КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ И РЕАГЕНТОВ. КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА БИОМОЛЕКУЛ

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОЛЕКУЛ. ЛЕКЦИЯ 2.

План

1. Основные закономерности протекания реакций
2. Классификация реакций и реагентов
3. Факторы, определяющие реакционную способность
4. Кислотные и основные свойства биомолекул

1. Основные закономерности протекания реакций

Термины

Реакционная способность – способность вещества вступать в химическую реакцию и реагировать с большей или меньшей скоростью.

Субстрат – вещество, вступающее в реакцию.
Как правило, это вещество, в котором у атома углерода происходит разрыв старой и образование новой связи.

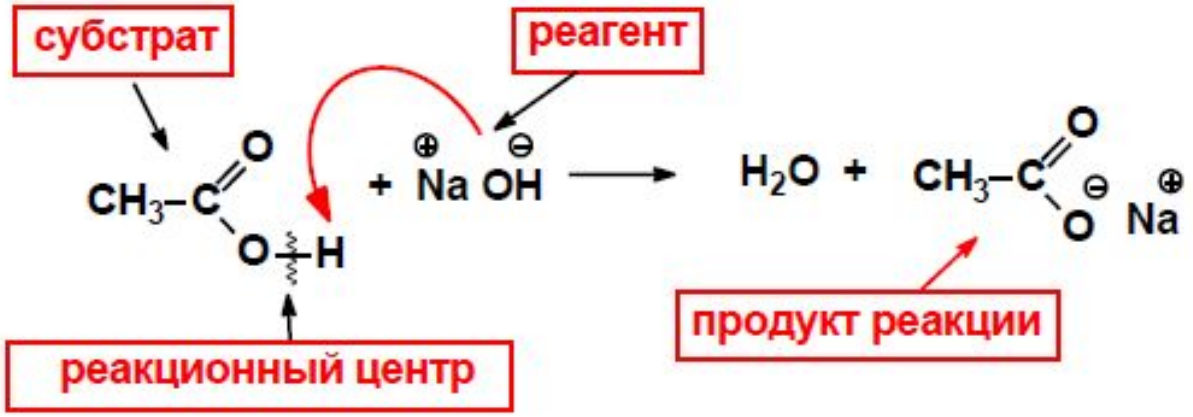
Реагент – соединение, действующее на субстрат

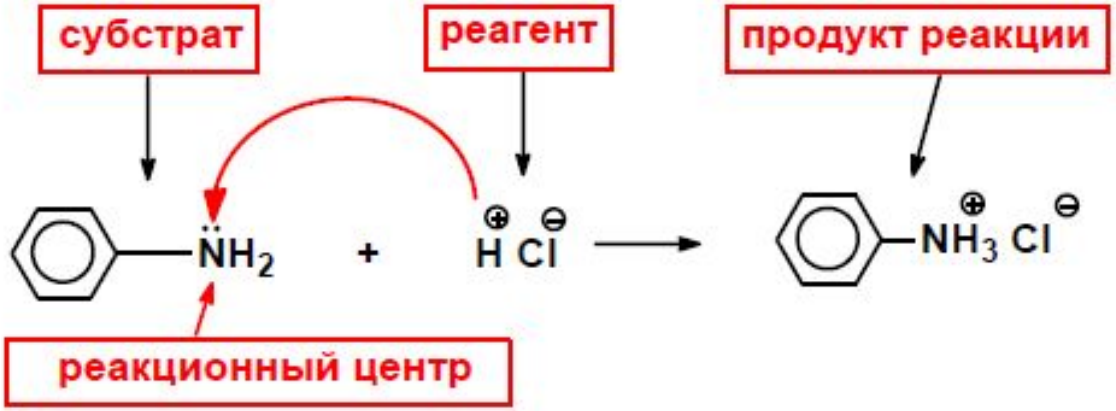
Реакционный центр – это атом или группа атомов, непосредственно участвующие в данной химической реакции.

В биохимических процессах реагентами считают ферменты (биокатализаторы), а вещества, подвергающиеся их действию, называют субстратами.

1. Основные закономерности протекания реакций

Термины





1. Основные закономерности протекания реакций

Механизм реакции

Химические реакции представляют собой процессы, сопровождающиеся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ.

Движущей силой химических реакций является стремление к образованию новых, обладающих меньшей свободной энергией, и, следовательно, более стабильных систем. Направление конкретной реакции определяется распределением электронной плотности в исходных соединениях (**статический фактор**) и относительной устойчивостью возможных промежуточных частиц (**динамический фактор**).

Большинство органических реакций включает несколько последовательных (элементарных) стадий. Детальное описание совокупности этих стадий называется **механизмом.**

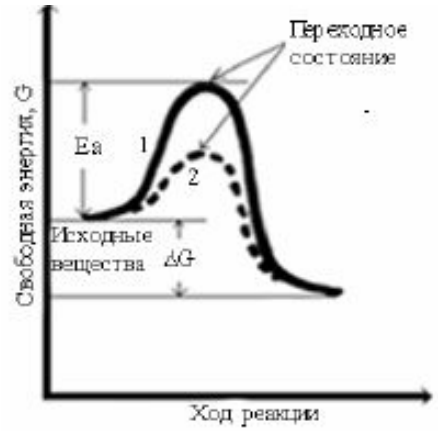
Механизм реакции – детальное описание путей реакции, протекающей в системе с учетом ее макро- и микроизменений.

