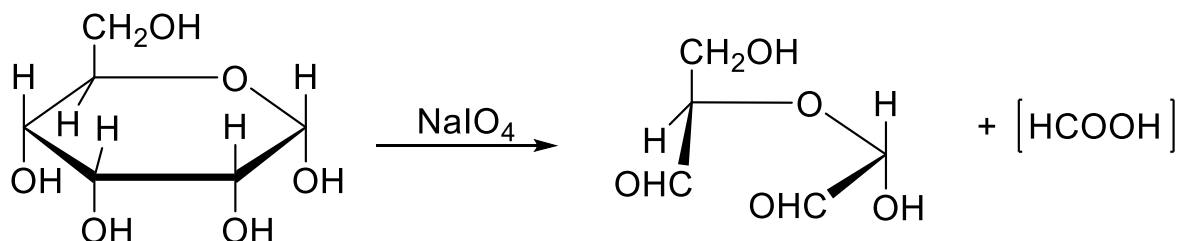
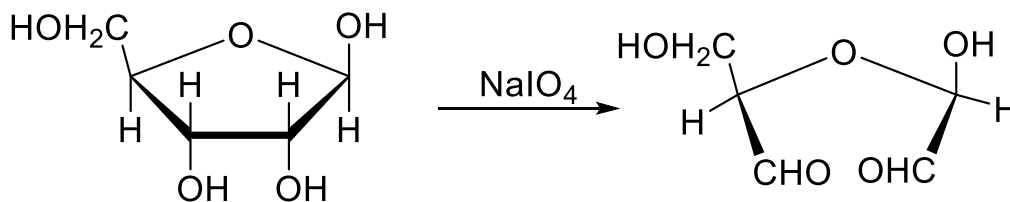
Остальные гидроксилы

Для некоторых целей бывает необходимо ввести защиту для гидроксильных групп, например из ацетона или этиленгликоля, но очевидно, что теоретически возможны несколько путей образования таких циклических эфиров. Однако на практике оказывается, что кеталь между гидроксилами 1,2 образуется значительно быстрее, чем между гидроксилами 2,3, все по той же причине — повышенной стабильности карбокатиона у первого атома.

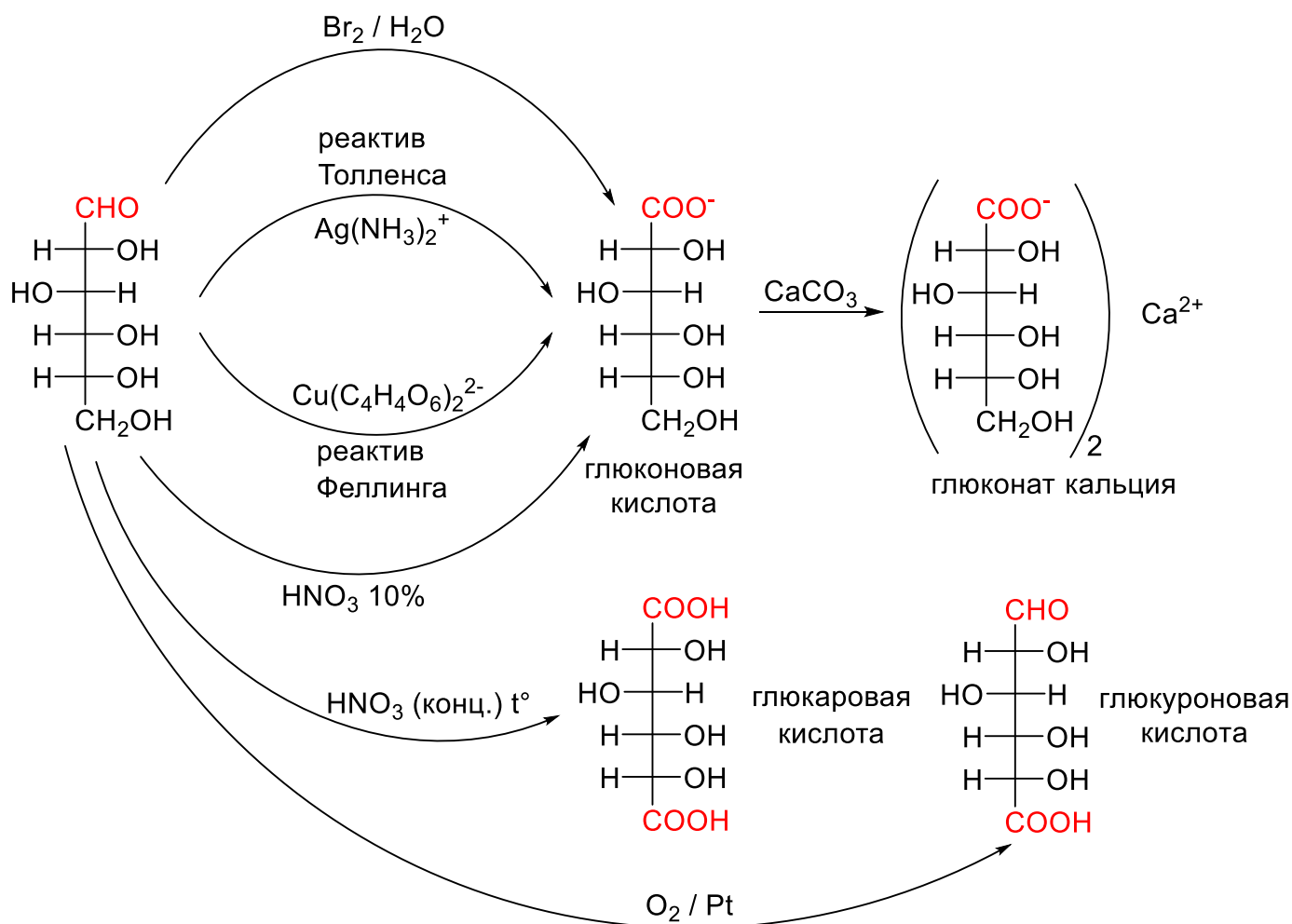


1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-D-глюкопираноза
 (пентаацетилглюкоза)

Окисление

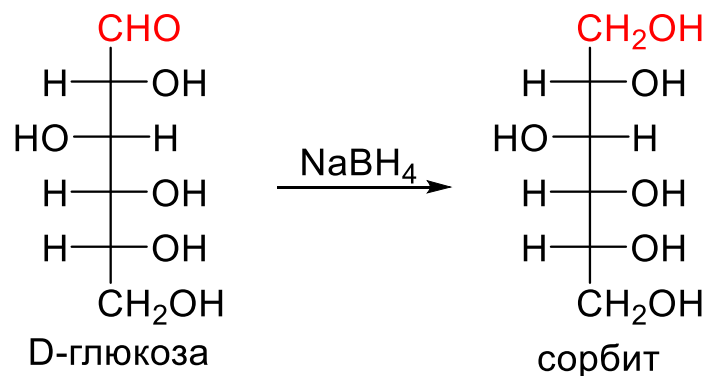


В присутствии такого сильного окислителя как периодат-анион, муравьиная кислота превращается в углекислый газ и воду.



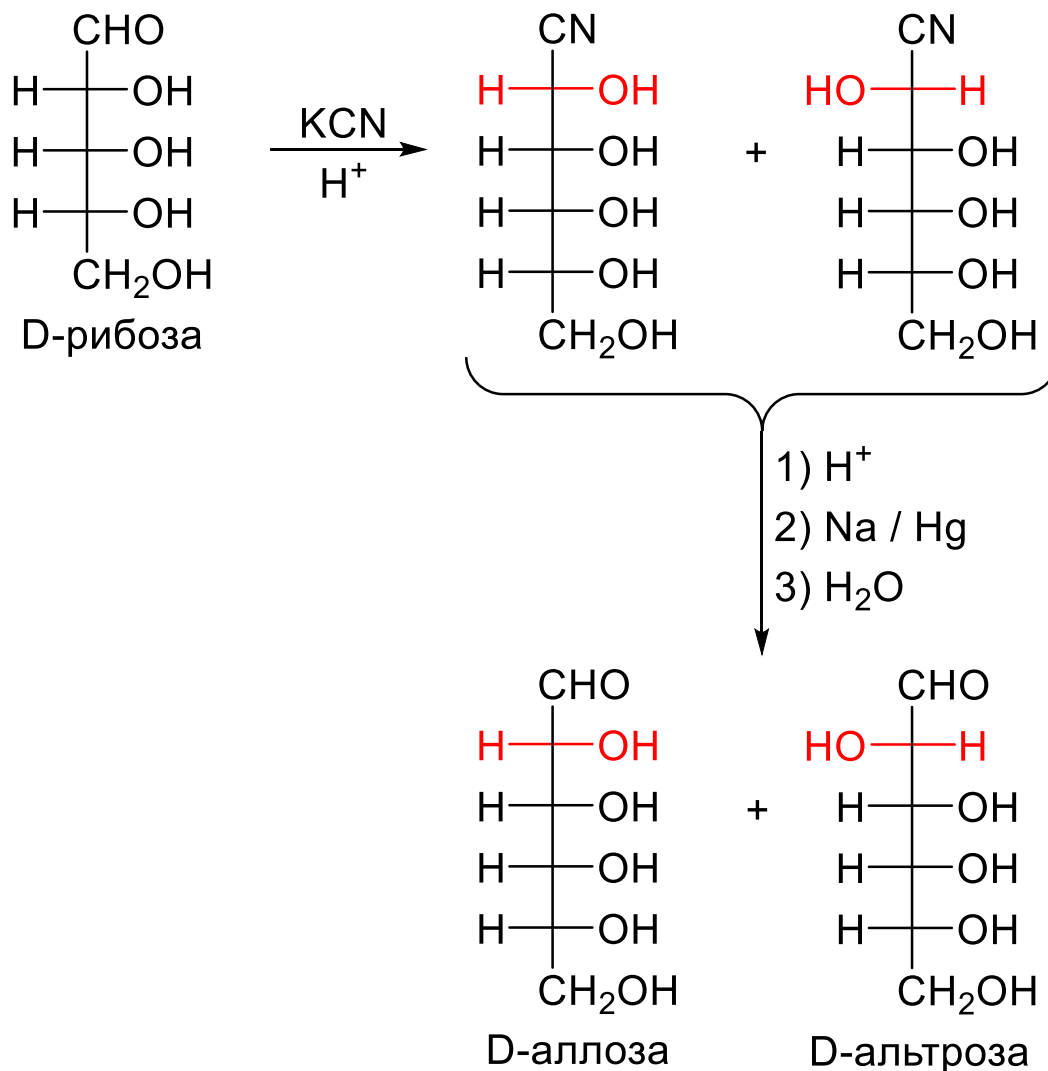
Восстановление

Альдозы и кетозы восстанавливают как правило боргидридом натрия или его производными, в то время как не каждая молекула сможет пережить в стрелу, например, с алюмогидридом лития. Кетозы при этом приобретают новый стереоактивный центр на месте бывшего карбонильного атома углерода.



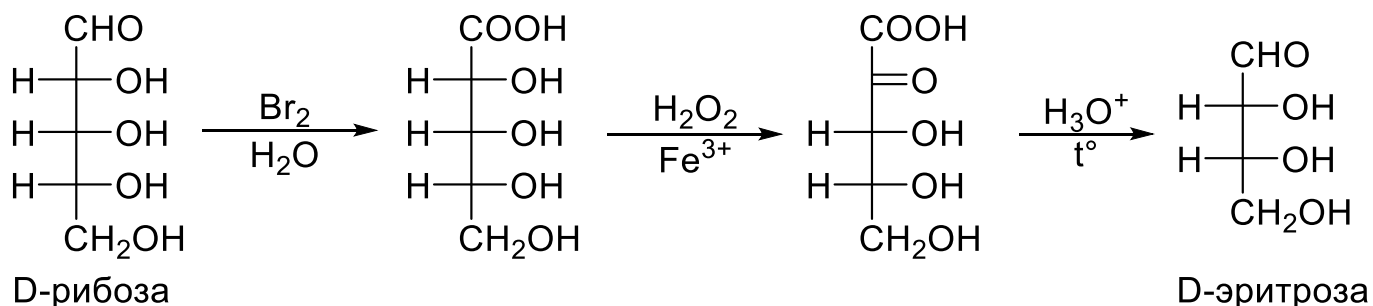
Реакция Килиани – Фишера

Это метод удлинения углеродной цепи альдоз на одно гидроксиметиленовое звено через присоединение цианида с образованием циангидрина и дальнейшего его превращения в гомологичную альдозу. При гомологизации по Килиани – Фишеру конфигурация асимметричных центров исходных альдоз сохраняется, однако из-за того, что цианид присоединяется к ахиральной альдегидной группе, в ходе синтеза образуется смесь эпимерных альдоз:

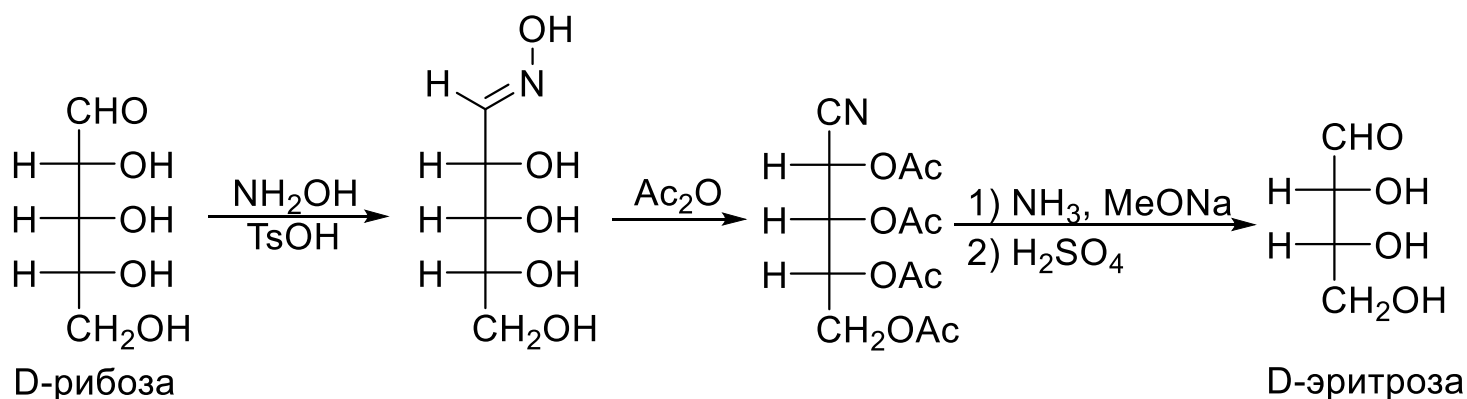


Укорачивание длины цепи

Дегградация по Руфу



Дегградация по Волю



Химические свойства моносахаридов

Брожение

Брожение — это анаэробный метаболический распад молекул питательных веществ, например, глюкозы. Большинство типов брожения осуществляют микроорганизмы — облигатные или факультативные анаэробы.

Лектор выделяет пять типов брожения:

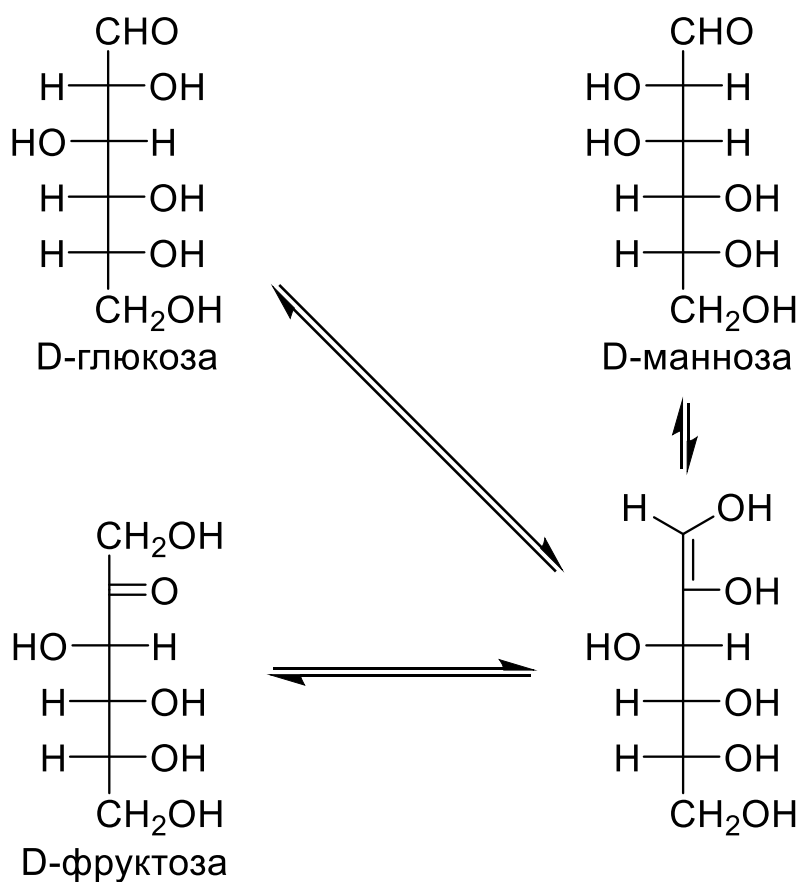
1. Спиртовое брожение, в результате которого, одна молекула глюкозы преобразуется в 2 молекулы этанола и в 2 молекулы углекислого газа и сопровождается запасанием энергии в виде АТФ.
2. Молочнокислородное брожение, конечным продуктом при котором выступает молочная кислота.
3. Маслянокислородное брожение, в ходе которого образуется масляная кислота. При этом водород и углекислота являются побочными продуктами.
4. Лимоннокислородное брожение, происходящее с образованием лимонной кислоты.

5. Ацетоно-бутиловое брожение, близкое к масляному, однако при этом брожении образуется значительно больше бутилового спирта и ацетона.

Реализация конкретного пути зависит от ферментов, его обеспечивающих, и, следовательно, вида организма, а также от условий протекания брожения.

Енолизация кетоз и альдоз

В слабощелочной среде (0.035 % NaOH) происходит установление равновесия между енолизированной и неенолизированной формами, что приводит к тому, что в растворах каждого из трех указанных сахаров присутствуют также все остальные сахара на рисунке ниже. Именно поэтому раствор фруктозы будет вступать в реакцию с реактивом Толленса или Феллинга, хотя в самой фруктозе отсутствует альдегидная группа.



Лекция 5 Углеводы. Ди- и полисахариды

Дисахариды

Олигосахариды (от греч. *oligos* — немного) — соединения, построенные из нескольких остатков моносахаридов (от 2 до 10 или 20; более 20 — полисахариды), связанных между собой гликозидной связью. Они являются простыми эфирами многоатомных спиртов и в то же время циклическими ацетальми (остатки моносахаридов). Олигосахариды гидролизуются при нагревании в кислой среде до исходных моносахаридов.

Простые эфиры — достаточно устойчивые соединения, их можно разрушить лишь концентрированными кислотами (HBr, HI). Ацетали, напротив, всегда существуют в равновесии со своей карбонильной формой (для этого достаточно лишь слегка подкислить среду).

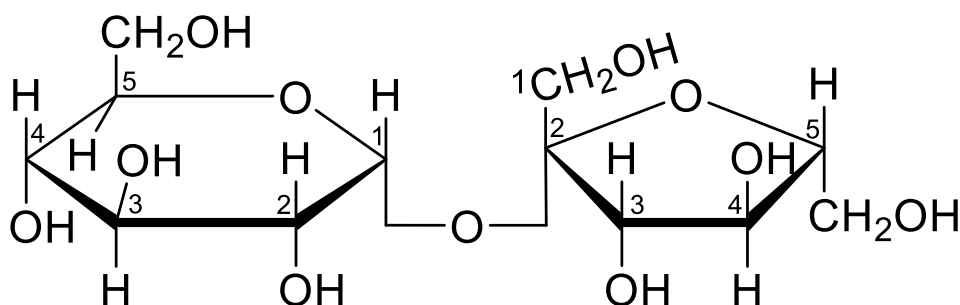
Дисахариды весьма распространены в природе: сахароза в сахарной свекле и сахарном тростнике, мальтоза в злаковых (пшенице, ячмене, солоде), лактоза в молоке (до 15% по массе), целлобиоза в березовом соке.