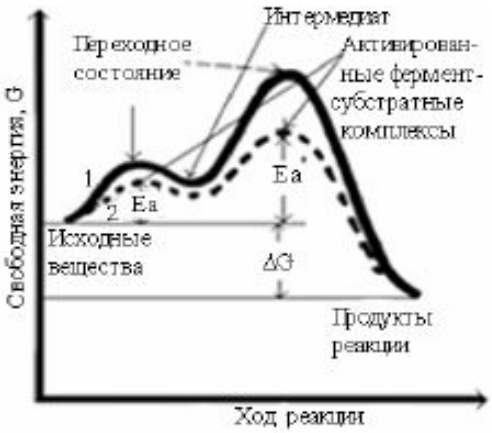
1. Основные закономерности протекания реакций

Механизм реакции

Общая скорость сложной химической реакции определяется (*лимитируется*) скоростью её наиболее медленной стадии, а скорость составляющих элементарных реакций – их **энергией активации E_a**.

Последняя необходима для осуществления эффективного столкновения молекул, приводящего к взаимодействию. Её можно определить также как энергию, необходимую для достижения системой **переходного состояния**, иначе называемого активированным комплексом, превращение которого в продукты реакции происходит уже самопроизвольно. Чем меньше величина энергии активации реакции, тем выше её скорость.





1 – некатализируемая реакция
2 – катализируемая реакция

2. Классификация реакций и реагентов

Типы реагентов

Кислотные реагенты (кислоты) — частично или практически нацело ионизированные в водных растворах нейтральные молекулы (CH_3COOH, HCl) или положительно заряженные частицы (NH_4^+, H_3O^+), способные быть донором протона по отношению к реакционному партнеру.

Основные реагенты (основания) — отрицательно заряженные частицы (HO^-, RO^-) или нейтральные молекулы (NH_3, H_2O), способные оторвать протон от кислотного реакционного центра (обозначаются символами **B^- или B**).

2. Классификация реакций и реагентов

Типы реагентов

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) частицы, образующие новую ковалентную связь с реакционным партнером, несущим частичный или полный положительный заряд, предоставляя для этого свою электронную пару (обозначаются символами **Nu^- или Nu**

Такие частицы могут быть отрицательно заряженными — гидрид-ион H^-, хлорид-ион Cl^-, гидроксид-ион HO^-, алкоксид-ион RO^-, карбанион R_3C^- или быть электронейтральными. В таком случае их нуклеофильность обусловлена наличием *n*- или π-электронов (NH_3, H_2O, $CH_2{=}CH_2$, C_6H_6).

Термин «нуклеофил» применяется к частице, реагирующей с любым электрофильным реакционным партнером за исключением протона H^+.

Электрофильные реагенты (электрофилы) — частицы, образующие новую ковалентную связь за счет электронной пары реакционного партнера (обозначаются символом **E^+ или E**. Такие частицы могут нести положительный заряд — протон H^+, бром-катион Br^+, карбокатионы R_3C^+, ацилий-катионы $RC(O)^+$ или быть электронейтральными, как, например, триоксид серы SO_3 и хлорид алюминия $AlCl_3$.

2. Классификация реакций и реагентов

Типы реагентов

Радикальные реагенты (радикалы) – это свободные атомы или частицы с неспаренным электроном (парамагнитные частицы).

$R^{\bullet}$ — $Cl^{\bullet}$, $Br^{\bullet}$, $HOO^{\bullet}$, $R^{\bullet}$, $^{\bullet}O—O^{\bullet}$ (бирадикал)

Окислители — нейтральные молекулы или ионы (O_2, Fe^{3+}, органические окислители), принимающие электроны или атомы водорода от органического субстрата (обозначаются символом [O] (или Ox)

Восстановители — нейтральные молекулы или ионы (H_2, Fe^{2+}, H^-, органические восстановители), отдающие электроны или атомы водорода органическому субстрату (обозначаются символом [H] (или Red)

2. Классификация реакций и реагентов

Способы разрыва ковалентной связи

1. **Гомолитический (свободнорадикальный)**

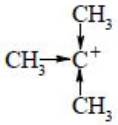
$$X{:}Y \longrightarrow X^{\bullet} + Y^{\bullet}$$

- образующиеся промежуточные частицы – ***радикалы***

2. **Гетеролитический (ионный)**

$$E{:}Nu \longrightarrow E^{+} + {:}Nu^{-}$$

- образующиеся органические промежуточные частицы
  - ***карбокатионы***
  - ***карбоанионы***



карбокатион H_3C^- карбанион

В *синхронных* (*согласованных*) реакциях разрыв старых и образование новых связей происходит одновременно (согласованно) без участия радикальных или ионных частиц.

2. Классификация реакций и реагентов

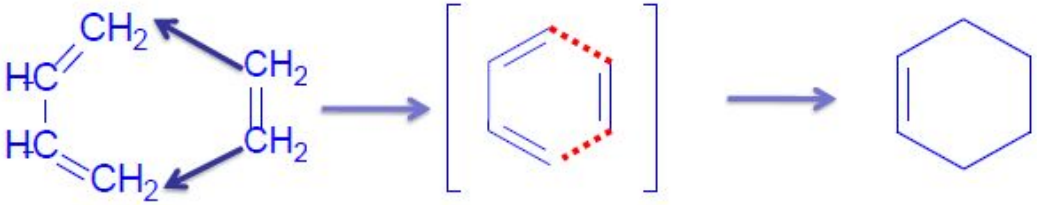
Типы реакций

1. *По характеру изменения связей в субстрате и реагенте*

(а) Гомолитические реакции

(б) Гетеролитические реакции

(в) Согласованные (синхронные) реакции



2. Классификация реакций и реагентов

Типы реакций

2. *По типу реагента*

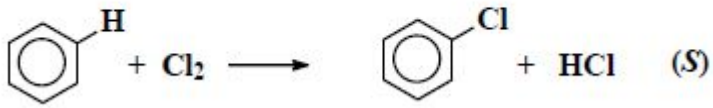
- радикальные
- электрофильные
- нуклеофильные
- окислительные
- восстановительные

2. Классификация реакций и реагентов

Типы реакций

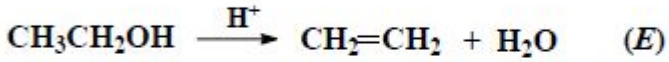
3. *По направлению (конечному результату)*

– **реакции замещения**

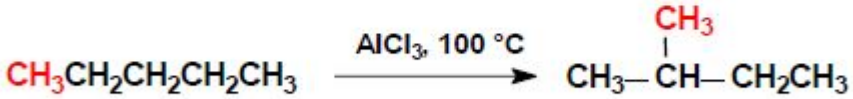


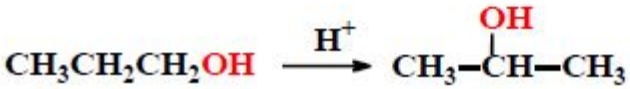
– **реакции присоединения**

– **реакции отщепления или элиминирования**



– **реакции перегруппировки (изомеризации)**





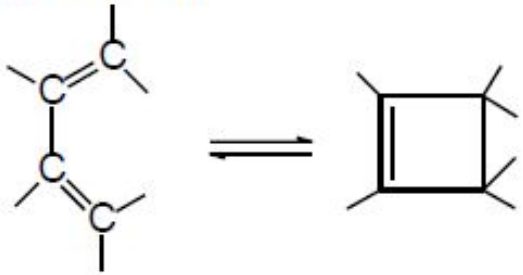
2. Классификация реакций и реагентов

Типы реакций

3. *По направлению (конечному результату)*

– **перициклические реакции (циклоприсоединение, электроциклические реакции, сигматропные перегруппировки, реакции переноса групп)**

- **Согласованное образование связей с одновременным перераспределением π-связей.**



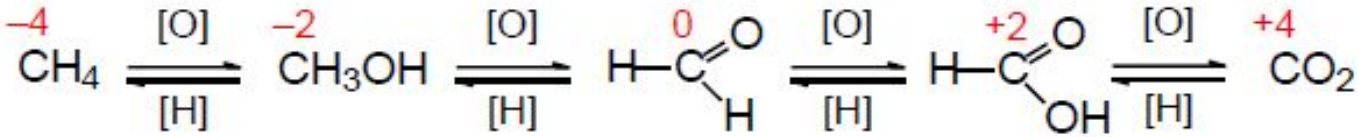
– **реакции циклизации**

2. Классификация реакций и реагентов

Типы реакций

3. *По направлению (конечному результату)*

– **окислительно-восстановительные реакции**



– **кислотно-основные взаимодействия**

2. Классификация реакций и реагентов

Типы реакций

4. По числу молекул (частиц), участвующих в стадии, определяющей общую скорость реакции

- **Мономолекулярные (диссоциативные)**

$$AB \longrightarrow A + B$$

$$C \longrightarrow D$$

- **Бимолекулярные (ассоциативные)**

$$A + B \longrightarrow AB$$

$$A + BC \longrightarrow AB + C$$

3. Факторы, определяющие реакционную способность

(статические и динамические)