Номенклатура дисахаридов

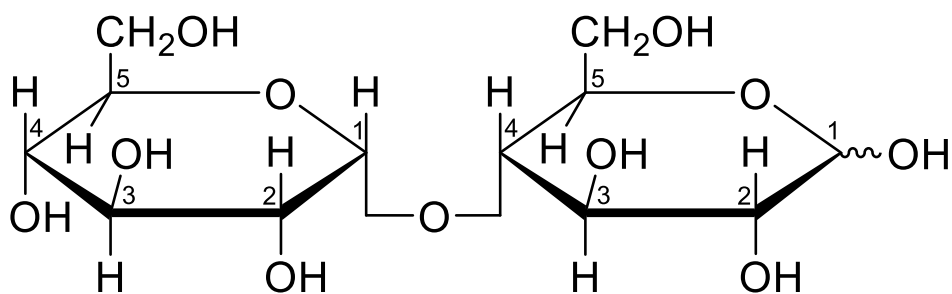
Названия дисахаридов состоят из трех частей:

1. Названия радикала, отдавшего свой гликозидный гидроксил и соответствующего левой части дисахарида (глюкопиранозил, гулофуранозил и т.п.) с указанием его стереохимии
2. Указания порядка образования гликозидной связи (от первого, гликозидного атома к энному во второй молекуле). Обозначается как (1 → n).
3. Название правого моносахарида с указанием стереохимии

Внимание! Не всегда в дисахариде оба моносахарида изображены в каноническом виде, иногда их нужно покрутить в голове, чтобы установить их подлинную стереохимию (см. пример с сахарозой ниже).

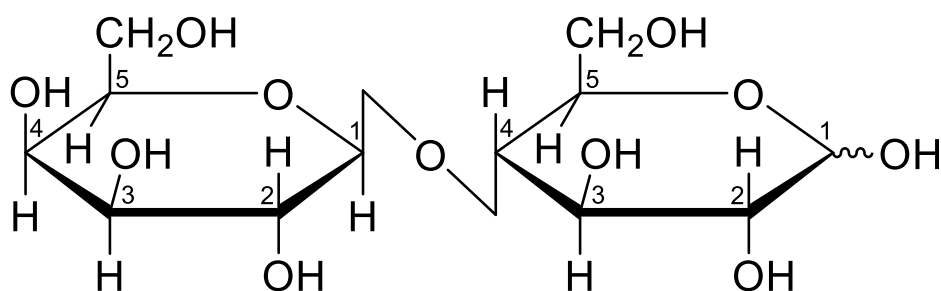


α -D-глюкопиранозил-(1→2)- β -D-фруктозфураноза
сахароза



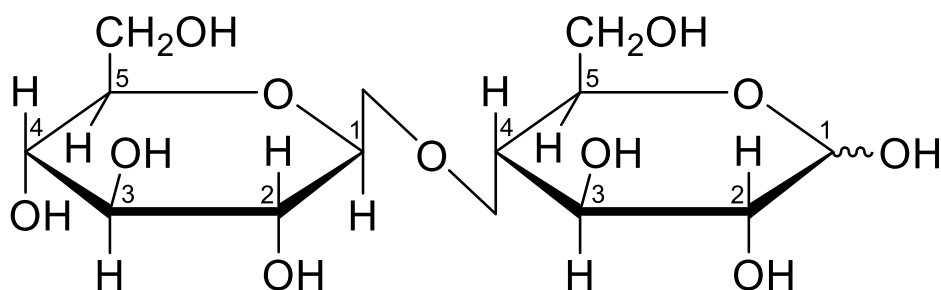
α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкопираноза

мальтоза



β -D-галактопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкопираноза

лактоза

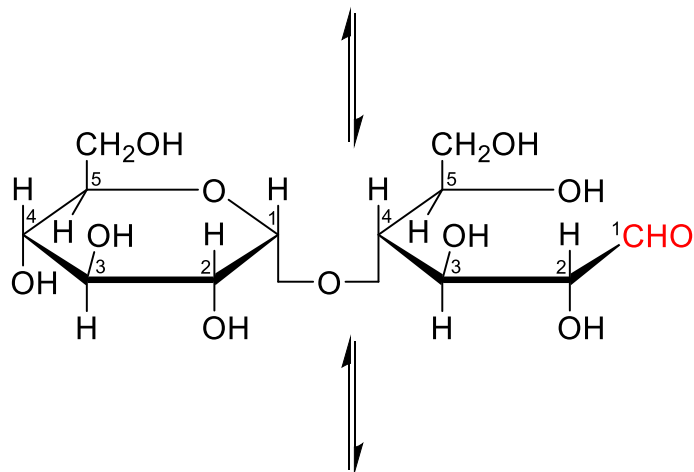
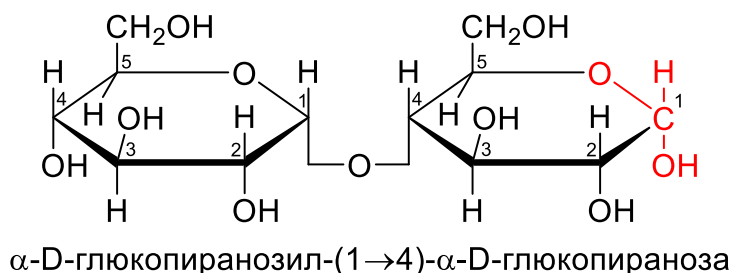


β -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкопираноза

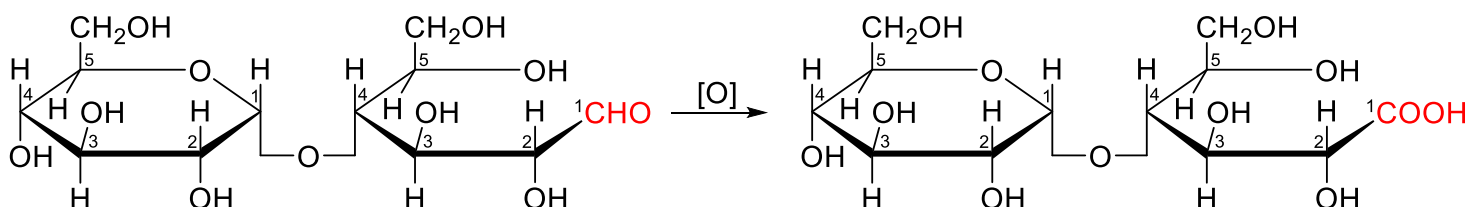
целлобиоза

Дисахариды можно разделить на два класса по наличию или отсутствию реакции с раствором слабого окислителя. Те дисахариды, в которых на образование гликозидной связи пошли гликозидные гидроксилы обоих моносахаридов оказываются не способными вновь принять ациклическую форму, то есть альдегидный фрагмент исчезает из равновесия, и, следовательно, такие дисахариды не реагируют с реактивами Толленса и Феллинга. Их называют *невосстанавливающими дисахаридами*, например, сахароза принадлежит к этому классу.

Если же на образование гликозидной связи пошел лишь один гликозидный гидроксил, становится возможным переход одного моносахарида в цепную форму, в которой он легко окисляется вышеуказанными реагентами. Такие дисахариды называют *восстанавливающими*, например, лактоза принадлежит к этому классу. Из-за этого же эффекта возможна *мутаротация* (обращение α - β конфигурации сахара) и в растворе одновременно существует как, например, α -D-глюкопиранозил-(1,4)- α -D-глюкопираноза так и α -D-глюкопиранозил-(1,4)- β -D-глюкопираноза.

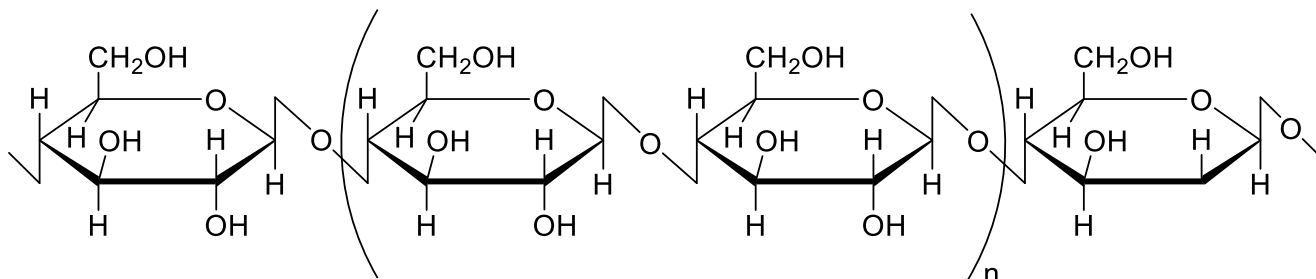


α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-глюкопираноза



Полисахариды

Целлюлоза — линейный полимер из β -D-аномеров глюкозы, соединенных β -(1,4) гликозидными связями. Ее основной источник — древесина и хлопок.

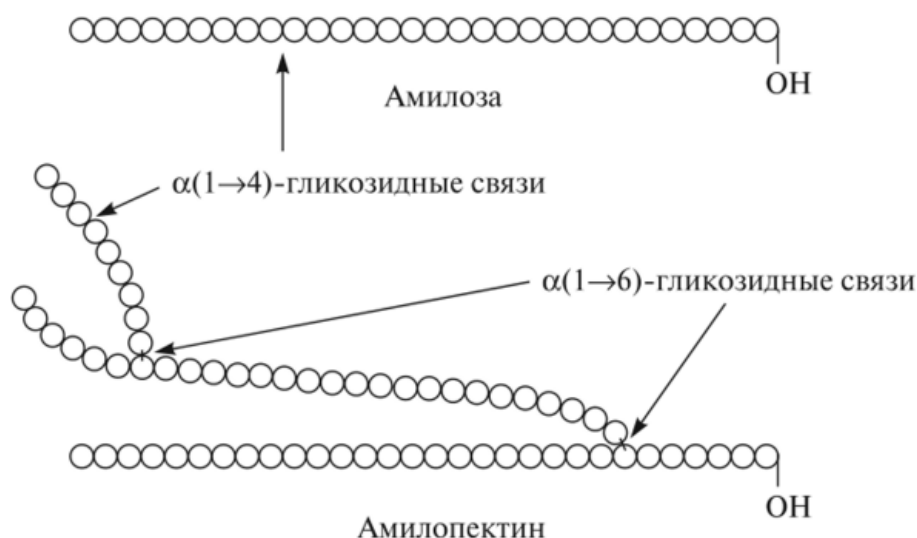


Интересный факт: Почему хлопковые лабораторные халаты мнутся?

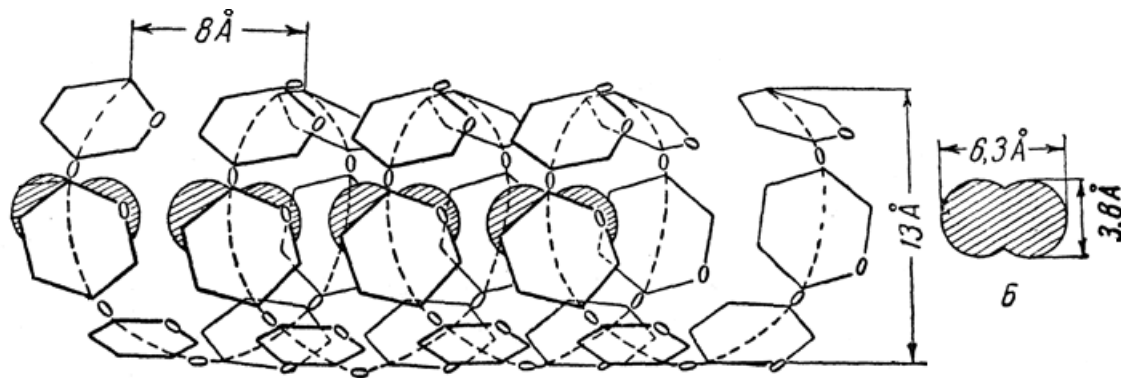
Ответ: В молекуле целлюлозы присутствует огромное множество гидроксильных групп. Они образуют водородные связи между цепями целлюлозы, что и приводит к появлению помятостей, избавиться от которых можно, разрушив эти связи, например, утюгом.

Решить данную проблему можно и химически, заместив водород в гидроксилах на что-то, что не будет образовывать водородных связей. Если обработать целлюлозу уксусным ангидридом, образуется ацетилцеллюлоза, которая не мнется, но обладает другим недостатком. В то время как обычная целлюлоза сгорает под действием открытого пламени, ацетилцеллюлоза плавится. Именно поэтому в химической лаборатории неприемлемо использование халатов из синтетических материалов, поскольку они значительно опаснее в случае возгорания.

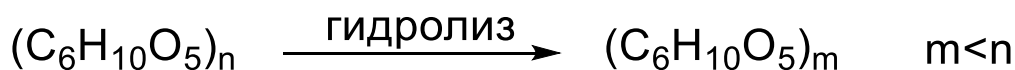
Крахмал — разветвленный полимер, состоящий из α -D-аномеров глюкозы, соединенных α -(1,4) гликозидными связями в цепи *амилозы*, соединенные между собой α -(1,6) гликозидными связями и образующие *амилопектин*.



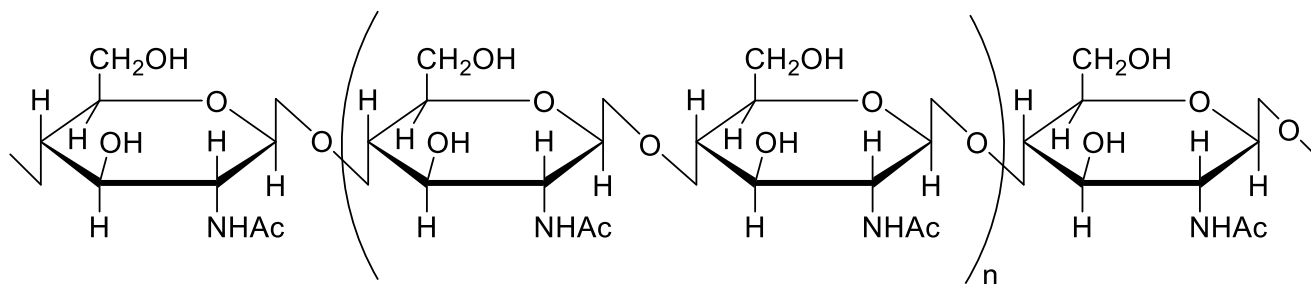
Вторичная структура амилозы представляет собой закрученную спираль (см. рисунок ниже), с диаметром, идеально подходящим для того, чтобы вместить в себя молекулу йода. Когда йод попадает в эти полости образуется соединение гость-хозяин, окрашенное в ярко-синий цвет. Эту реакцию используют как качественную реакцию на крахмал, хотя вступает в нее не крахмал целиком, а только амилоза, так как чистый амилопектин не реагирует с йодом с образованием синего соединения.



При гидролизе крахмал образует декстрины — олигосахариды, также образующиеся в процессе хлебопечения:



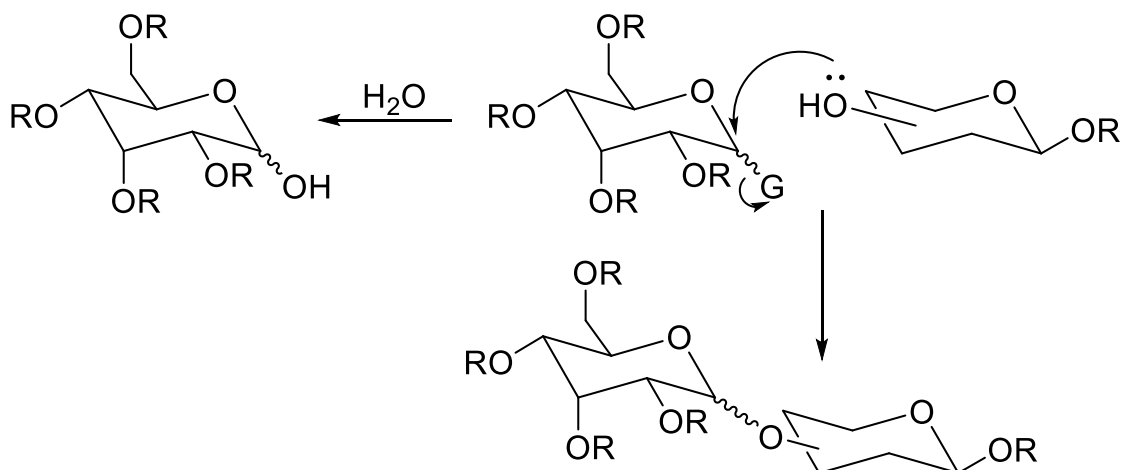
Хитин — линейный полимер из модифицированных β-D-аномеров глюкозы, соединенных β-(1,4) гликозидными связями. Он является основным компонентом экзоскелета членистоногих.



Полисахариды находят широкое применение в промышленности (производство бездымного пороха — нитроцеллюлозы, тканей и деревообработка) и даже в медицине :система определения группы крови, основанная на взаимодействии антиген-антитело, поскольку эритроциты разных групп покрыты разными моносахаридами (эритроциты группы А несут дополнительно к эритроцитам группы 0 N-ацетил-D-галактозамин, а группы В D-галактозу; группа АВ содержит оба сахара).

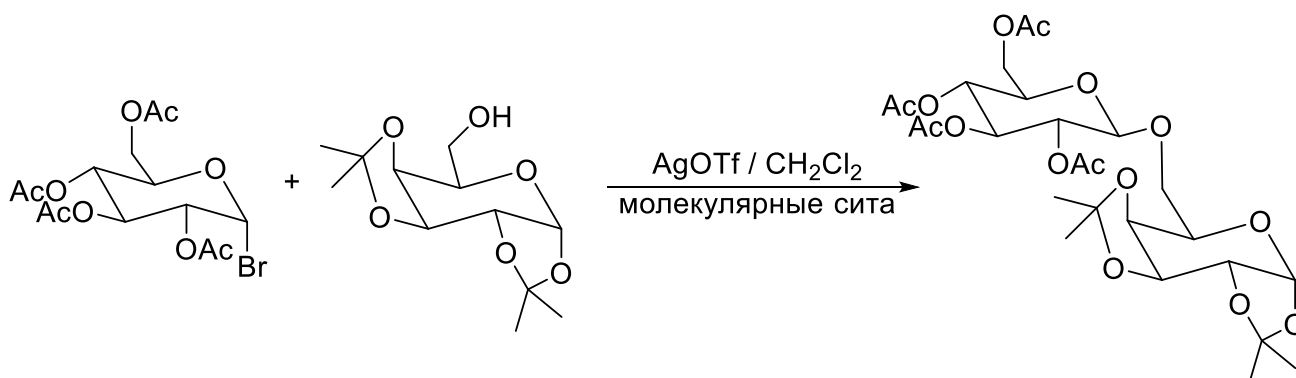
Направленный синтез

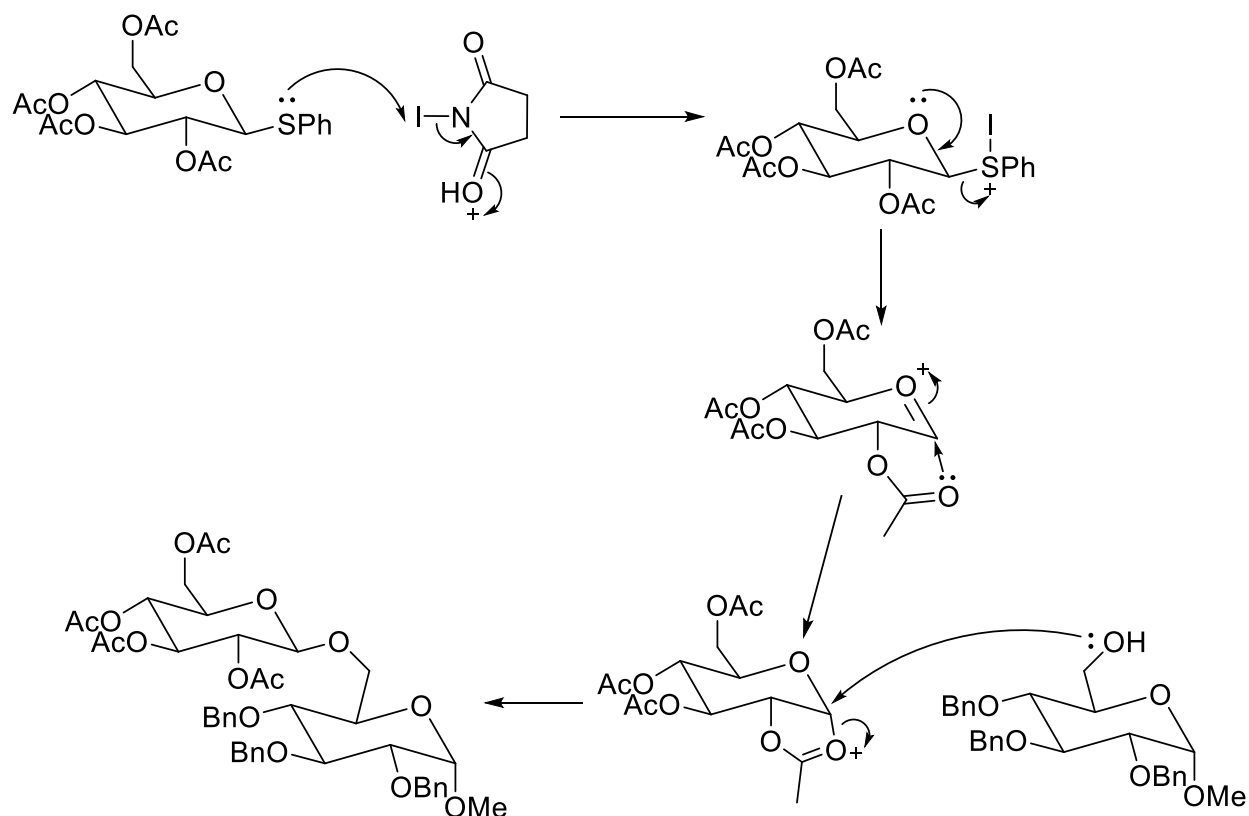
Главная сложность направленного синтеза полисахаридов заключается в том, что в них очень много гидроксильных групп, поэтому очень важно правильно построить стратегию синтеза так, чтобы внести и снять защитные группы было удобно и просто.



Основная идея синтеза полисахаридов — использование нуклеофильного присоединения по гликозидному атому углерода (см. рис. выше), которое даже при протекании по механизму S_N1 становится стереоспецифичным, поскольку с нижней стороны происходит стабилизация образующегося карбокатиона неподделенной электронной парой кислорода (см. рис. на следующей стр.). В таком случае одна молекула является донором гликозильного фрагмента и по ней совершает атаку молекула-акцептор гликозильного фрагмента (см. рисунок выше).

Примеры процессов:





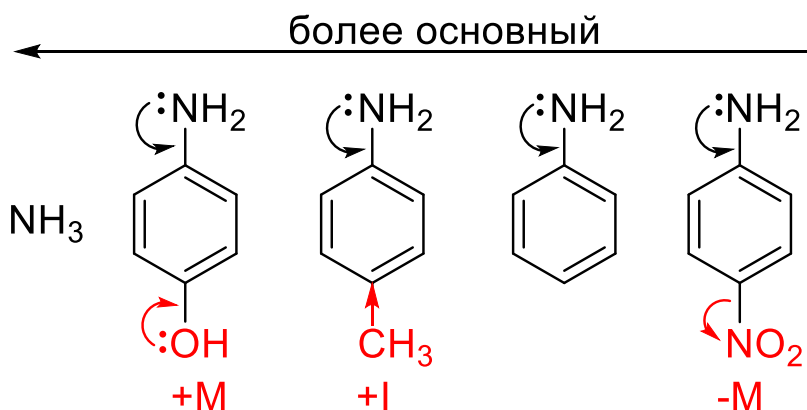
Самое удивительное заключается в том, что природе не нужны защитные группы — в биосинтезе они все просто спрятаны в карманы фермента и поэтому не участвуют в процессе, а для облегчения протекания процесса природа использует ионы металлов в качестве координационных центров.

Лекция 6 Ароматические амины. Соли диазония

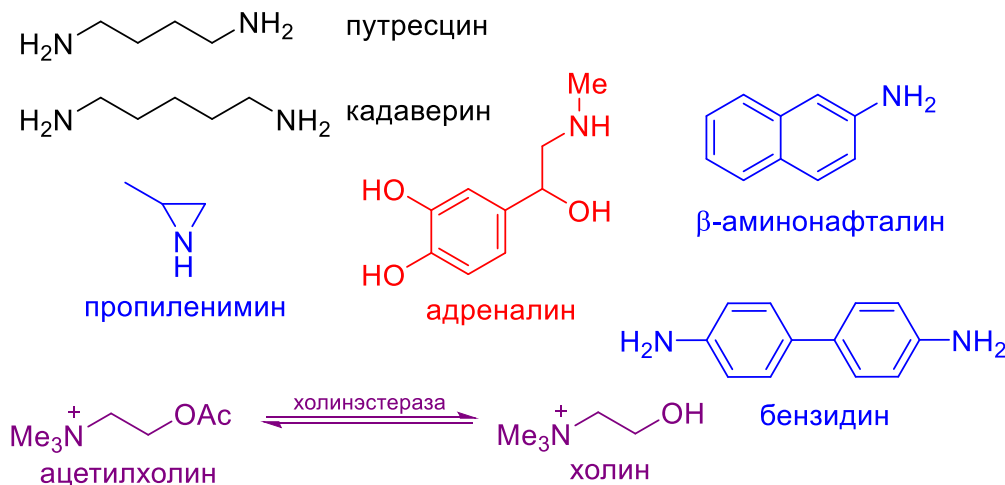
Амины

Амины — производные аммиака, у которого один или несколько атомов водорода замещены на некие радикалы. Они играют важнейшую роль в химии живого, входя в состав всех белков и многих биорегуляторов: гормонов, нейромедиаторов и т.д.

Определяющим свойством всех аминов является их основность (и нуклеофильность). Чем выше электронная плотность на атоме азота, тем выше его основность. В следующем ряду основность амина убывает слева направо, поскольку электронодонорные заместители способствуют ее повышению, а электроноакцепторные — напротив, снижают (указаны электронные эффекты).

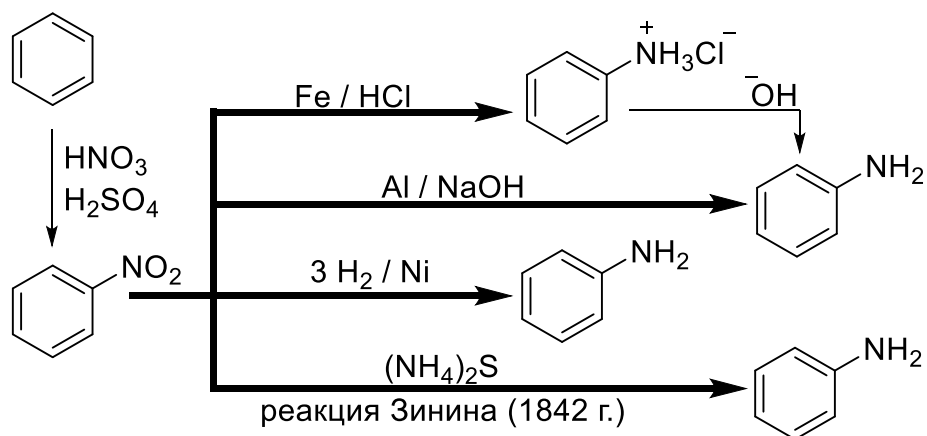


Все амины образуют соли с кислотами, а наличие водородных связей между молекулами аминов, аналогичных водородным связям в спиртах (но более слабым, так как кислород все-таки более электроотрицателен и сильнее оттягивает на себя электроны, приводя к более сильной поляризации связи O—H) обеспечивает им хорошую растворимость в воде и сравнительно высокие температуры кипения: н-бутан кипит при 0°C, а 1-аминопропан при 49°C, хотя по массе они практически идентичны.

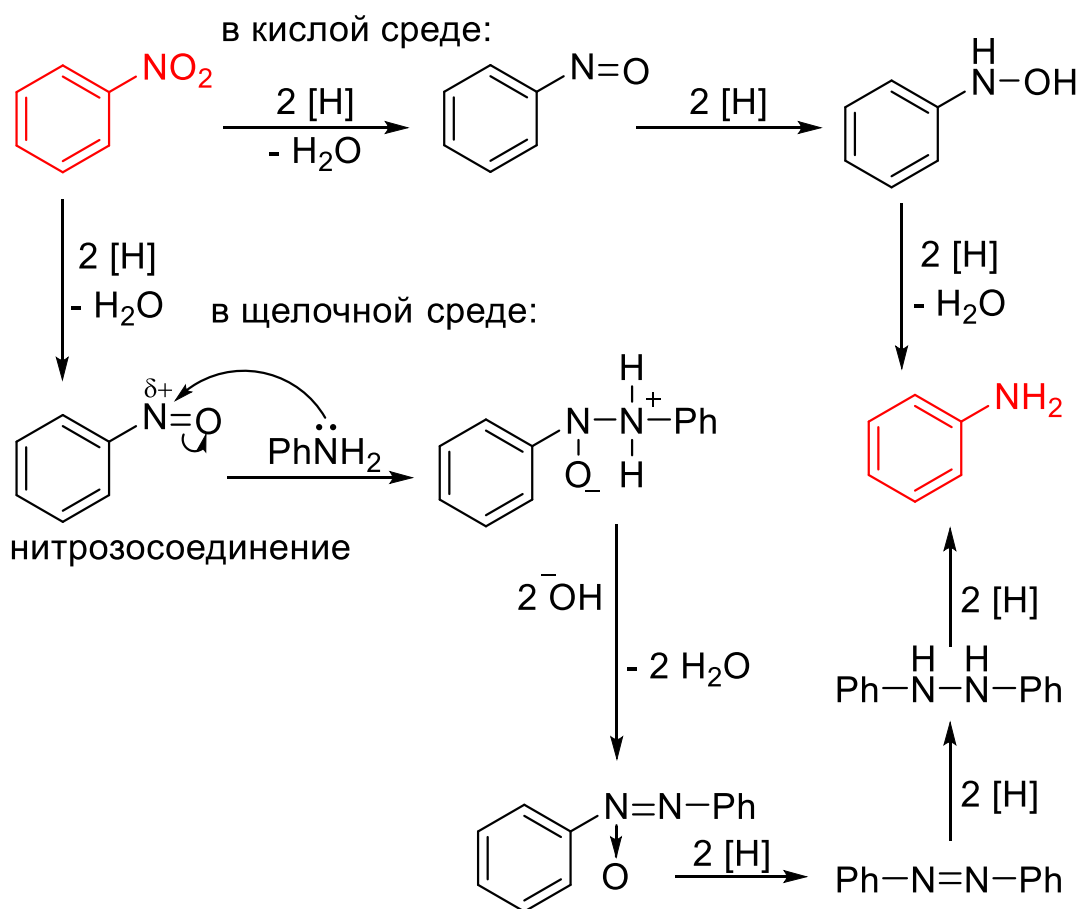


Примеры биологически активных аминов (выше): черные — трупные яды, продукты гниения белка, красный — гормон надпочечников, синие — сильные канцерогены, фиолетовые — важнейшие нейромедиаторы, ответственные за передачу нервного импульса.

Получение ароматических аминов

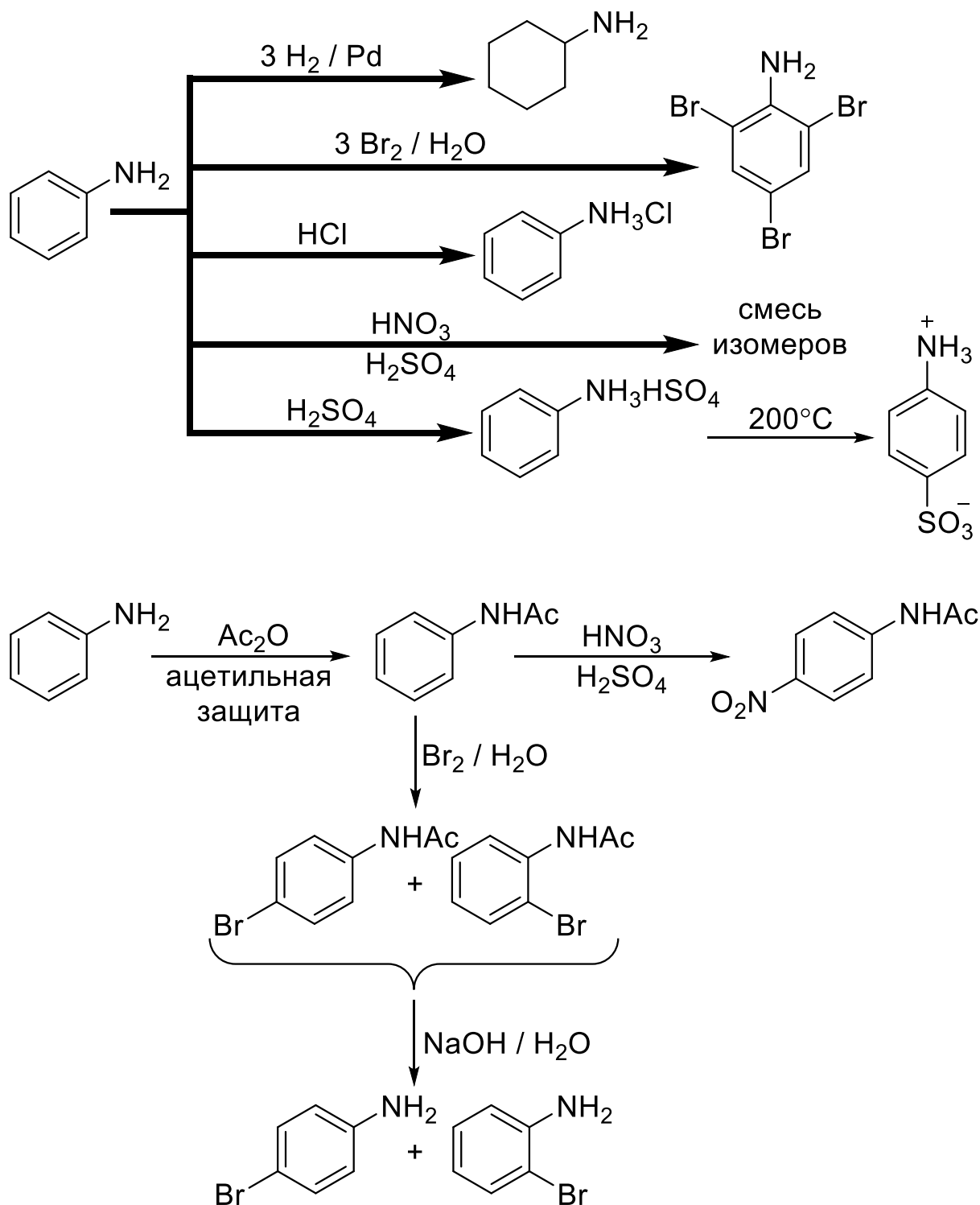


В кислой и щелочной средах восстановление протекает по различным механизмам:

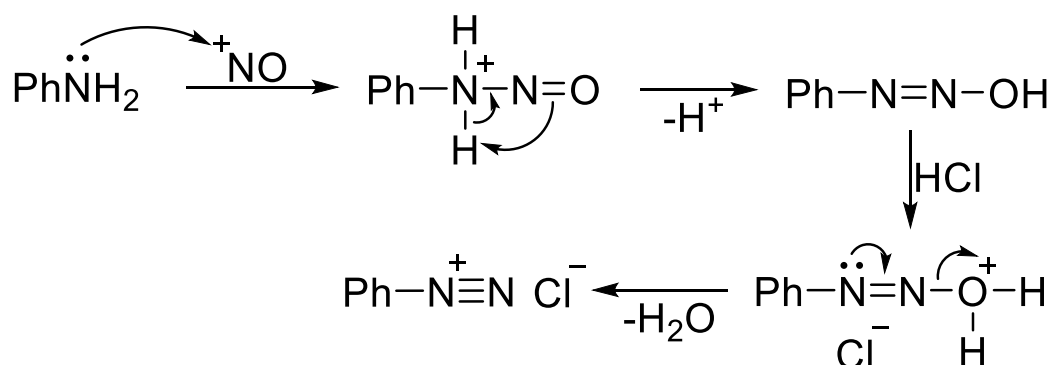
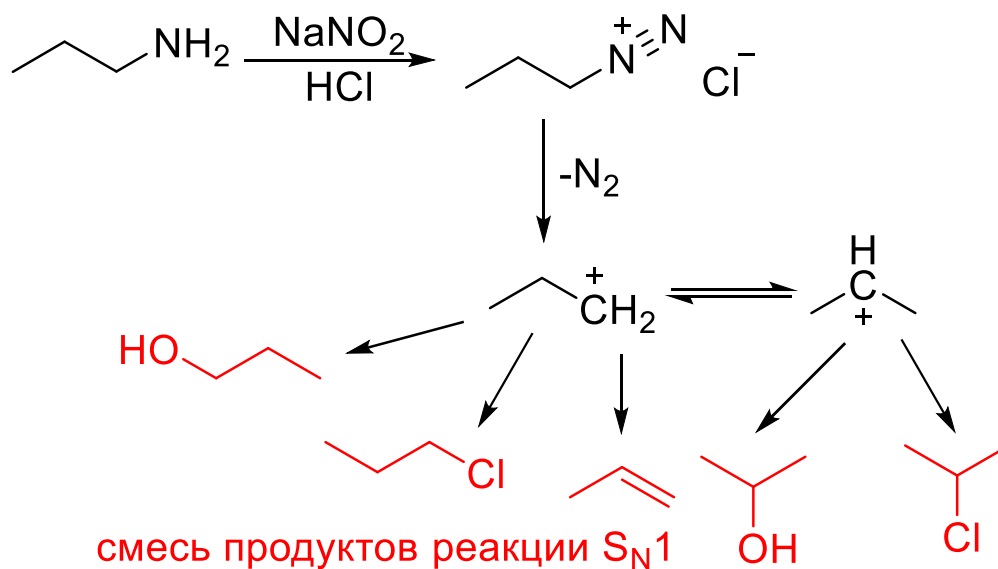
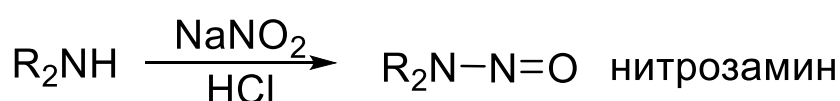
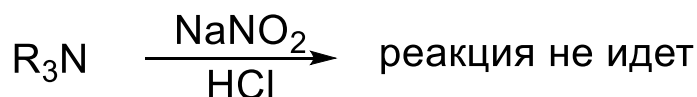
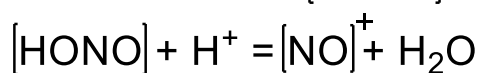
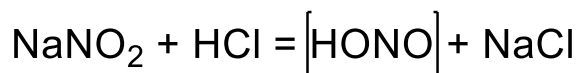


Все указанные выше промежуточные соединения можно получить и выделить, варьируя условия проведения реакции и характер восстановителя.

Химические свойства ароматических аминов



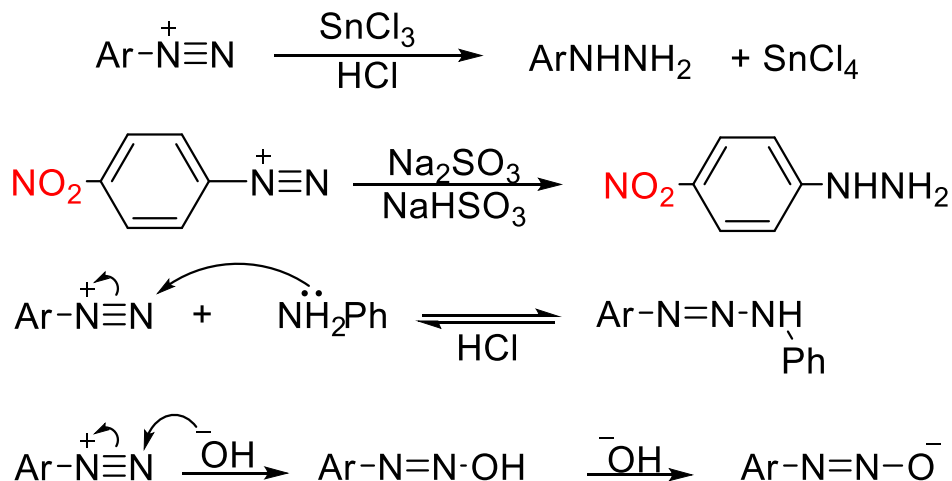
Взаимодействие аминов с HNO_2



Химические свойства солей диазония

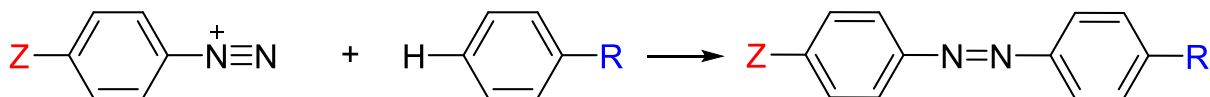
Реакции с сохранением связи C–N

Реакции восстановления:



В щелочной среде получение солей диазония невозможно, поскольку она быстро реагирует с гидроксид-анионом, давая азогидрат.