Статические факторы — до вступления в реакцию

электронный *пространственный*

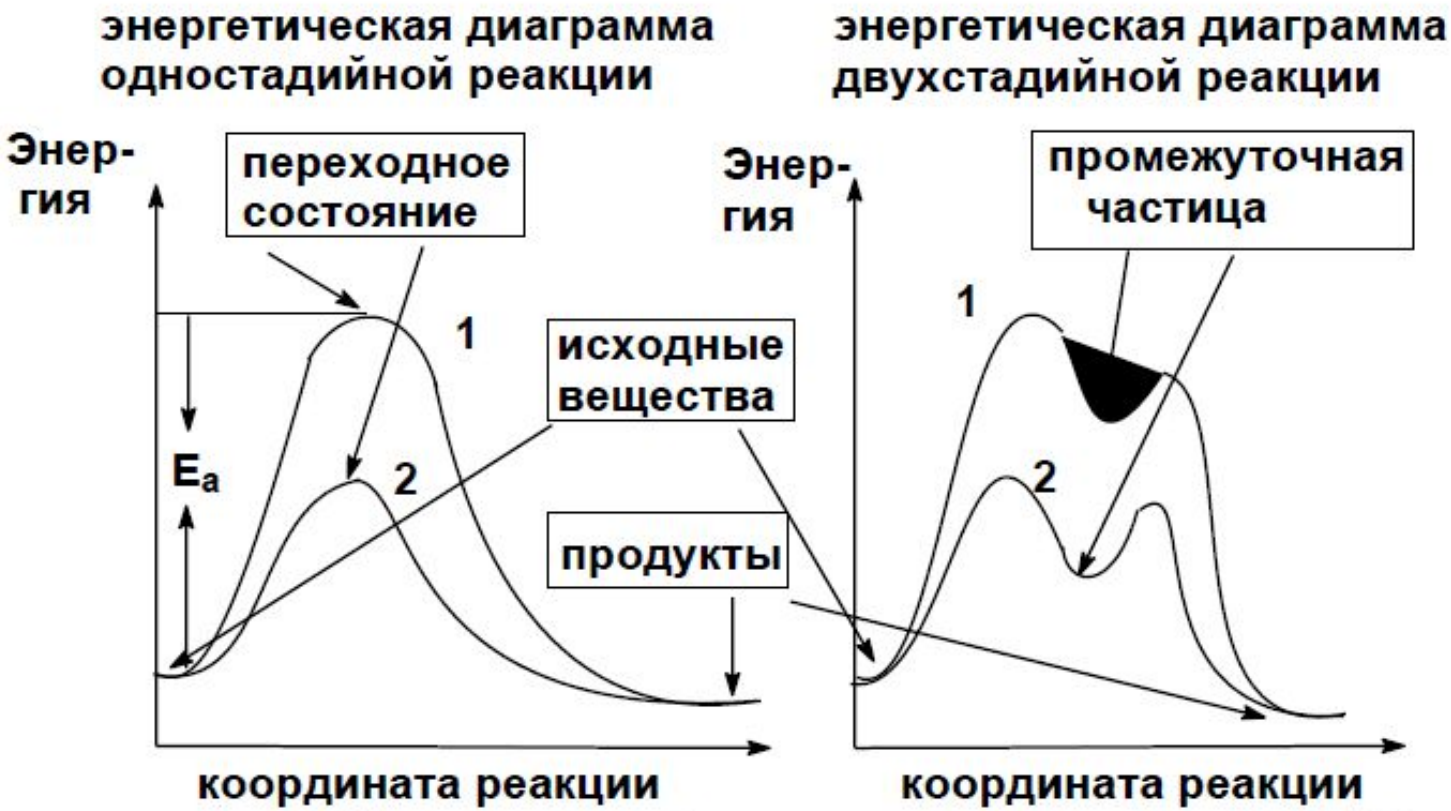
Динамические факторы — в процессе реакции

- Включают оценку энергии

- Чем больше возможностей для *делокализации* (рассредоточения) электронной плотности в *промежуточной частице* (свободном радикале, катионе, анионе, π-комплексе), или в *переходном состоянии*, тем более они устойчивы (стабильны), тем ниже их энергия и тем легче идет реакция.

3. Факторы, определяющие реакционную способность

Энергетические диаграммы



реакции (2) протекают быстрее и легче, чем реакции (1)

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Важными аспектами реакционной способности органических соединений являются их кислотные и основные свойства. Эти свойства часто обусловливают существование большинства органических биомолекул в организме в ионном состоянии. Перенос протона, например, между атомами кислорода, азота и серы, наблюдается в ходе многих биохимических реакций. Большую роль в биохимических процессах играет также кислотный или основный катализ, осуществляемый с участием соответствующих ионогенных групп ферментов.

Для оценки кислотности и основности органических соединений наибольшее значение имеют две теории — теория Брёнстеда и теория Льюиса.

Теории кислот и оснований:
- теория электролитической диссоциации (Аррениус);
- протолитическая теория (Бренстед-Лоури, 1923 г.);
- теория Льюиса (1925 г.).

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислотность и основность по Бренстеду

По теории Бренстеда кислотность и основность соединений связывается с переносом протона H^+.

Кислоты Бренстеда (протонные кислоты) – это нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов).

Основания Бренстеда – нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон (акцепторы протонов).

Кислотность и основность являются не абсолютными, а относительными свойствами соединений: кислотные свойства обнаруживаются лишь в присутствии оснований, основные свойства – только в присутствии кислот.

$$\text{Кислота} \rightleftarrows H^+ + \text{Основание}$$

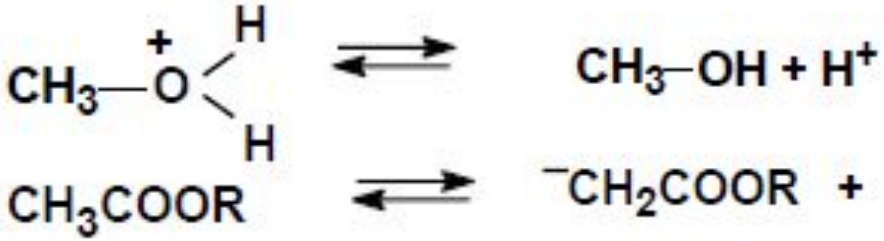
4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислотность и основность по Бренстеду

Сопряженные пары кислот и оснований, связанные переносом протона.

$$CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COO^- + H^+$$

$$CH_3NH_3^+ \rightleftharpoons CH_3NH_2 + H^+$$



Чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное ей основание

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислотность и основность по Бренстеду

Кислотность обычно определяется по отношению к воде как к основанию. Количественно она оценивается константой равновесия (К) реакции, заключающейся в переносе протона от кислоты к основанию (протолитическая реакция):

$$CH_3COOH + H_2O \rightleftarrows CH_3COO^- + H_3O^+$$

кислота; основание (избыток); ацетат-ион (сопряженное основание); ион гидроксония (сопряженная кислота)