Реакция азосочетания:

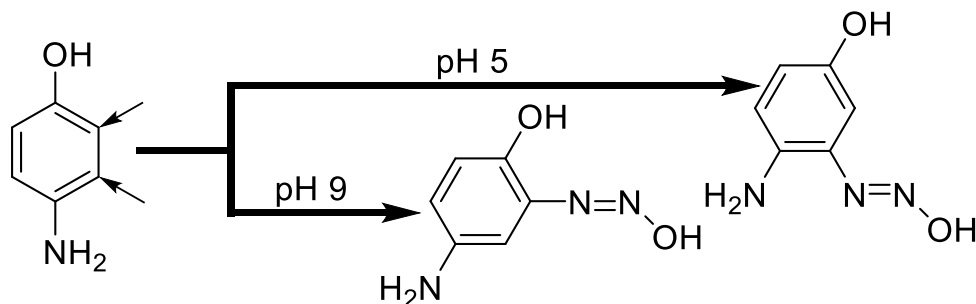


диазосоставляющая + азосоставляющая

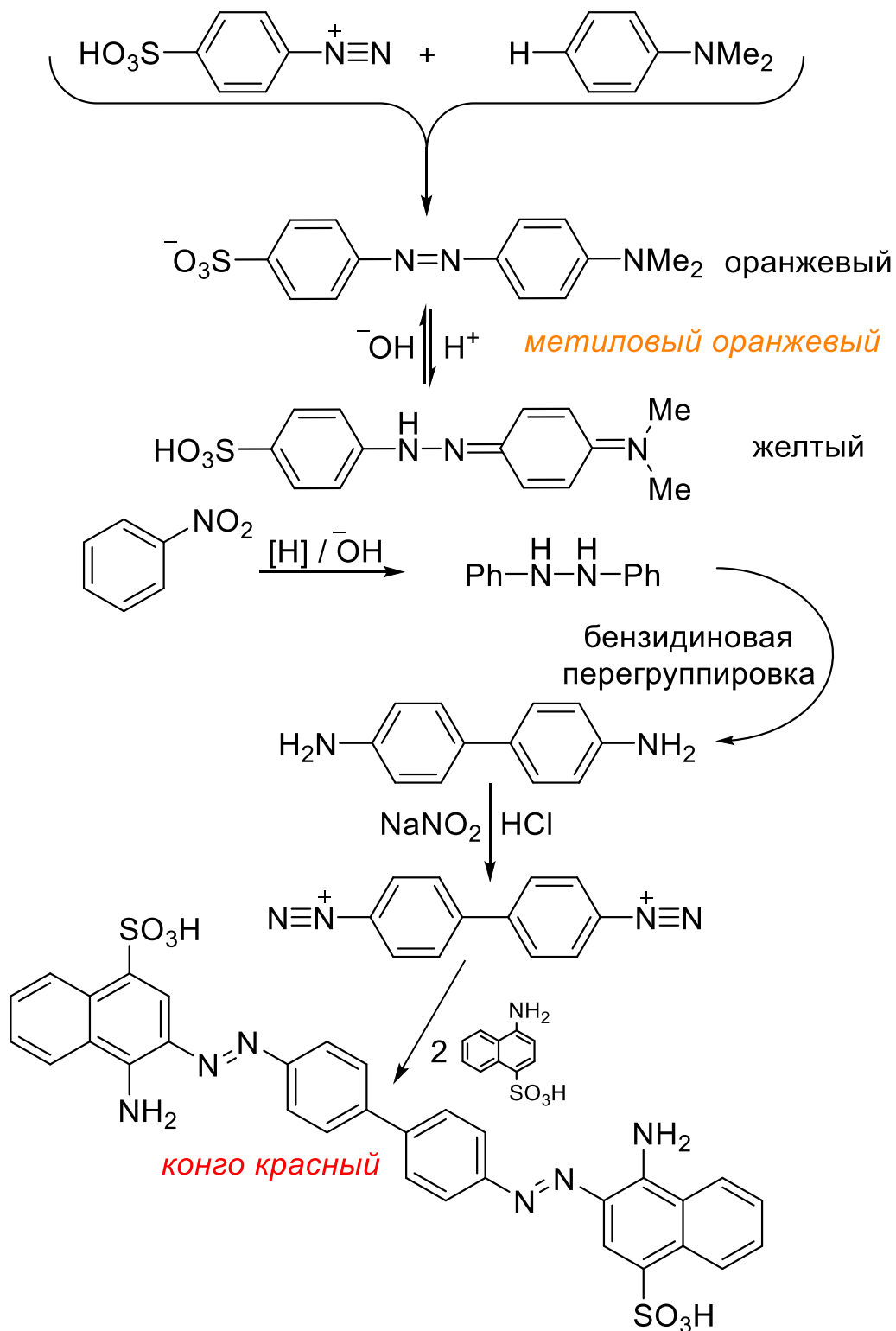
Z = NO₂, COOH, SO₃H и другие **электроноакцепторные** группы

R = NAlk₂, NHAik, NH₂, OH и другие **электронодонорные** группы

Направление протекания этой реакции при возможности получения двух изомерных соединений зависит от pH, поскольку в кислой среде активируется аминогруппа анилина, а в щелочной — фенольная группа, поэтому электронные эффекты каждой из них превалируют в различных средах:



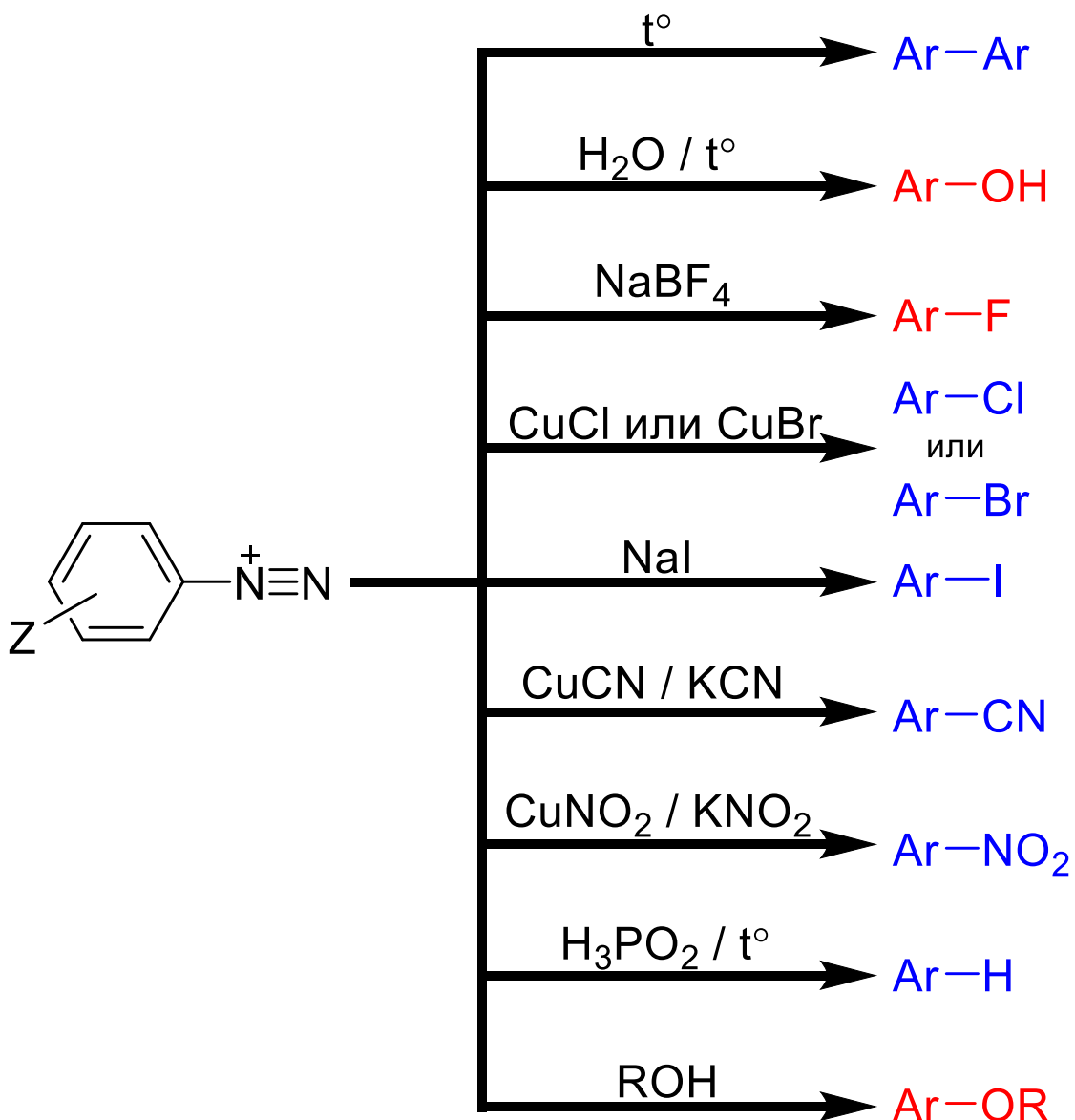
Реакция азосочетания лежит в основе получения азокрасителей. Обладая довольно протяженной системой сопряженных связей, они обладают яркой окраской и могут служить в качестве индикаторов:



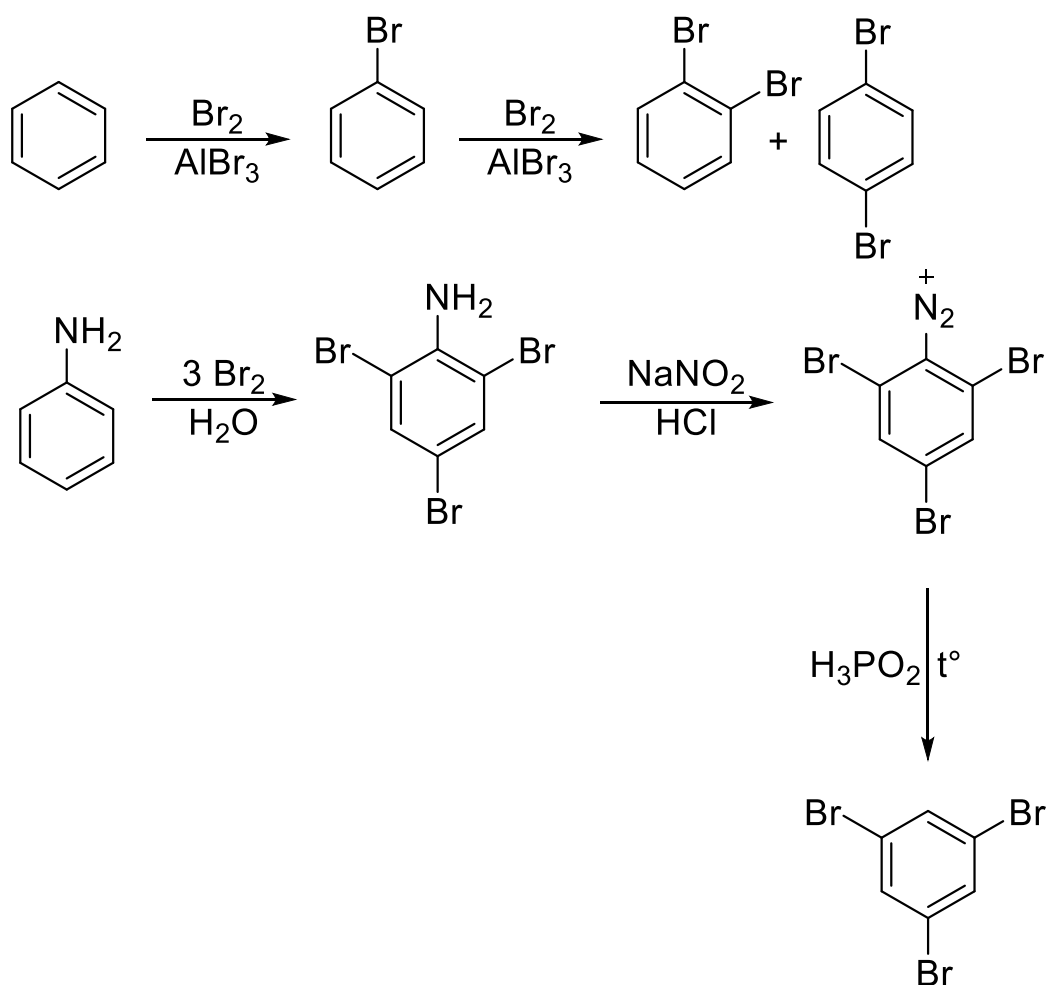
Реакции с разрывом связи C–N

Это важнейшие с точки зрения препаративной органической химии реакции солей диазония.

На приведенной ниже схеме процессы, протекающие по радикальному механизму отмечены синим цветом, а процессы протекающие по механизму нуклеофильного замещения у ароматического атома углерода — красным.



Может показаться, что замещать диазогруппу на атом водорода, например, весьма нерационально. Чтобы показать, что это не так, лектор приводит пример соединения, которое невозможно получить прямым электрофильным замещением в ароматическом кольце, а именно 1,3,5-трибромбензол:



В реакции электрофильного замещения бром является орто- и пара-ориентантом, поэтому получить 1,3,5- трибромбензол первым способом не получится. Таким образом, именно использование солей диазония позволяет получить симметричный трибромбензол.

Лекция 7 Аминокислоты

Классификация по химическим свойствам радикалов

Ниже приведены аминокислоты, входящие в состав белков человека (21 шт.).
Знание структур этих соединений необязательно, но полезно.

Алифатические аминокислоты:

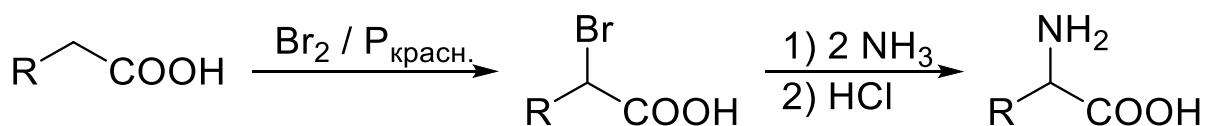
1. Моноаминомонокарбоновые кислоты: глицин, аланин, валин, изолейцин, лейцин.
2. Оксимоноаминокарбоновые кислоты (содержат OH-группу): серин, треонин.
3. Моноаминодикарбоновые кислоты (содержат дополнительную COOH-группу): аспартат, глутамат
4. Амиды моноаминодикарбоновых кислот (содержат NH₂CO-группу): аспарагин, глутамин.
5. Диаминомонокарбоновые кислоты (содержат дополнительную NH₂-группу): лизин, аргинин
6. Серосодержащие кислоты: цистеин, метионин.
7. Селеносодержащие кислоты: селеноцистеин.

Ароматические аминокислоты: фенилаланин, тирозин.

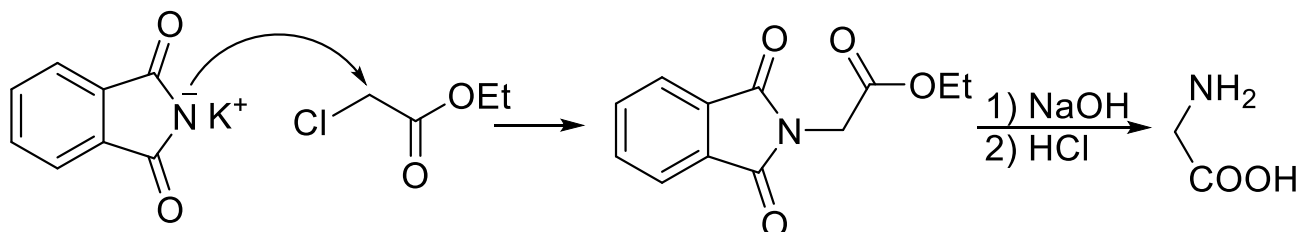
Гетероциклические аминокислоты: триптофан, гистидин.

Иминокислоты: пролин.

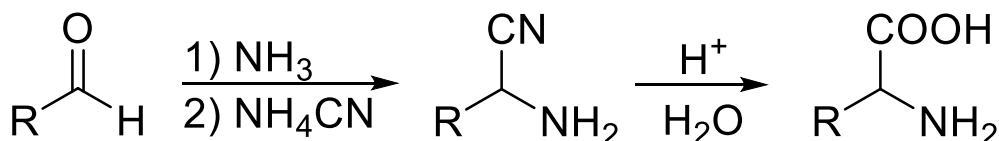
Получение α-аминокислот



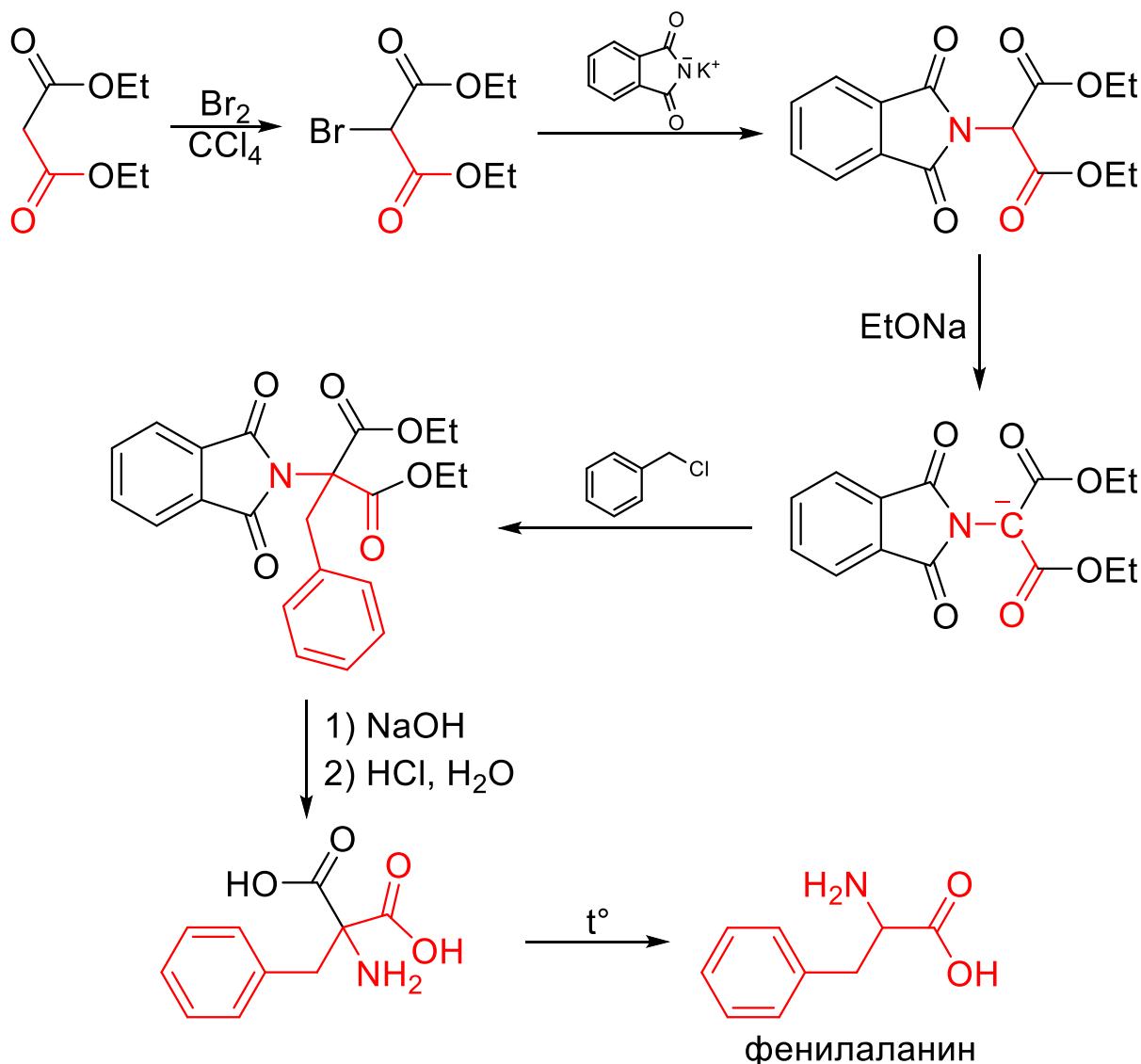
Метод Габриэля



Метод Штрекера–Зелинского



Из малонового эфира

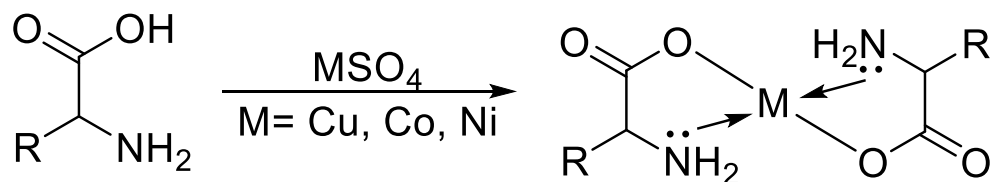
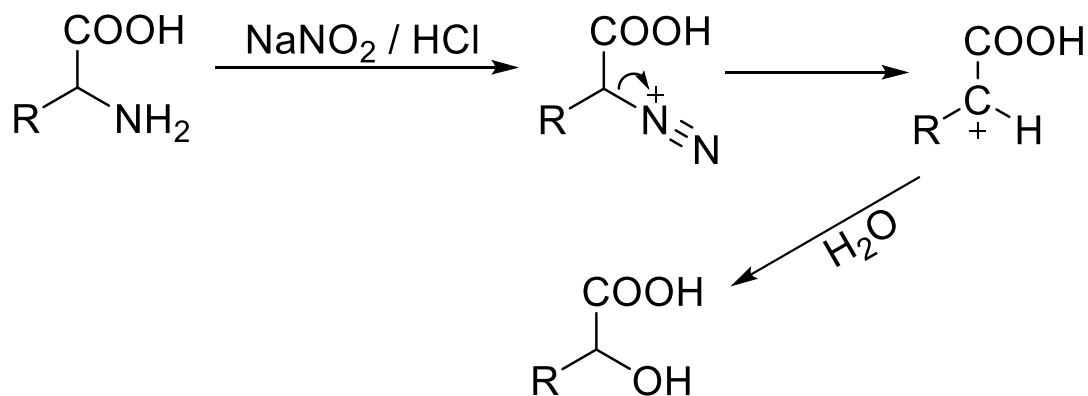
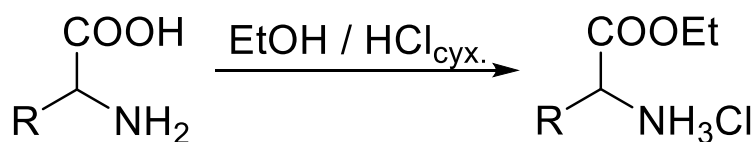
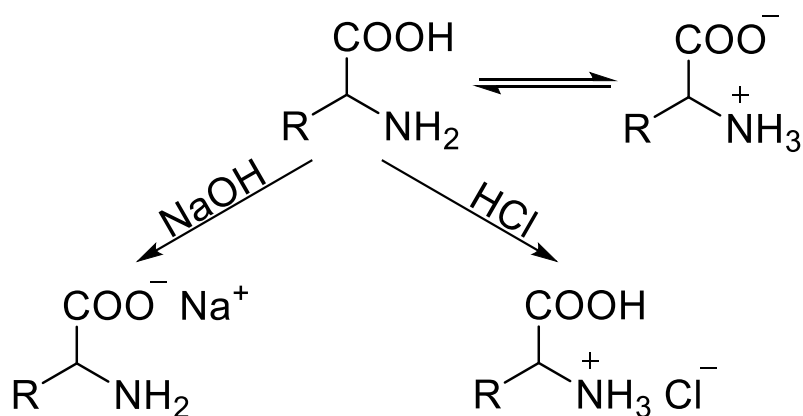


Примечание: Бензилхлорид и аллилхлорид легко гидролизуются, поскольку дают стабильный карбокатион, что делает их очень хорошими алкилирующими агентами. Бензилхлорид использован в синтезе выше.

Химические свойства α -аминокислот

Аминокислоты в растворе представляют собой *цвиттер-ионы* — молекулы, заряженные с одного конца положительно, а с другого — отрицательно. Поэтому им свойственно образование кристаллов с сильными электростатическими связями между узлами решетки. Это приводит к тому, что многие аминокислоты не имеют четкой температуры плавления, так как они плавятся с разложением — температура, при

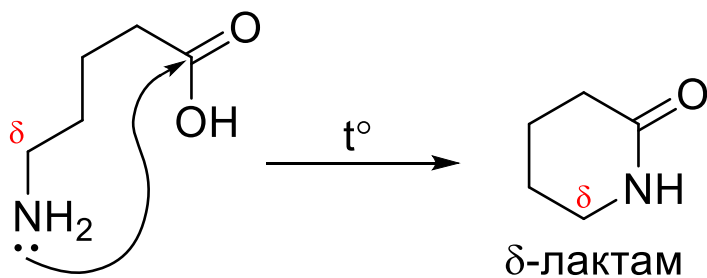
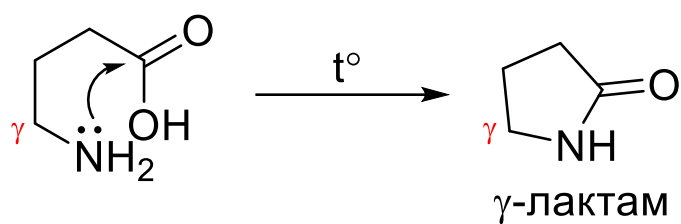
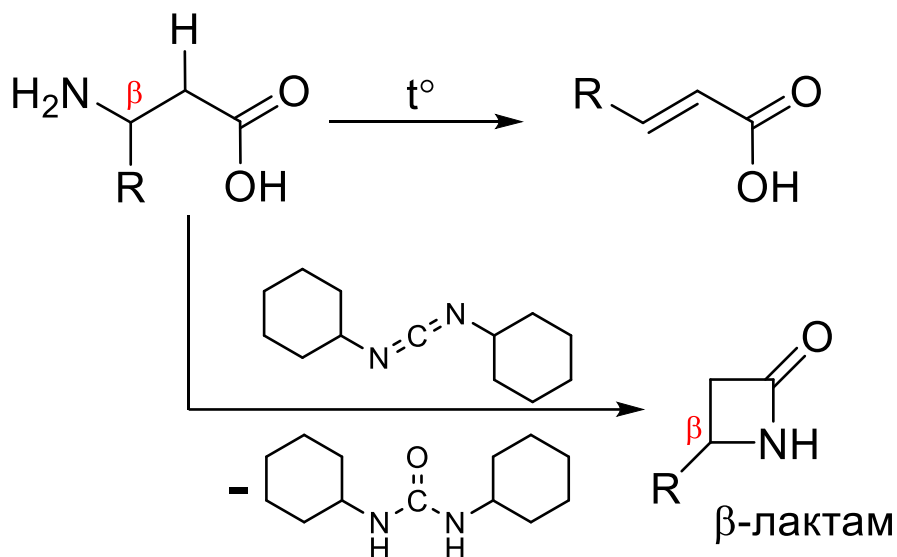
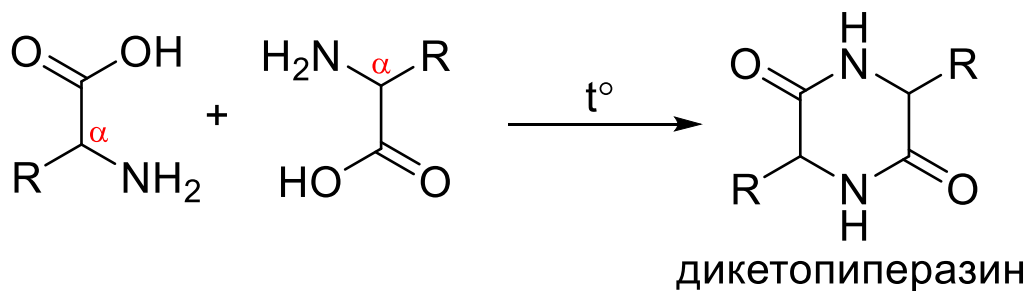
которой происходит разрушение связей в кристалле, оказывается выше температуры, при которой разрушаются связи внутри молекулы аминокислоты.



В состав ферментов часто входят такие металлы, как медь, железо, никель или кобальт, их еще называют *биогенными* металлами. Они образуют множество координационных связей с молекулой белка.

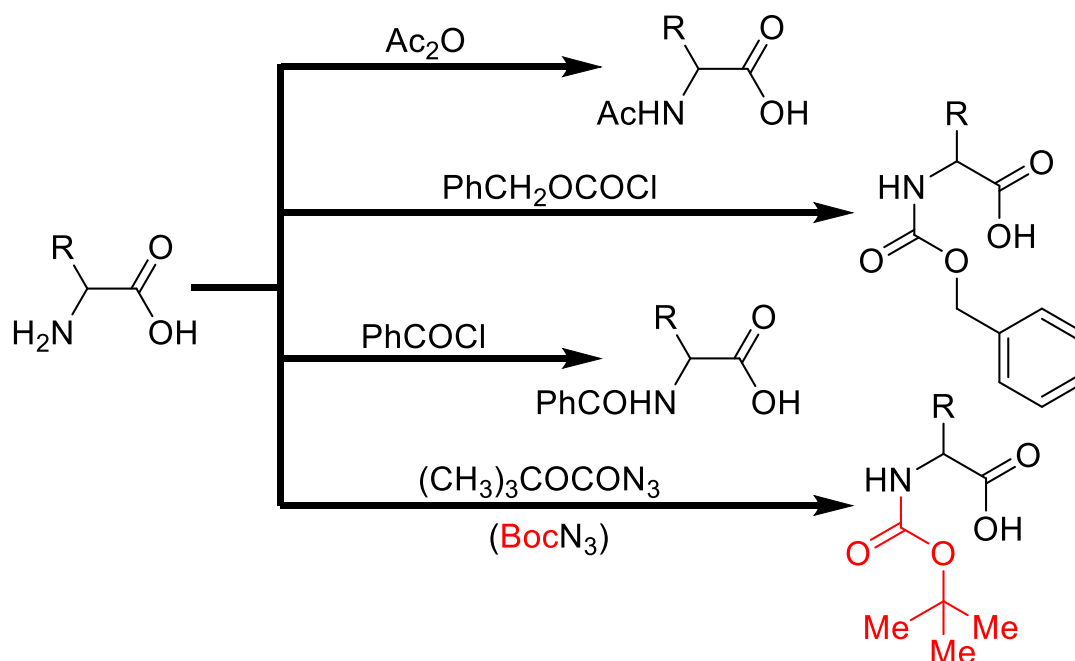
Обзор других аминокислот

Поведение аминокислот при нагревании во многом схоже с поведением гидроксикислот (см. лекцию 2). При аккуратной дегидратации, тем не менее, возможно получение β -лактама.

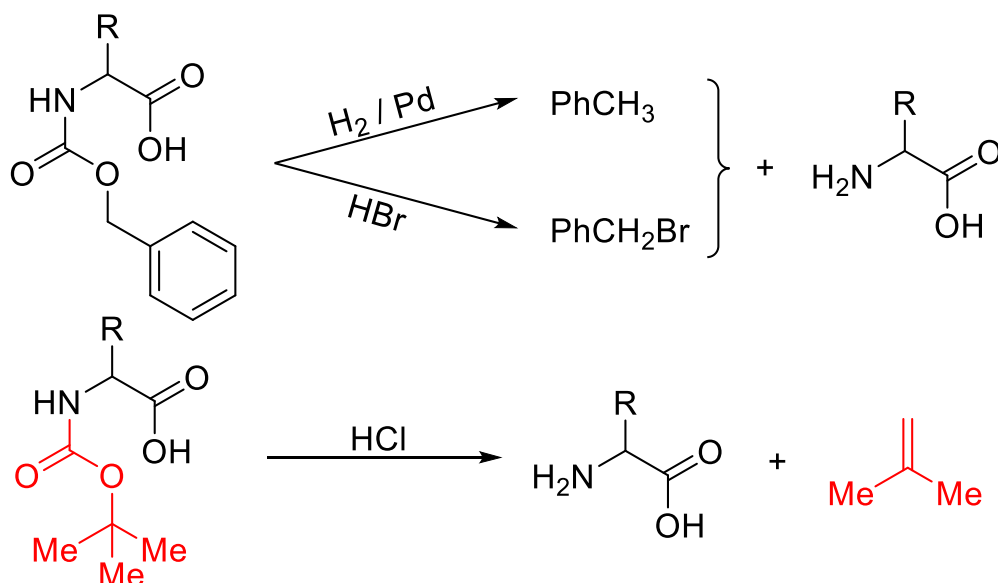


Защитные реагенты

Зачастую в органическом синтезе необходимо провести реакцию, затрагивающую сразу несколько реакционных центров, только на одном из них. Один подход для решения этой проблемы — разработка более селективных реагентов, другой — ввод специальной группы атомов, называемой *защитной группой*, которая мешает протеканию химической реакции по защищенному центру. Такая группа должна быть легковводимой, стабильной под действием некоторого реагента, а затем легко поддаваться расщеплению, давая обратно исходную группу.



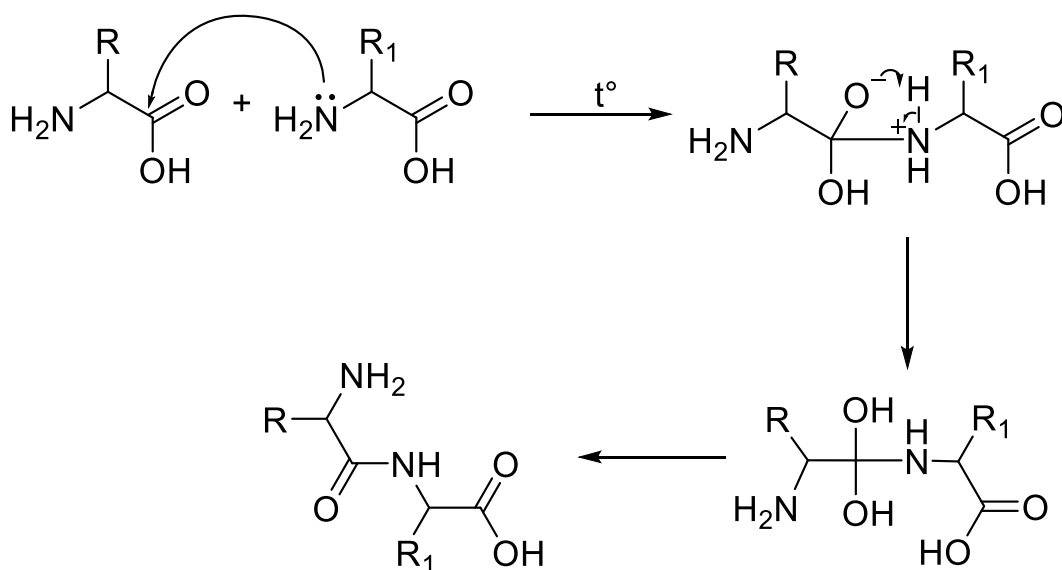
снятие защиты:



Пептиды

Изомерия пептидов

Синтез даже дипептида рождает сложности, так как каждая из аминокислот может играть роль атакующего нуклеофила. Например при нагревании смеси глицина и аланина получатся два продукта: Gly-Ala и Ala-Gly (пептиды записывают слева направо, начиная с N-конца). Поэтому в пептидном синтезе невозможно обойтись без защитных групп.



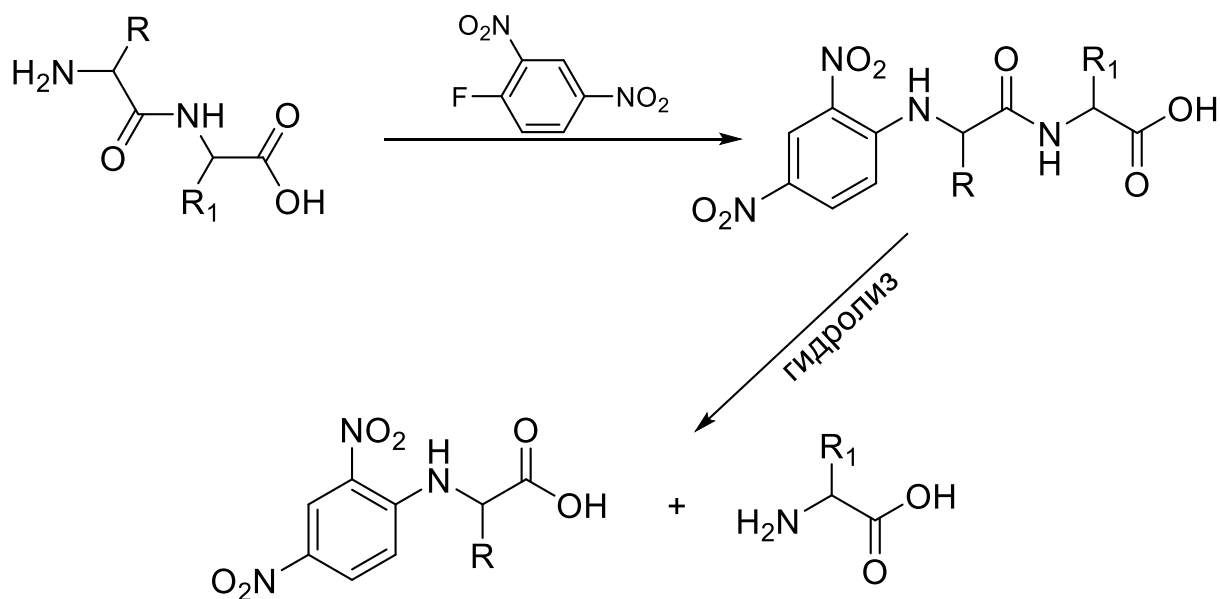
Установление структуры

Что значит установить первичную структуру пептида? Эта задача состоит из двух частей:

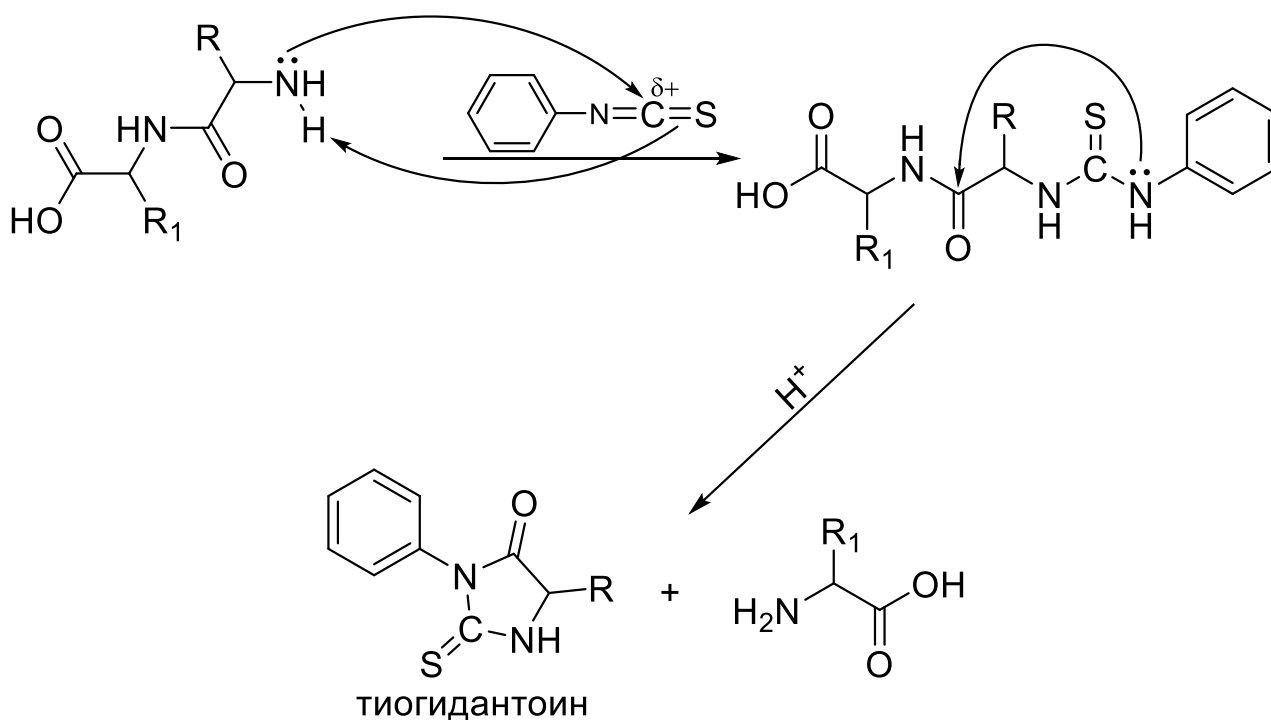
1. Установить аминокислотный состав пептида, то есть *сколько каждой* из аминокислот в него входит. Это достаточно просто сделать, необходимо лишь убедиться в том, что все пептидные связи гидролизваны и провести анализ.
2. Установить *в каком порядке* аминокислоты расположены в пептидной цепи. Первым белком, для которого была установлена первичная структура, стал в 1954 году гормон инсулин.