Используя значение константы равновесия этой реакции и учитывая, что концентрация воды практически постоянна, можно определить произведение $K[H_2O]$, называемое константой кислотности (обозначается K_a, где a — начальная буква от англ. *acid*—кислота).

$$K = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[H_2O][CH_3COOH]}; \qquad K_a = K[H_2O] = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH]}.$$

Чем больше величина K_a, тем сильнее кислота. Для уксусной кислоты K_a равна $1{,}75 \cdot 10^{-5}$. Такие малые величины неудобны в практической работе, поэтому используют отрицательный логарифм $-\lg K_a = pK_a$ (например, для уксусной кислоты pK_a 4,75). Очевидно, что чем меньше значение pK_a, тем сильнее кислота.

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислотность и основность по Бренстеду

Типы кислот и оснований

Типы кислот

CH-кислоты	$RC{\equiv}C{-}H$
NH-кислоты	RNH_3^+
OH-кислоты	RCH_2OH
SH-кислоты	RSH

Типы оснований

π-основания

$CH_2{=}CH_2$

***n*-основания**

$R\ddot{N}H_2$ $R\ddot{O}H$ $R\ddot{S}H$

а) аммониевые (центр основности - $:N\langle$, $=\ddot{N}-$, $\equiv N:$) - амины, нитрилы, пиридин

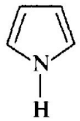
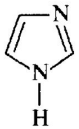
б) оксониевые (центр основности - $-\ddot{O}-$, $=\ddot{O}$) - спирты, простые эфиры, альдегиды, кетоны, функциональные производные кислот

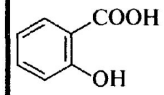
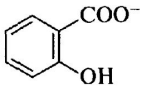
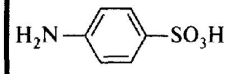
в) сульфониевые (центр основности - $-\ddot{S}-$) - тиоспирты, тиоэфиры

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислотность и основность по Бренстеду

Таблица 5.1. **Значения pK_a для различного типа брёнстедовских кислот в воде**

Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Неорганические кислоты		
Сильные кислоты (pK_a < 2)		
HI	I^-	–11
HBr	Br^-	–9
HCl	Cl^-	–7
H_2SO_4	HSO_4^-	–3
Слабые кислоты (pK_a ⩾ 2)		
HSO_4^-	SO_4^{2-}	2,0
H_3PO_4	$H_2PO_4^-$	2,1
$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	7,2
HPO_4^{2-}	PO_4^{3-}	12,4
HF	F^-	3,4
H_2S	HS^-	7,0
HS^-	S^{2-}	14,9
H_2O	HO^-	15,7
H_2CO_3	HCO_3^-	6,4
HCO_3^-	CO_3^{2-}	10,3
Органические кислоты		
SH-*кислоты*		
C_2H_5SH	$C_2H_5S^-$	10,5
RSH	RS^-	10—11
C_6H_5SH	$C_6H_5S^-$	6,5
$CH_3C(O)SH$	$CH_3C(O)S^-$	3,4
NH-*кислоты*		
$CH_3C(O)NH_2$	$CH_3C(O)NH^-$	25
		16,5
		14,5

Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Органические кислоты		
OH-*кислоты*		
ROH	RO^-	16—18
ArOH	ArO^-	8—11
HCOOH	$HCOO^-$	3,7
RCOOH	$RCOO^-$	4,7—4,9
$CH_2{=}CHCOOH$	$CH_2{=}CHCOO^-$	4,2
HOOCCOOH	$HOOCCOO^-$	1,2
$HOOCCH_2COOH$	$HOOCCH_2COO^-$	2,8
$CH_3CHOHCOOH$	$CH_3CHOHCOO^-$	3,9
C_6H_5COOH	$C_6H_5COO^-$	4,2
ArCOOH	$ArCOO^-$	3,5—4,5
		3,5
		3,2
$HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH$*		3,1
CH-*кислоты*		
Cl_3CH	Cl_3C^-	15,7
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	$CH_3CO\bar{C}HCOOC_2H_5$	10,7
CH_3COCH_3	$CH_3COCH_2^-$	20
$CH{\equiv}CH$	$CH{\equiv}C^-$	25
$CH_2{=}CH_2$	$CH_2{=}CH^-$	36,5
C_6H_6	$C_6H_5^-$	43
CH_4	CH_3^-	48