Рассмотрим два метода установления последовательности аминокислот в пептиде.

Метод Сенгера: Именно этим методом Фредерик Сенгер определил аминокислотную последовательность инсулина, за что в 1958 году был удостоен Нобелевской премии по химии. Им был разработан реагент (2,4-динитрофторбензол, сейчас называемый реактивом Сенгера), ярко окрашивающий N-концевую аминокислоту и позволяющий идентифицировать ее после электрофореза. Фторид-анион является хорошо уходящей группой в реакциях ароматического нуклеофильного замещения, а две нитро-группы облегчают протекание процесса.



Метод Эдмана: В этом методе происходит отрыв только N-концевой аминокислоты, что значительно упрощает процедуру анализа большой цепи. Тем не менее на данный момент этот метод имеет лишь историческое значение.

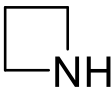
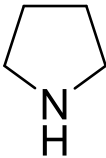
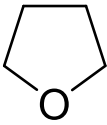
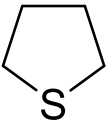
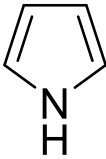
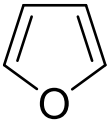
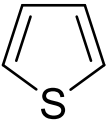
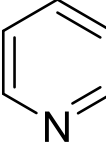
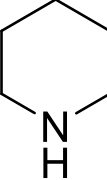
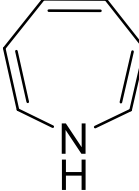


Лекция 8 Гетероциклы. Пятичленные гетероциклы

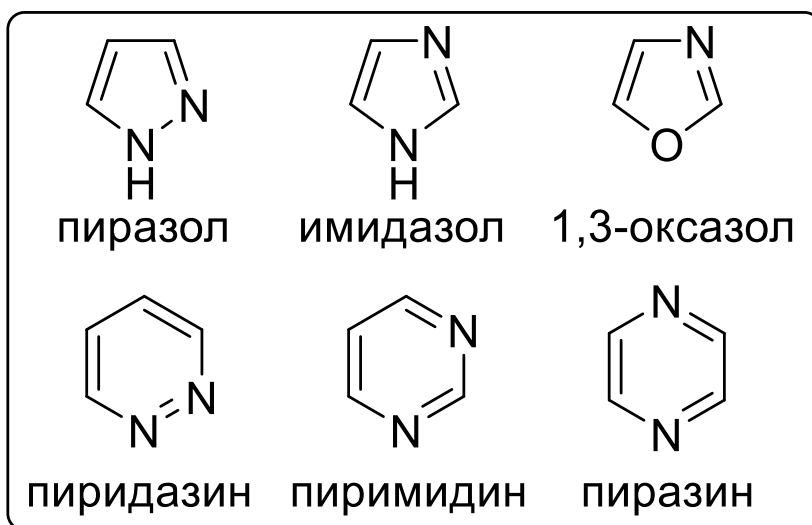
Некоторые представители

Гетероциклы — циклические соединения, в состав цикла которых входят гетероатомы (N, O, S, иногда включают также P, но мы его не будем рассматривать). Порядочному студенту следует знать следующий минимум гетероциклических соединений:

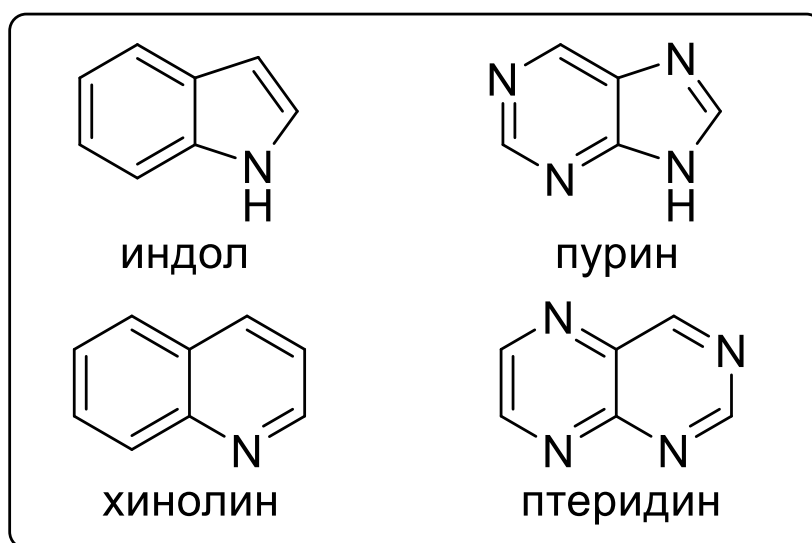
1 гетероатом:

		
азиридин	оксиран	тииран
		
азетидин	оксетан	тиетан
		
азолидин	оксолан	тиолан
		
пиррол	фуран	тиофен
		
пиридин	пиперидин	азепин

2 гетероатома:

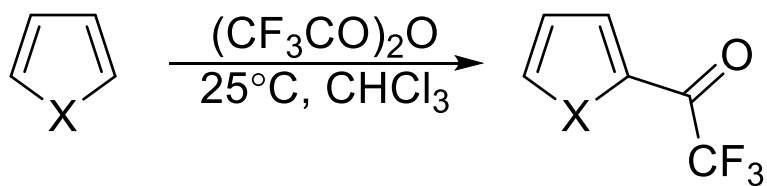


Конденсированные гетероциклы:

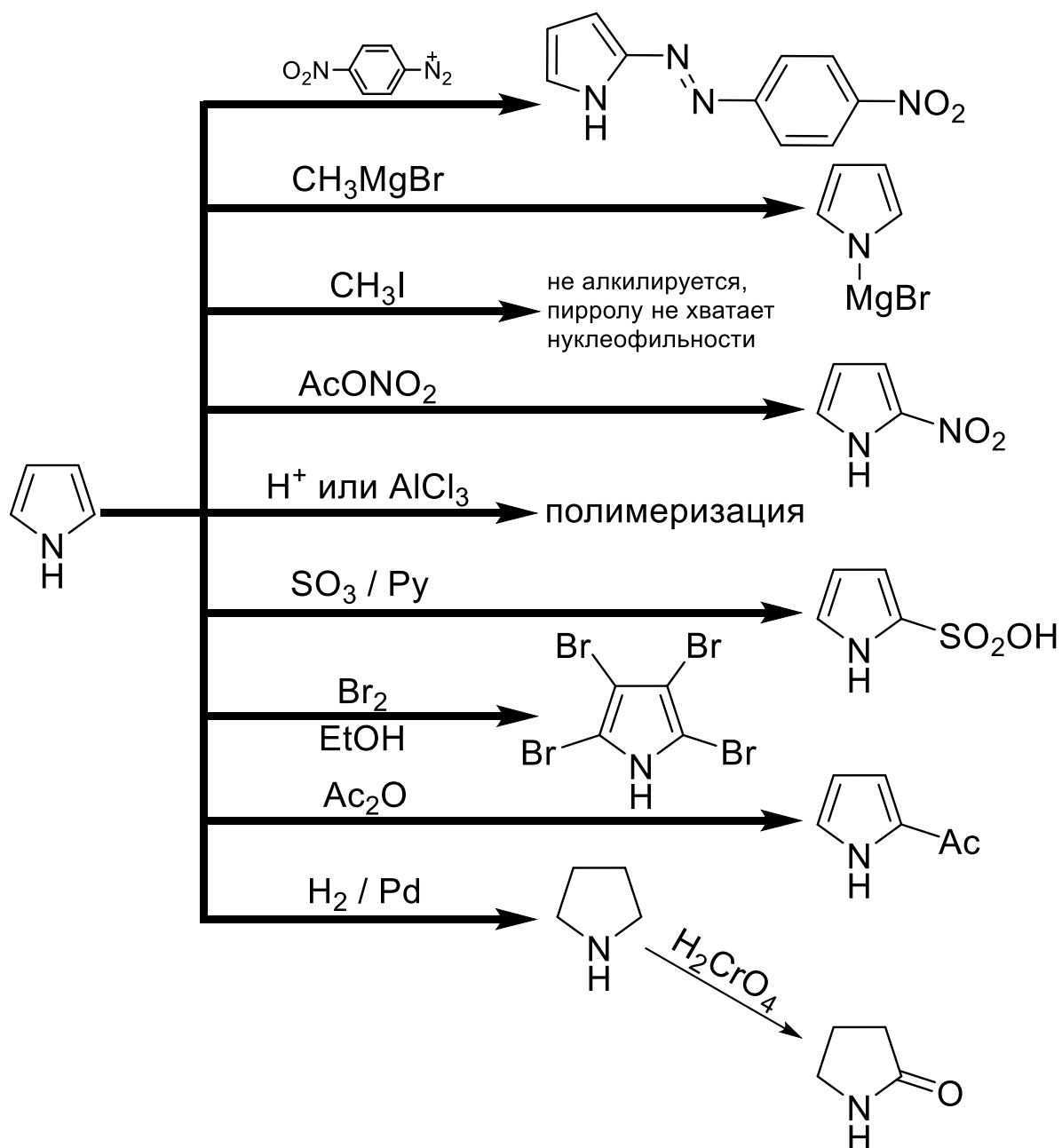


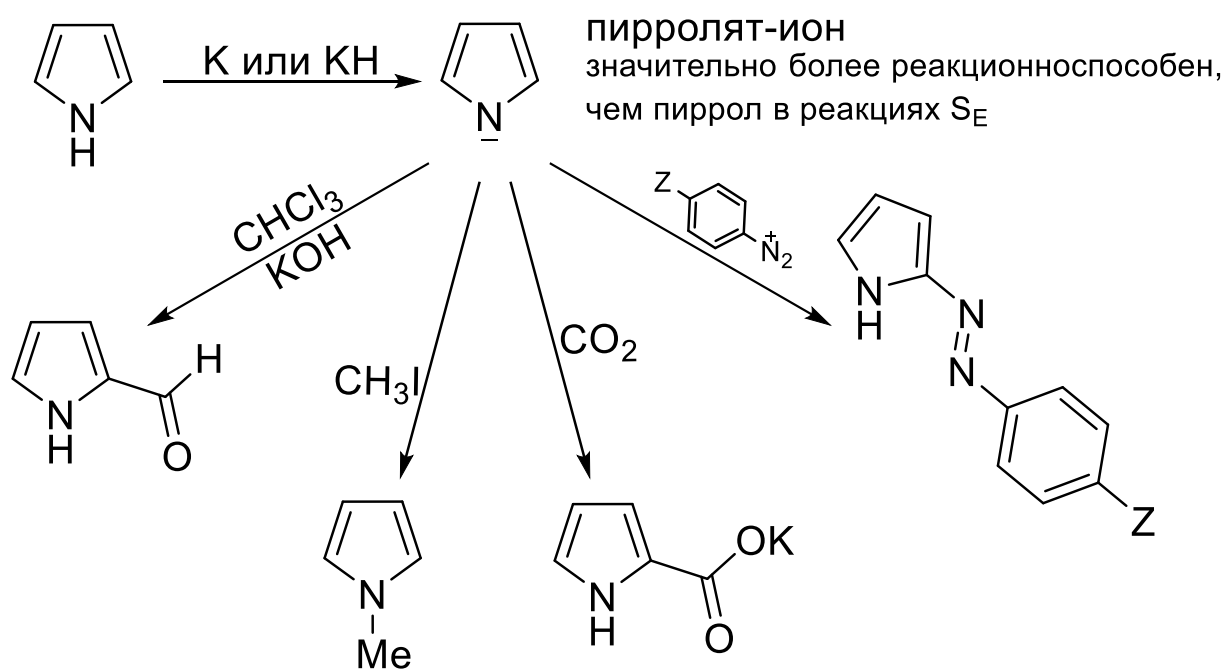
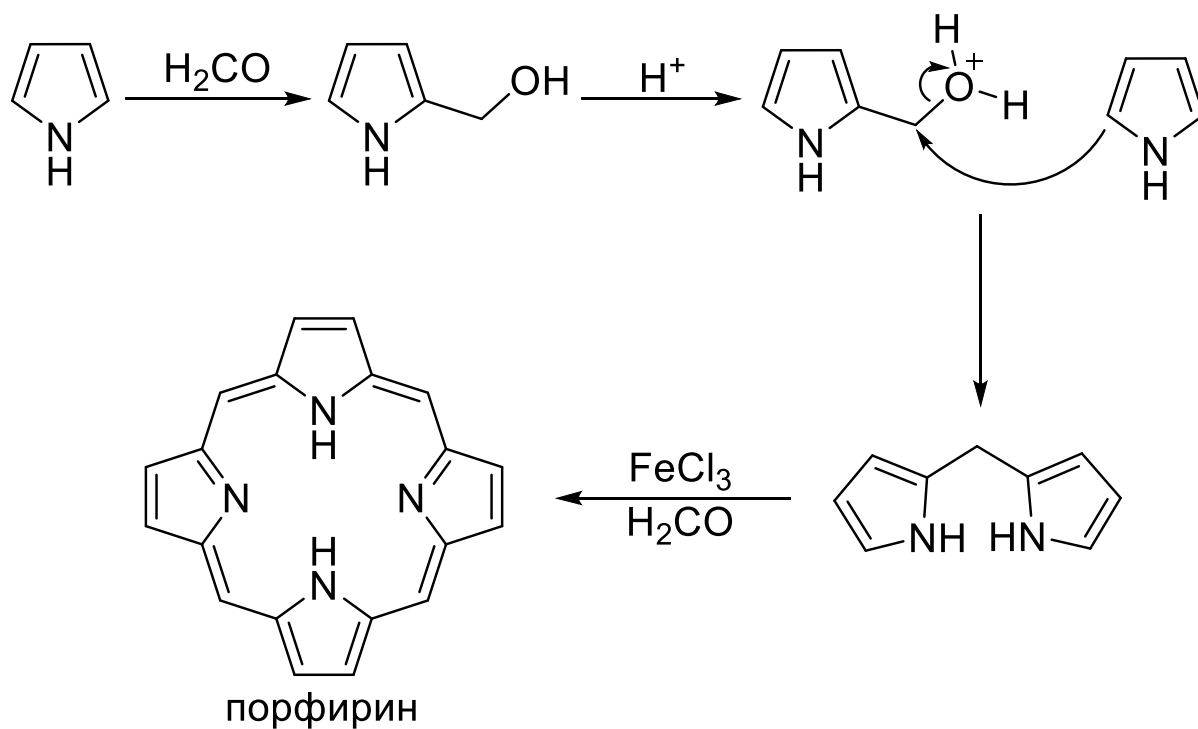
Химия пиррола

Как и фуран, и тиофен, пиррол является ароматическим соединением ($4\pi+2p$, итого 6 электронов в системе), неподеленная пара азота входит в сопряжение, поэтому он не является нуклеофилом и не проявляет основных свойств. Поэтому пирролу свойственны реакции электрофильного замещения, в которые он охотно вступает. Например, для реакции ацилирования (см. ниже) приведены относительные скорости процесса для аналогов пиррола. Тиофен так медленно вступает в реакцию, поскольку 3d электроны серы дезактивируют кольцо, хотя оно все-равно остается более восприимчивым к атаке электрофилами, чем у бензола.



X=	NH	O	S
Отн. скорость	5.3×10^7	1.4×10^2	1

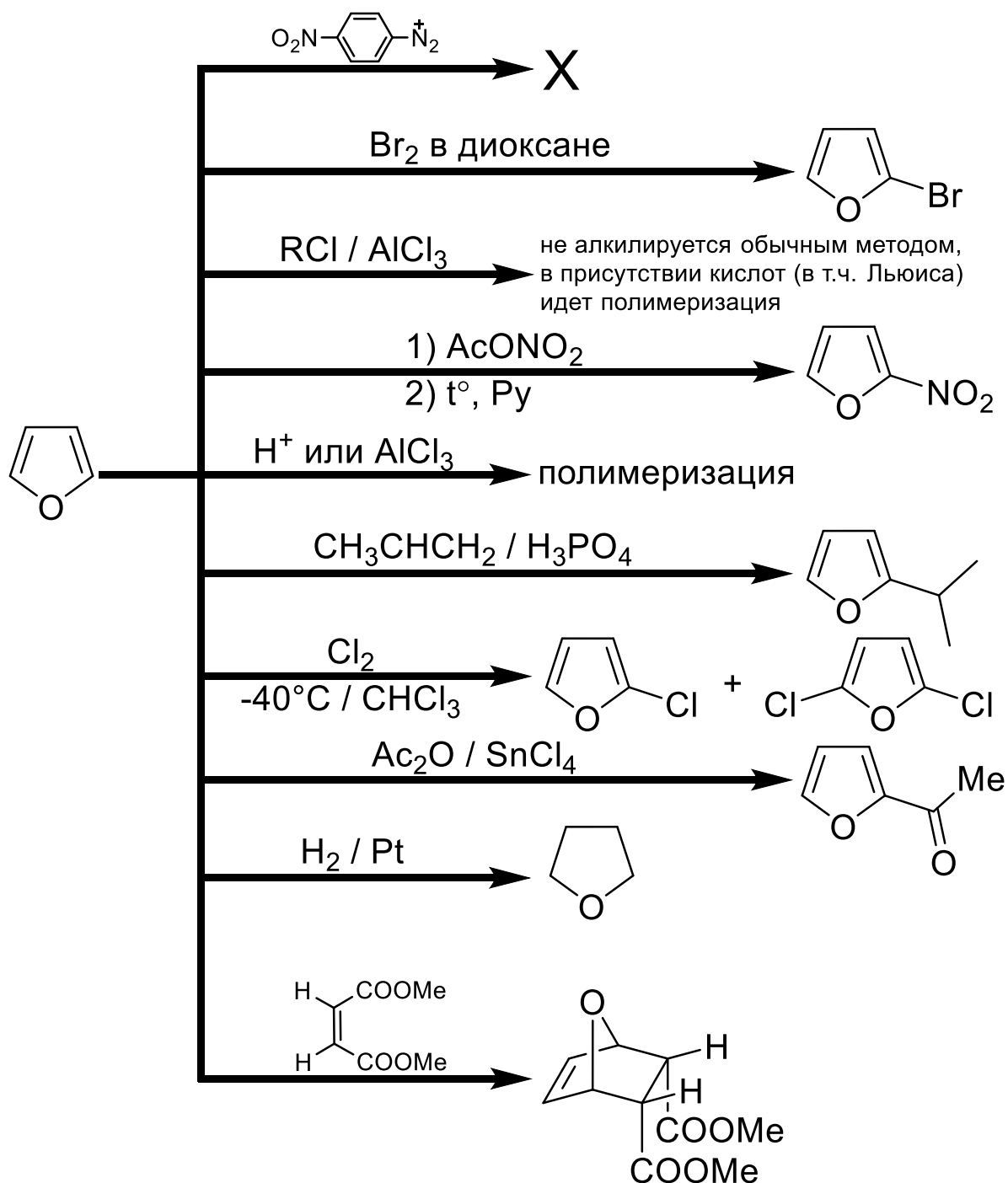




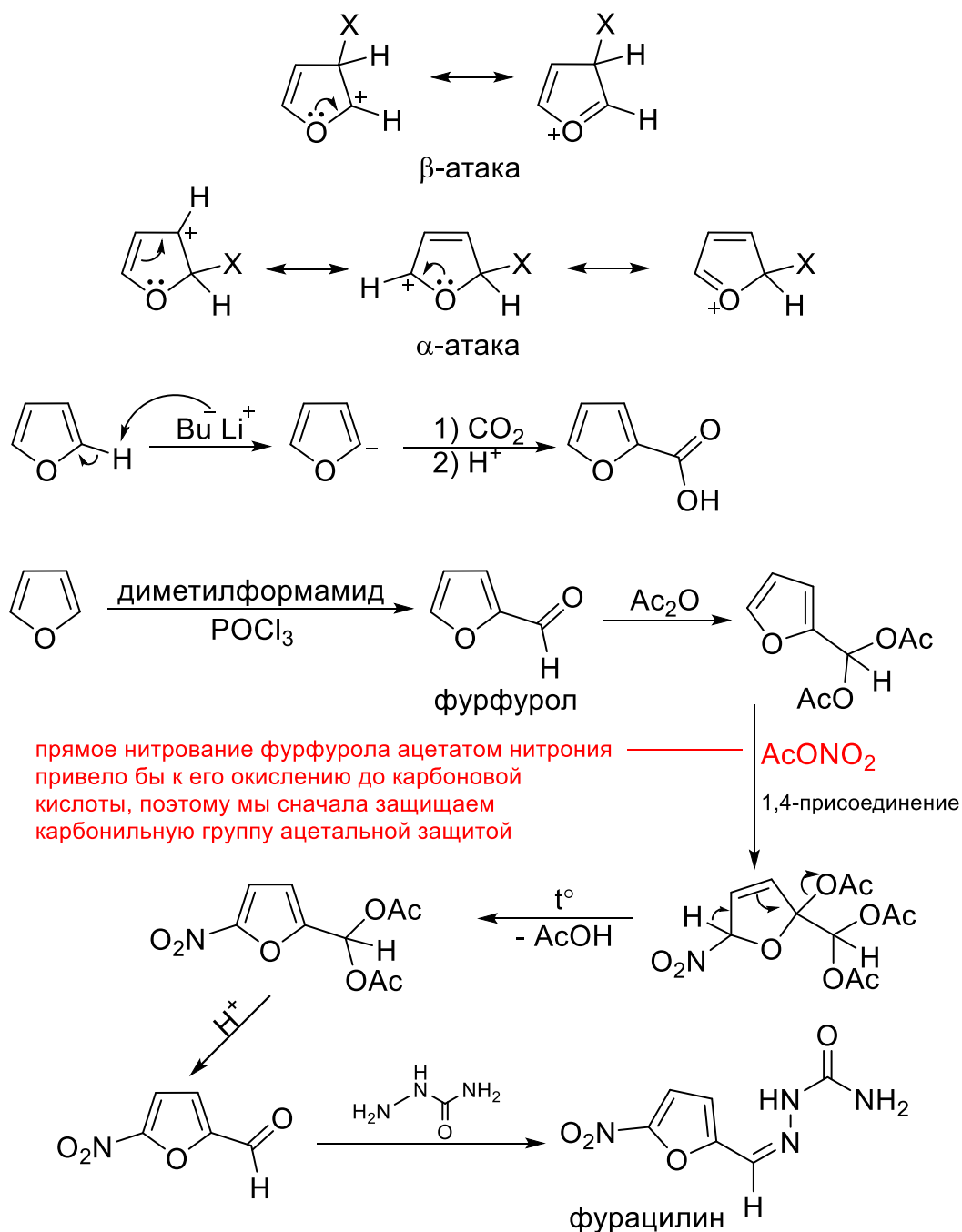
Обратите внимание, что в реакцию с пирролом вводили активированную соль (нитро-группа в пара положении, будучи сильным акцептором электронной плотности,

повышает положительный заряд у диазониевого атома углерода) диазония, а с пирролятом калия прореагирует любая.

Химия фурана

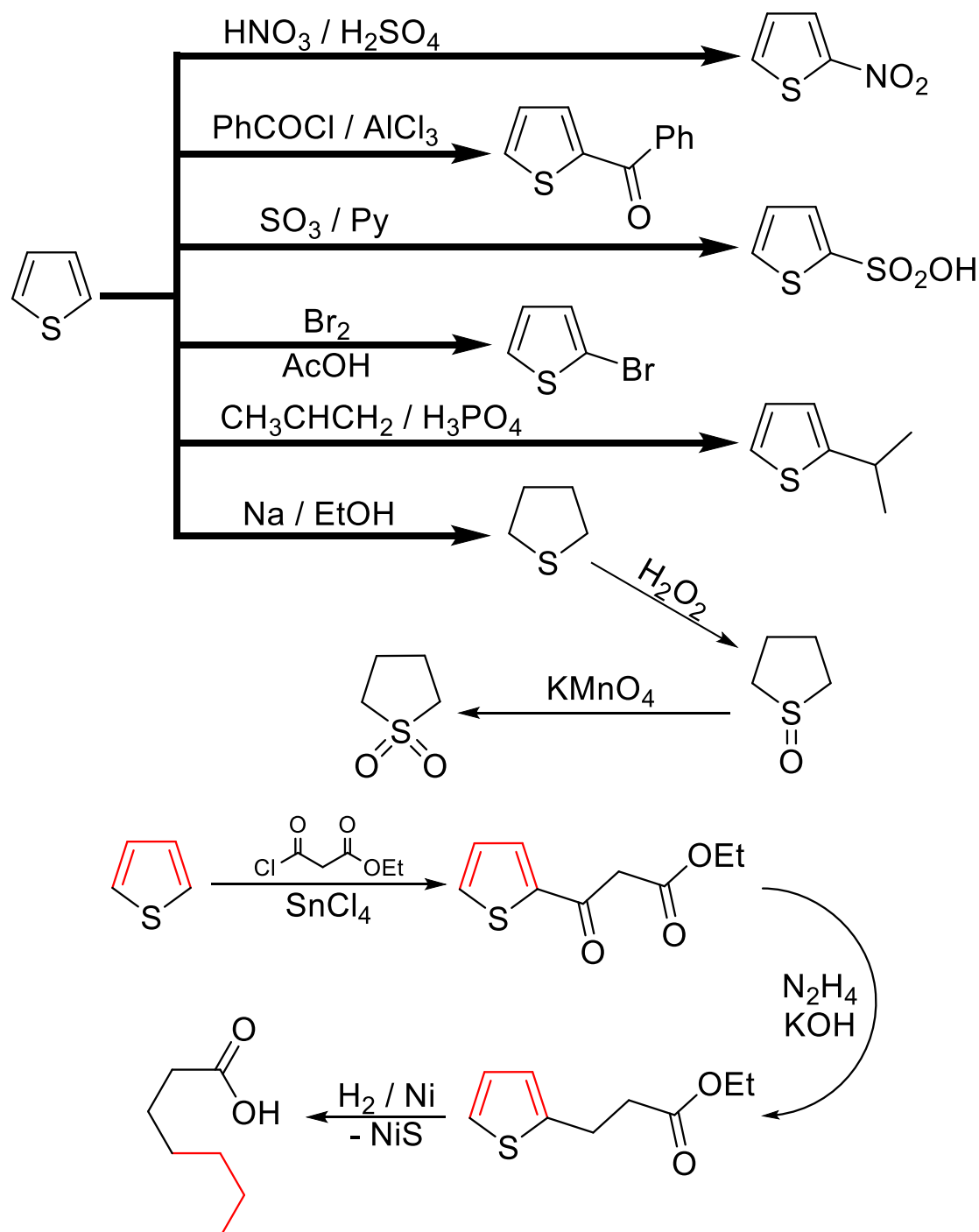


Из трех рассматриваемых пятичленных гетероциклов фуран является наименее ароматичным и во многих реакциях заметно проявляет диеновый характер (р. Дильса–Альдера; 1,4-присоединение). Реакции электрофильного ароматического замещения для фурана известны, однако они требуют специальных реагентов (например, весьма слабой кислоты Льюиса SnCl_4), т. к. под действием кислот фурановое кольцо разрушается намного легче, чем пиррол. В этих реакциях он значительно похож на пиррол — весьма активен и реагирует преимущественно по α -положениям, что следует из большей устойчивости переходного состояния для атаки по нему:



Химия тиюфена

В отличие от фурана и пиррола тиюфен не является ацидофобным соединением (может находиться в кислой среде без угрозы полимеризации или гидролиза). Он и его соединения редко встречаются в природе (например, биотин или витамин Н), а по реакционной способности он достаточно близок к бензолу:

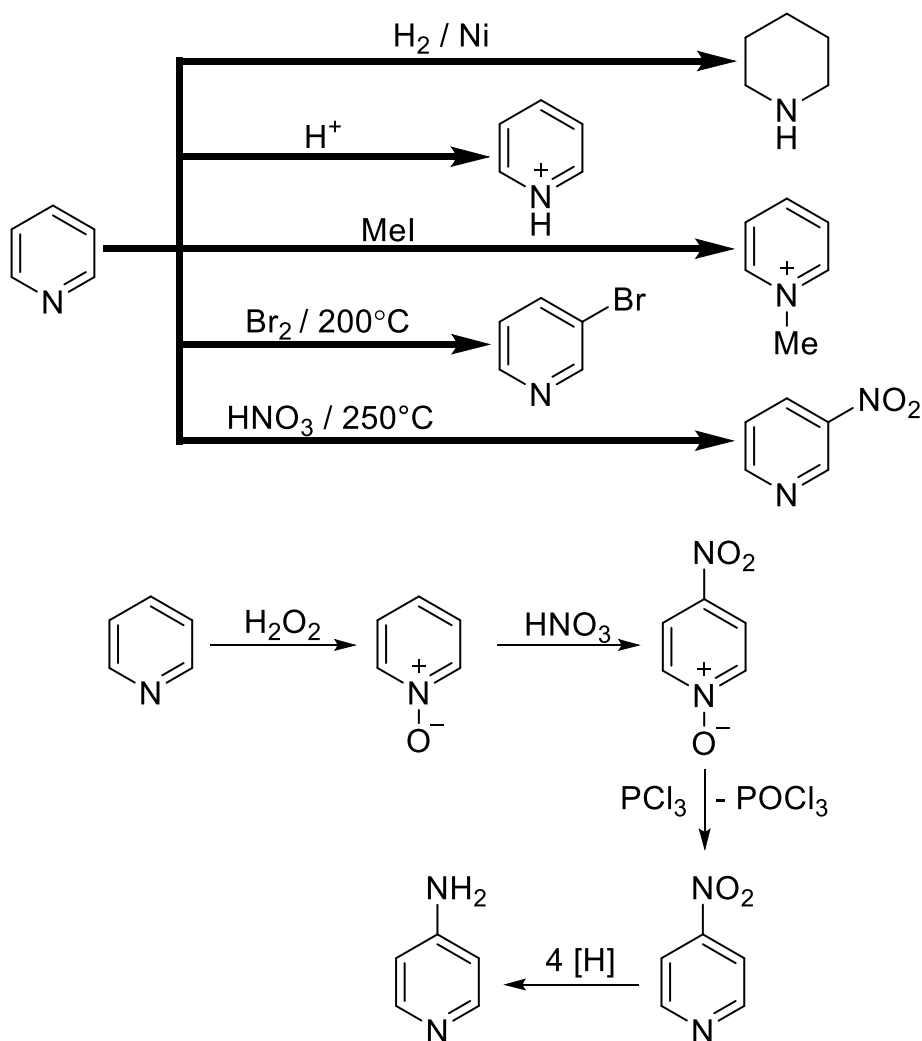


Лекция 9 Гетероциклы. Пиридин

Химические свойства пиридина

Основные свойства

1. Непредельное соединение, но ароматическое
2. Основность (протонируется кислотами по азоту)
3. Нуклеофильность, так как у азота неподеленная электронная пара не участвует в сопряжении
4. Реакции электрофильного замещения в пиридиновом кольце идут плохо, поскольку атом азота оттягивает электронную плотность на себя (его реакционная способность в этих реакциях сравнима с реакционной способностью бензола)
5. Уникальное свойство — реакции нуклеофильного замещения в ароматическом кольце (см. следующий далее)



Nc1ccccn1 $\xrightarrow{\text{HNO}_3}$ Nc1cc([N+](=O)[O-])ccn1

 нитруется легче, чем пиридин

Nc1ccccn1 $\xrightarrow[\text{HCl}]{\text{NaNO}_2}$ Nc1cc(O)ccn1 $\rightleftharpoons$ Nc1cc(=O)ccn1