4. Кислотные и основные свойства биомолекул
Факторы, определяющие кислотность

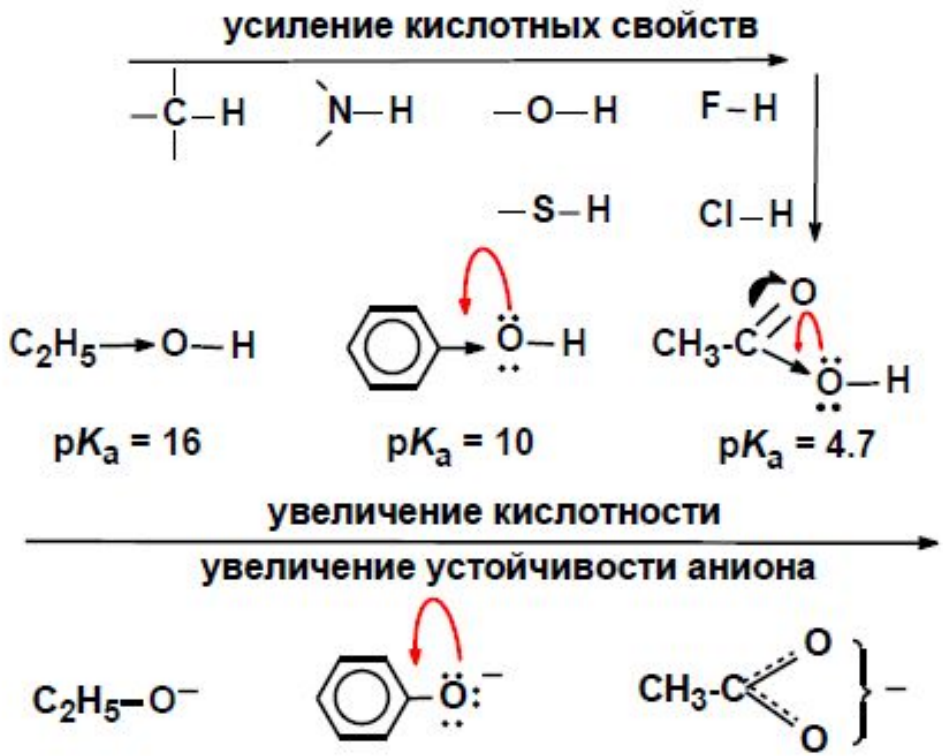
❖ Сила кислоты

Чем стабильнее анион, тем сильнее сопряженная кислота.

- *электроотрицательность и поляризуемость элемента*
- *степень делокализации отрицательного заряда*
- *способность аниона к сольватации (взаимодействию с раство-рителем).*

Увеличение электроотрицательности атомов углерода →

	C_{sp^3}	C_{sp^2}	C_{sp}
Увеличение силы кислоты →			
	$CH_3—CH_3$	$CH_2=CH_2$	$HC\equiv CH$
pK_a	42	36,5	25

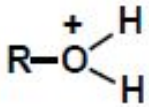


4. Кислотные и основные свойства биомолекул
Факторы, определяющие кислотность

- ***Электроноакцепторные заместители***

$Cl_3C \leftarrow COOH$ > $H-COOH$ > $CH_3 \rightarrow COOH$

$pK_a = 0.66$ $pK_a = 3.75$ $pK_a = 4.7$

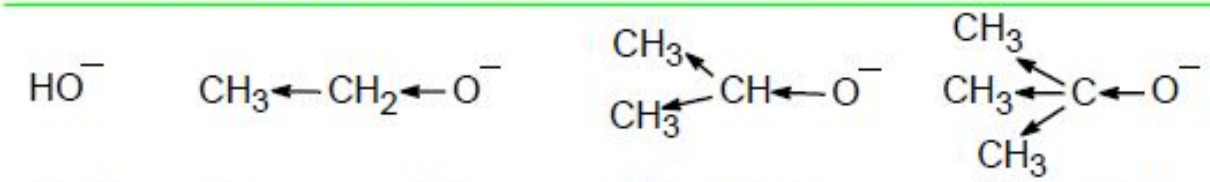


>> $R-O-H$

увеличение "собственной кислотности" в газовой фазе

H_2O << CH_3CH_2OH << $(CH_3)_2CHOH$ << $(CH_3)_3COH$

увеличение стабильности анионов в газовой фазе

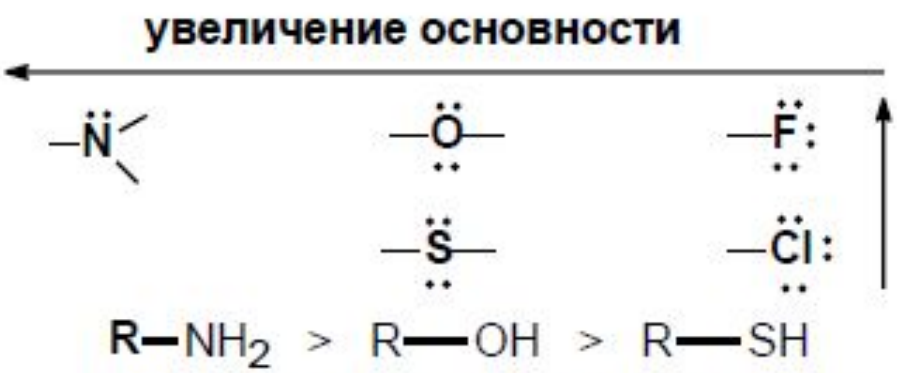


увеличение кислотности в водном растворе

- ***Чем меньше размер иона и чем больше делокализован в нем заряд***

4. Кислотные и основные свойства биомолекул
Факторы, определяющие основность

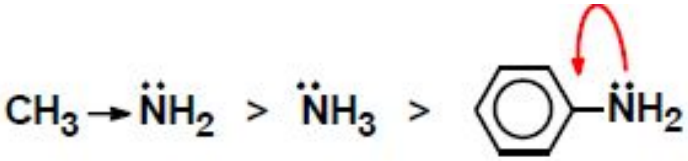
- ***Сила основания определяется доступностью пары электронов его гетеро атома и стабильностью образующегося катиона (сопряженной кислоты); чем стабильнее катион,***