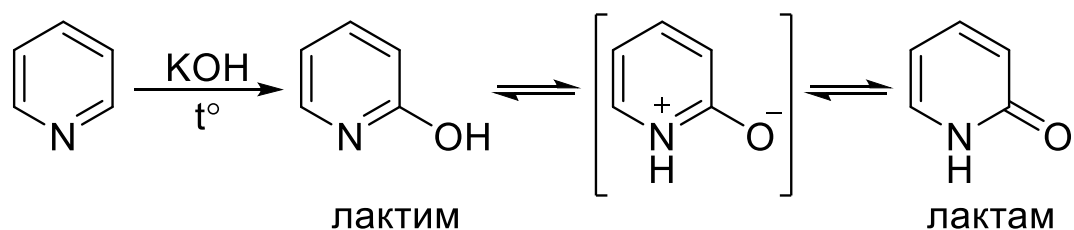
 $\rightleftharpoons$

Oc1ccccn1 $\rightleftharpoons$ O=c1cc[nH]c1

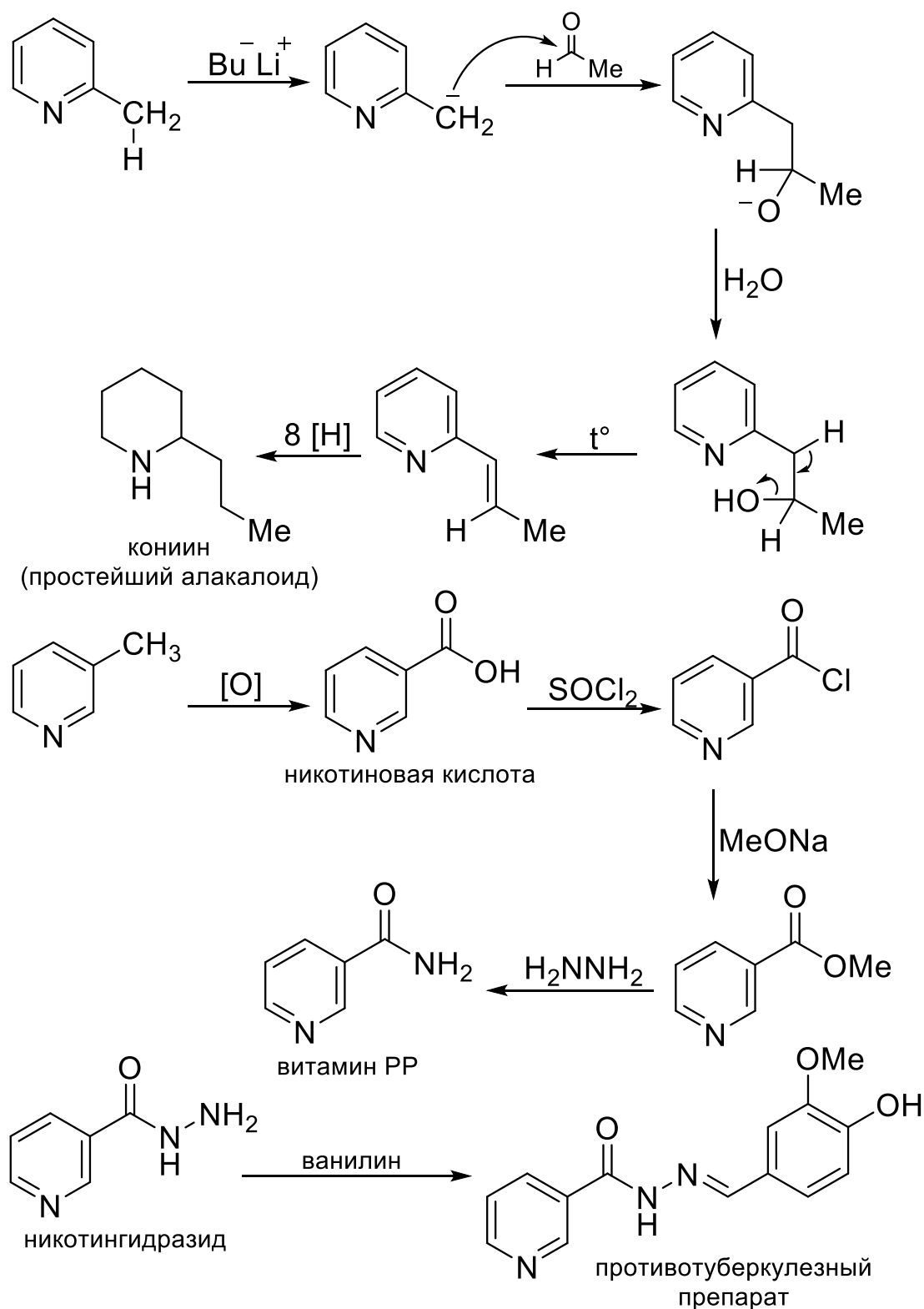
 прототропная таутомерия

 для β -изомера прототропная таутомерия отсутствует

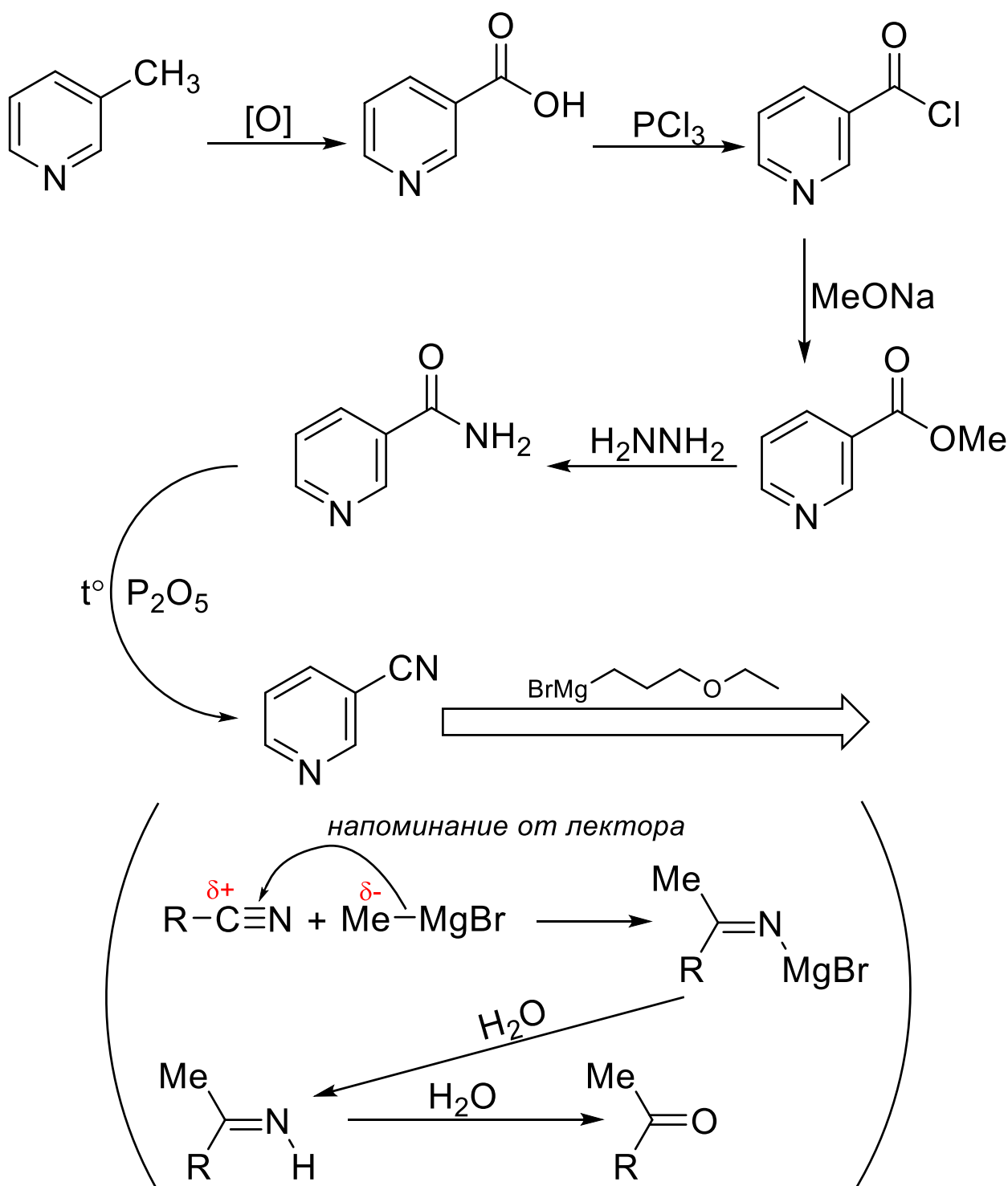
лактим-лактамная таутомерия

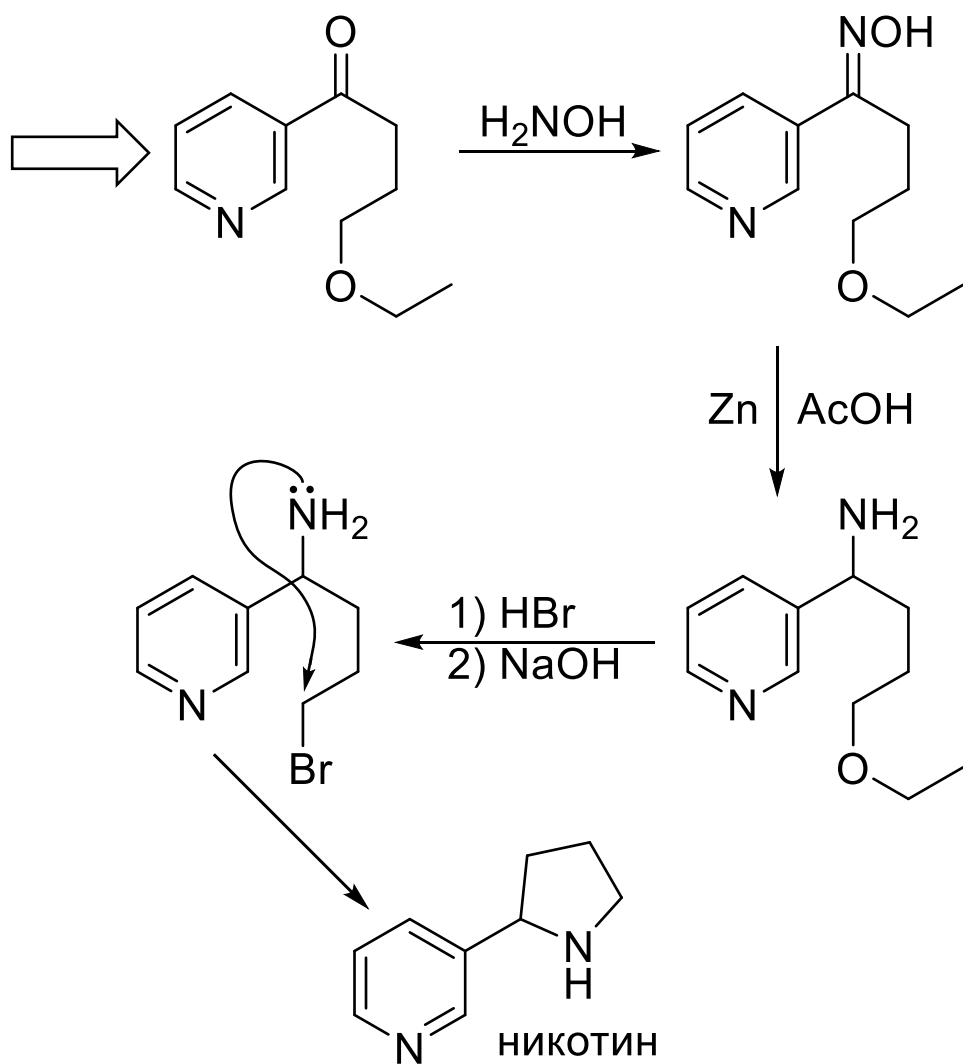
c1ccncc1.N=[NH2+].[NH2-]>>c1ccncc1N

Пикколины (метилтиридины)



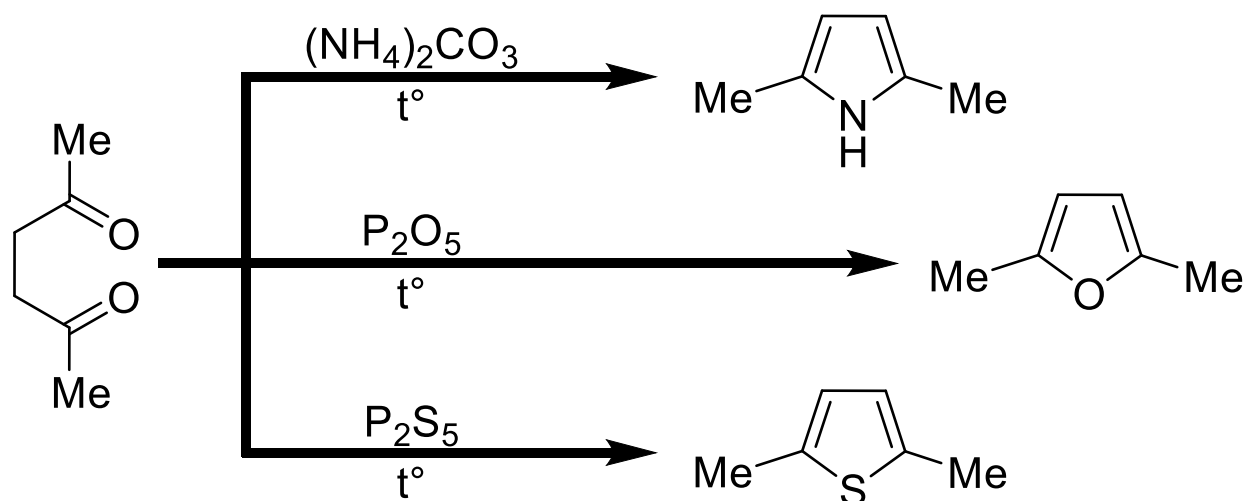
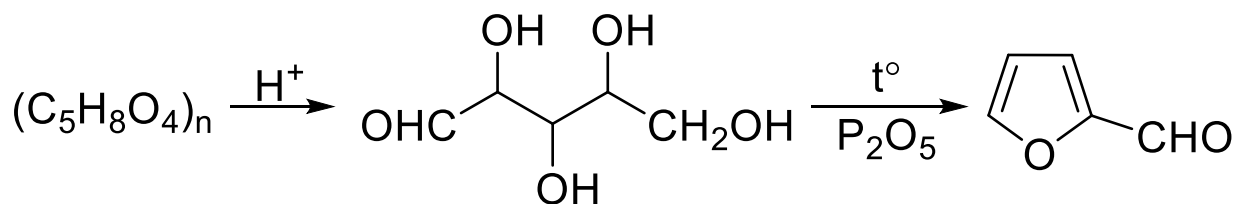
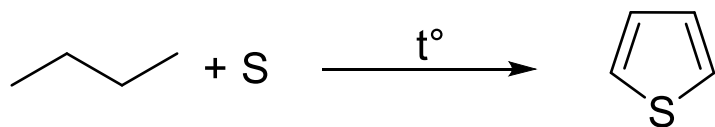
Синтез никотина



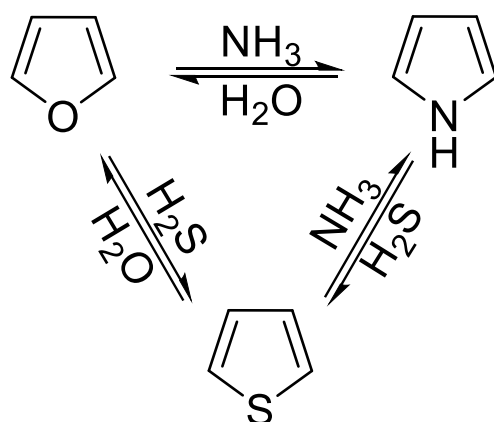


Лекция 10 Гетероциклы. Получение. Свойства азолов

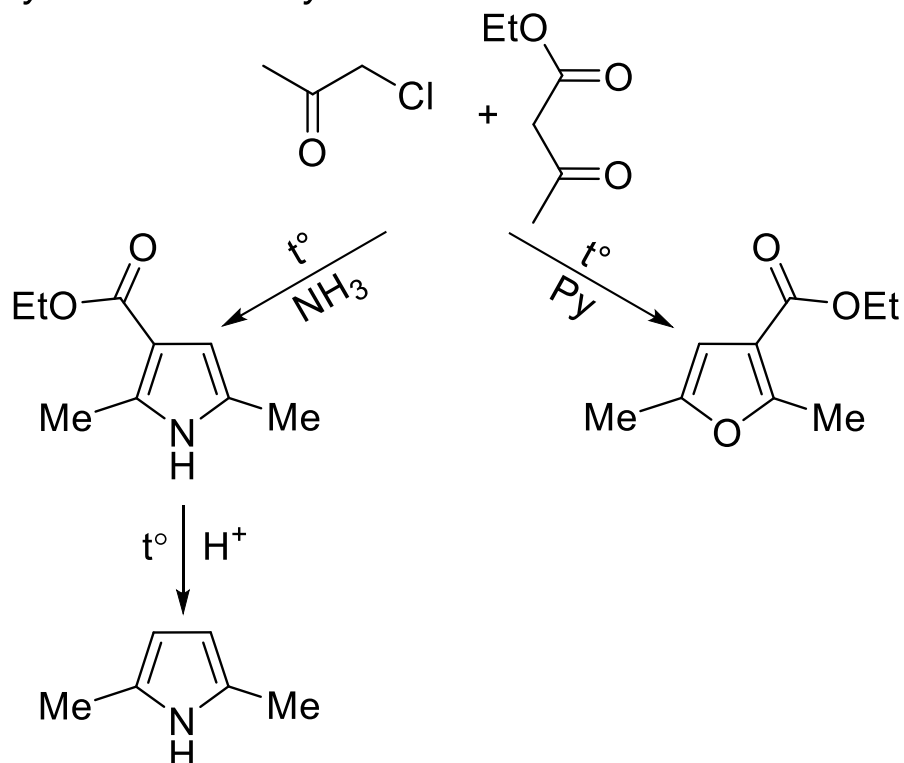
Получение пятичленных циклов



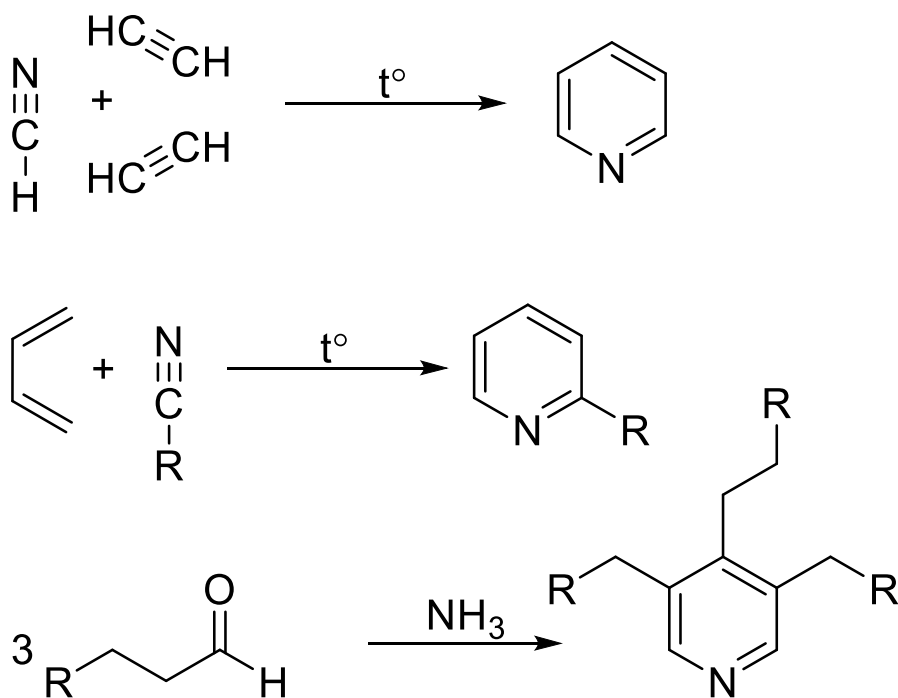
цикл Юрьева:
(Al_2O_3 400°C)



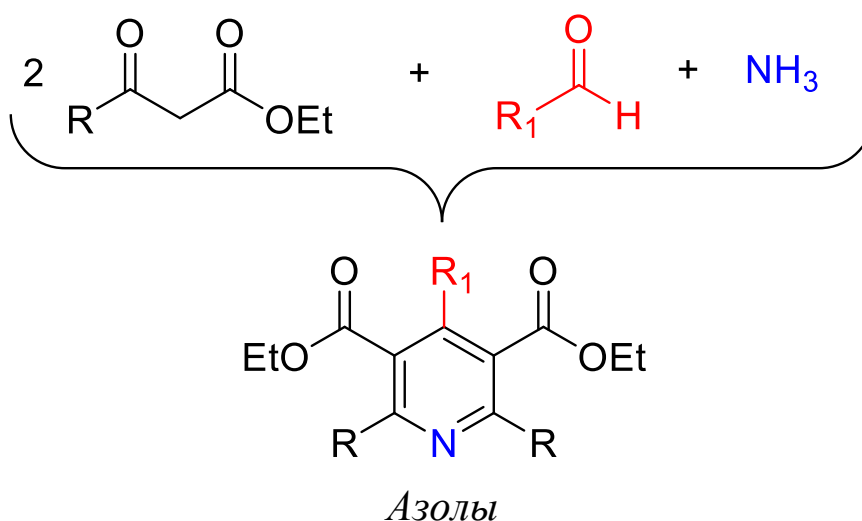
получение по Ганчу:



Получение пиридина

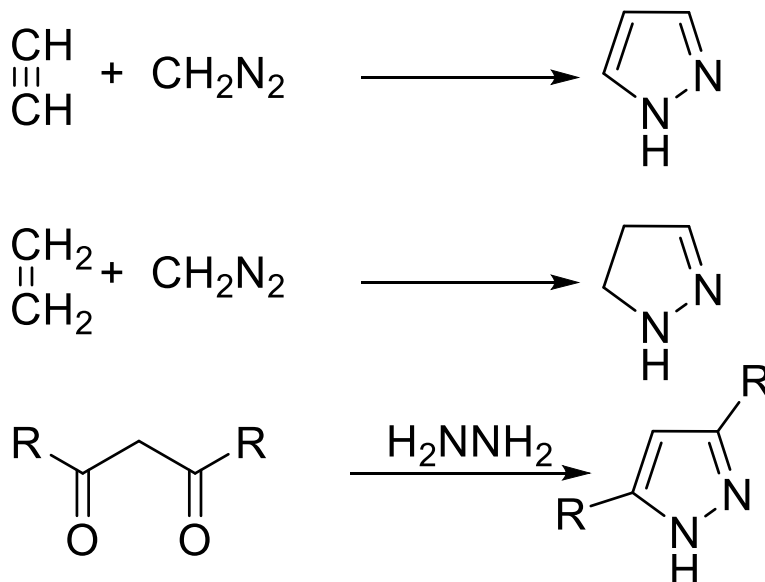


синтез по Ганчу:

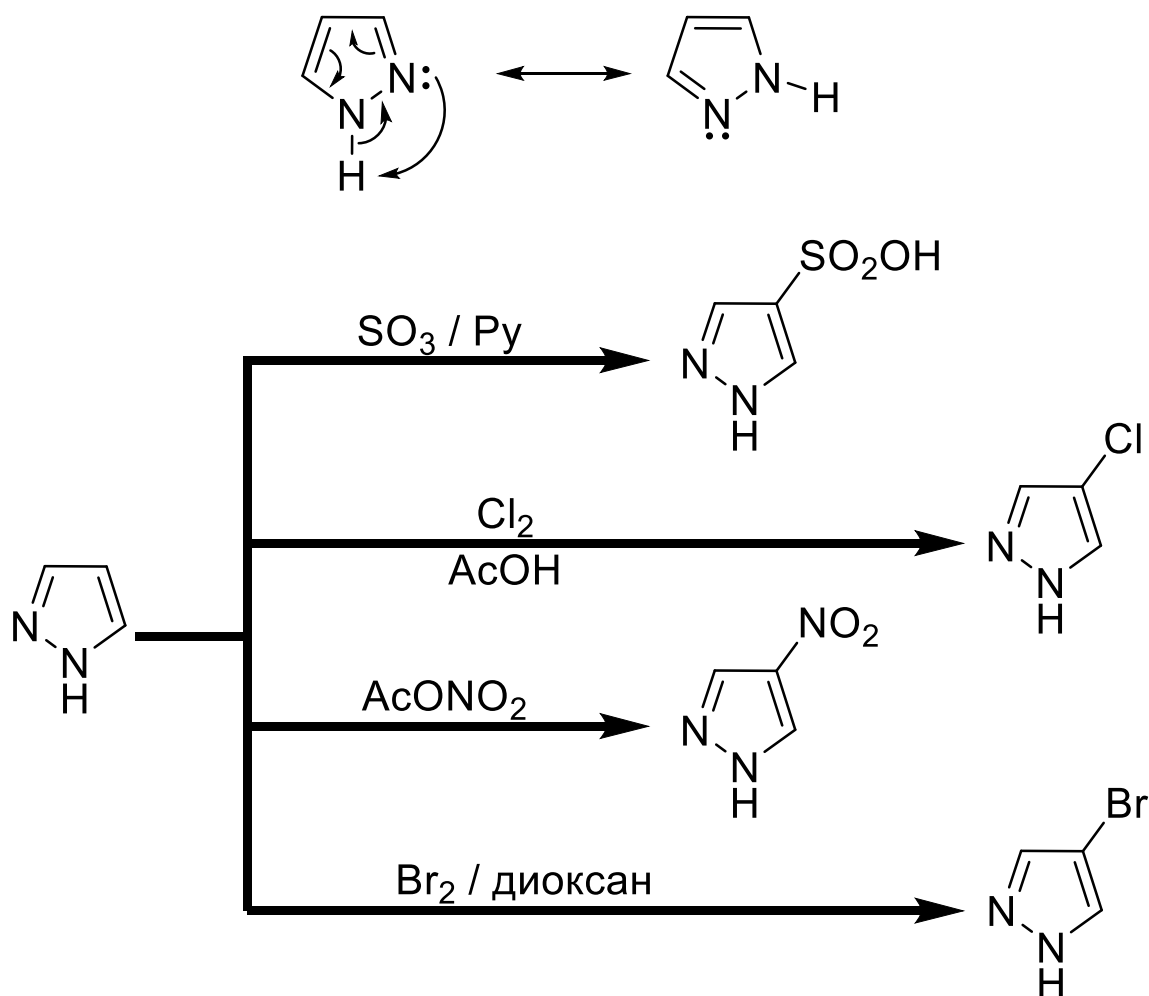


Пиразол

Пиразол является амфотерным соединением из-за наличия в нем как пиррольного кислого протона, так и основного пиридинового азота. Это приводит к тому, что между его молекулами образуются водородные связи, повышая температуру кипения до 186°C.



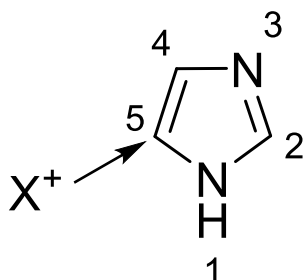
Результатом прототропной таутомерии является то, что различная ориентирующая способность двух атомов азота усредняется, приводя к тому, что электрофильное замещение идет в β-положении пиррольного кольца:



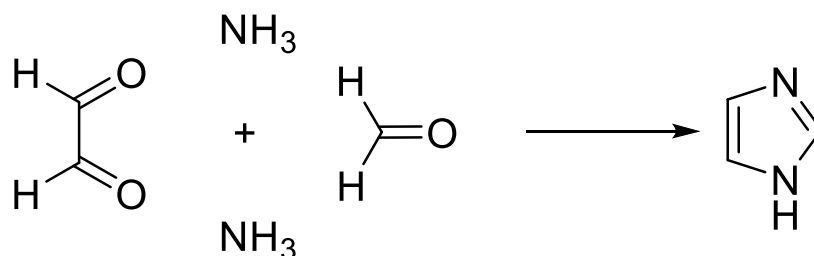
Имидазол

Имидазол благодаря меньшим стерическим препятствиям образует более прочные водородные связи, чем пиразол, вследствие чего его температура кипения еще выше — 256°C. Ему характерны следующие свойства:

1. Непредельность и ароматичность
2. Ориентирующие эффекты пиррольного и пиридинового атомов азота в нем согласованы, в связи с чем электрофильное замещение всегда идет в пятое положение имидазольного кольца



3. Амфотерность, аналогичная пиразольной, а следовательно и прототропная таутомерия, приводящая к эквивалентности положений 4 и 5
4. Устойчивость к окислению (имидазол не окисляется даже хромовой кислотой H_2CrO_4)
5. Возможность N-алкилирования





ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА



teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