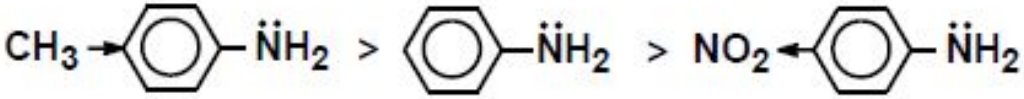
(мнемоническое правило NOS)

4. Кислотные и основные свойства биомолекул
Факторы, определяющие основность

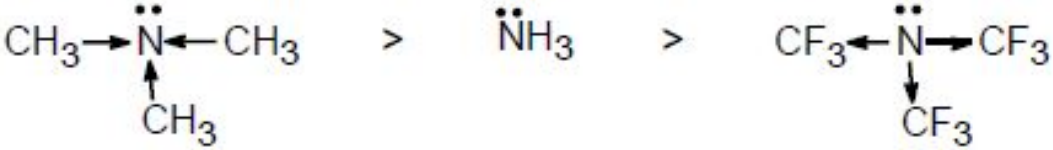
- ***Электронодонорные заместители***



$+I_{CH_3}$ $I_H = 0$ $+M_{NH_2}$



$+I_{CH_3}$ $I_H = 0$ $-I_{NO_2}, +M_{NO_2}$



4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислоты и основания по Льюису (перенос пары электронов)

Кислоты Льюиса —

— *частицы с вакантной орбиталью, способные дополнить свою электронную оболочку парой электронов:* H^+, Ag^+, BF_3, $AlCl_3$, SO_3, R_3C^+.

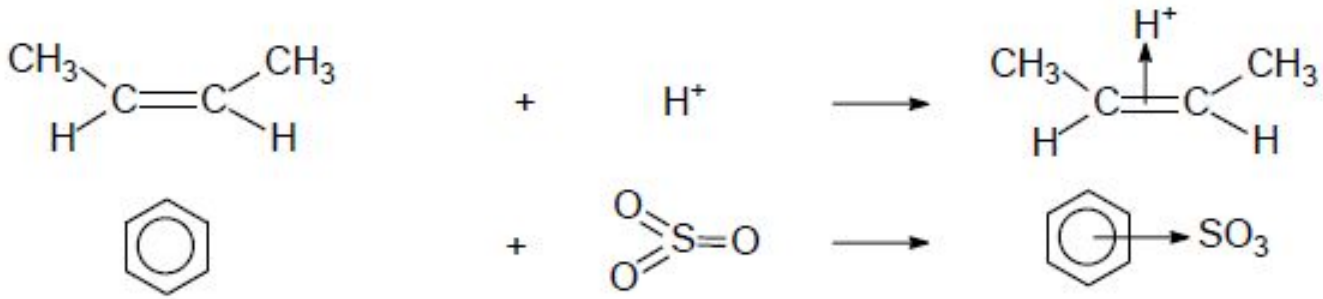
Основания Льюиса —

— *тождественны основаниям Бренстеда (пара электронов может быть неподеленной парой или находиться на p-орбитали).*

$$(CH_3)_3N: + BF_3 = (CH_3)_3\overset{+}{N}—\overset{-}{B}F_3$$

$$(C_2H_5)_2O: + AlCl_3 = (C_2H_5)_2\overset{+}{O}—\overset{-}{A}lCl_3$$

$$R—Br: + FeBr_3 = R—\overset{+}{B}r—\overset{-}{F}eBr_3$$



4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислоты и основания по Льюису

Жесткие и мягкие кислоты и основания

принцип ЖМКО, принцип Пирсона (1963)

- ***Жесткие кислоты*** *– кислоты Льюиса с акцепторными атомами, малыми по размеру и большим положительным зарядом, с высокой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью.*

  H^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, Fe^{3+}, BF_3, $AlCl_3$, CO_2, $RC(O)^+$.

- ***Мягкие кислоты*** *– кислоты Льюиса с акцепторными атомами большого размера и малым по величине положительным зарядом, небольшой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью.*

  Ag^+, Cu^+, Hg^{2+}, Br^+, I^+, Br_2, I_2, RHal, RCH_2^+.

- ***Жесткие основания*** *– донорные частицы с низкой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, трудно окисляющиеся.*

  H_2O, HO^-, ROH, RO^-, ROR, F^-, Cl^-, NH_3, NH_2^-, $RCOO^-$.

- ***Мягкие основания*** *– донорные частицы с высокой электроотрицательностью, высокой поляризуемостью, легко окисляющиеся.*

  H^-, RSH, RSR, RS^-, HS^-, $N{\equiv}C^-$, I^-, R^-, $R_2C{=}CR_2$, бензол.

- ***Промежуточные***

  Кислоты: Cu^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}, $C_6H_5^+$, R_3C^+.

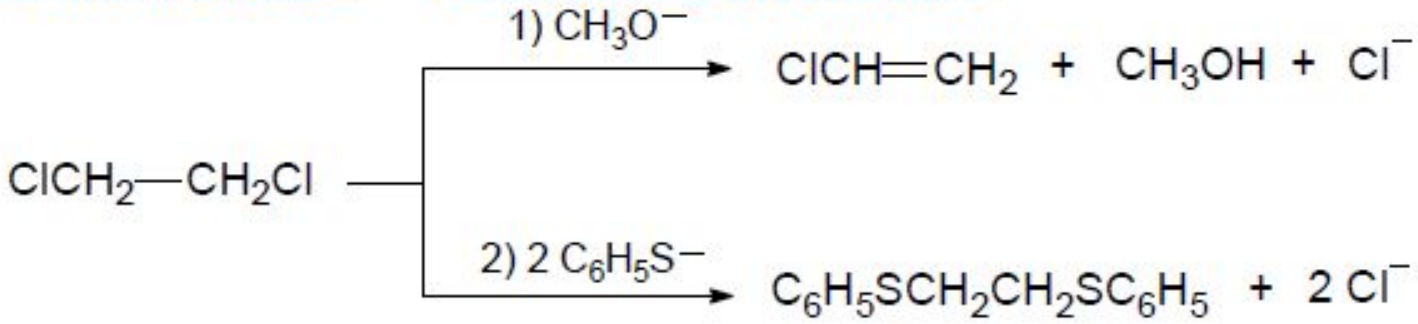
  Основания: Br^-, $C_6H_5NH_2$, пиридин.

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислоты и основания по Льюису

❖ ***Жесткие кислоты*** ***предпочитают реагировать с жесткими основаниями;***

мягкие кислоты – с мягкими основаниями.

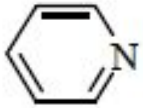


1) ***Жесткое основание, метоксид-ион CH_3O^-, предпочтительно атакует жесткую кислоту (жесткий реакционный центр) – протон в 1,2-ди-хлороэтане; в результате имеет место реакция элиминирования.***
2) ***Мягкое основание, тиофеноксид-ион, предпочтительно атакует мягкую кислоту (мягкий реакционный центр) – атом углерода; в результате образуется продукт нуклеофильного замещения.***

4. Кислотные и основные свойства биомолекул

Кислоты и основания по Льюису

Жесткие и мягкие кислоты и основания

Основания		Кислоты	
жесткие	мягкие	жесткие	мягкие
H_2O, HO^-, ROH, RO^-, NH_3, NH_2^-, RNH_2, RNH^-, ROR, $RCOO^-$, Cl^-, F^-	RSR, RSH, RS^- H^-, I^-, $R_2C{=}CR_2$	H^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Mn^{2+}, Al^{3+}, $AlCl_3$, $RC^+{=}O$	Ag^+, Cu^+, Hg^{2+}, I^+, Br^+,
Промежуточные			
Br^-, $C_6H_5NH_2$, 		Cu^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}, R_3C^+, $C_6H_5^+$	

Значения pH некоторых жидких систем организма. Нормальное функционирование живых организмов возможно только в условиях определенного постоянства pH и других параметров их внутренней среды. Это постоянство поддерживается соответствующими буферными системами.

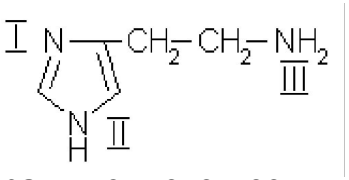
В организме человека pH различных жидкостей варьирует в достаточно широких пределах. Например, значение pH желудочного сока близко к 1, в то время как для плазмы крови оно составляет ~7,4. В табл. 5.4 приведены значения pH некоторых распространенных природных и искусственных систем, в том числе жидкостей и тканей организма человека.

Таблица 5.4. **Значения pH некоторых систем**

Система	pH	Система	pH
Жидкости и ткани организма		**Другие системы**	
Плазма крови	7,3—7,5	Морская вода	8,0
Слюна	6,5—7,0	Питьевая вода	6,5—8,0
Желудочный сок	1,0	Уксус	2,6—3,4
Кожа	5—7	Пиво	4,0—5,0
Молоко	6,6—7,4	Вина	2,8—3,8
Моча	4,8—7,5	Томатный сок	4,0—4,4
Кал	7,0—7,5	Яблочный сок	2,9—3,3
Печень	6,4—7,4	Апельсиновый сок	3,0—4,0
Поджелудочная железа	7,5—8,0	Лимонный сок	2,2—2,4
Желчь	5,5—8,5	Яйца	7,6—8,0

Для контроля усвоения темы

1. Сравните основность атомов азота в молекуле гистамина



2. Составьте диаграммы распределения электронной плотности и сравните кислотность двух природных соединений: 2-аминоэтанола-1(коламина) и 2-аминоэтантиола-1 (меркамина).

$HO - CH_2 – CH_2 - NH_2$ *коламин*

$HS- CH_2 –CH_2- NH_2$ *меркамин*

3. Составьте диаграммы распределения электронной плотности и сравните кислотность двух природных соединений: коламина и холина. Холин в нейронах превращается в ацетилхолин и является медиатором парасимпатической нервной системы и встречается в некоторых отделах симпатической нервной системы.

$HO - CH_2 – CH_2 - NH_2$ *коламин*

$HO - CH_2 – CH_2 – N^+(CH_3)_3$ *холин*

4. Сравните основные свойства метиламина и аммиака; пиридина и анилина.

5. Сравните кислотные свойства этанола и фенола. Объясните причину отличия кислотных свойств.

6. Значение pK_a бензойной кислоты = 4,19. Значение pK_a 4-гидроксибензойной кислоты равно 4,58 , а 4-метилбензойной кислоты 4,34. Каким эффектом обладают эти две группы : донорным или акцепторным? Какая из двух групп оказывает большее влияние?