

**Реакции нуклеофильного
присоединения с участием
карбонильной группы.**

**Реакции нуклеофильного замещения
у sp^2 – гибридного атома углерода.**

Биоорганическая химия
для специальности 31.05.01 Лечебное
дело
ИФОИТМ

Доцент Янькова В.И.

Основные вопросы лекции:

- 1. Распределение электронной плотности в альдегидах, кетонах. Реакционные центры.
- 2. Механизм реакций нуклеофильного присоединения (A_n).
- 3. Реакции с O- нуклеофилами (вода, спирты), биороль данных реакций.
- 4. Реакции с N- нуклеофилами (амины), участие в обменных процессах.
- 5. Реакции с S- нуклеофилами, значение данных процессов.
- 6. Реакции окисления – восстановления, участие в процессах жизнедеятельности.
- 7. Галоформная реакция, применение для обнаружения в биологических жидкостях «кетоновых тел»



- 8. Реакционные центры и механизм реакций нуклеофильного замещения S_N карбоновых кислот.
- 9. Реакции этерификации и гидролиза эфиров, их значение в синтезе лекарственных препаратов и превращениях лекарств в организме.
- 10. Реакции образования амидов карбоновых кислот, значение их.
- 11. Значение ацилфосфатов в метаболизме живых клеток.
-

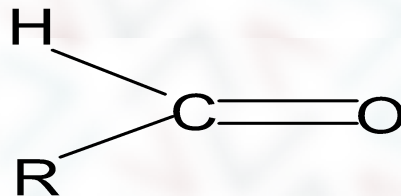


Карбонильные соединения

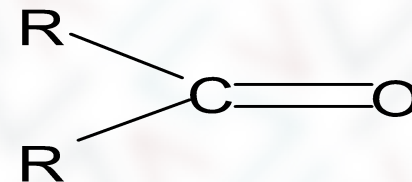
Соединения, содержащие $\text{C}=\text{O}$ (оксо-группу), называются карбонильными.

Существует два класса карбонильных соединений:

(А) Альдегиды

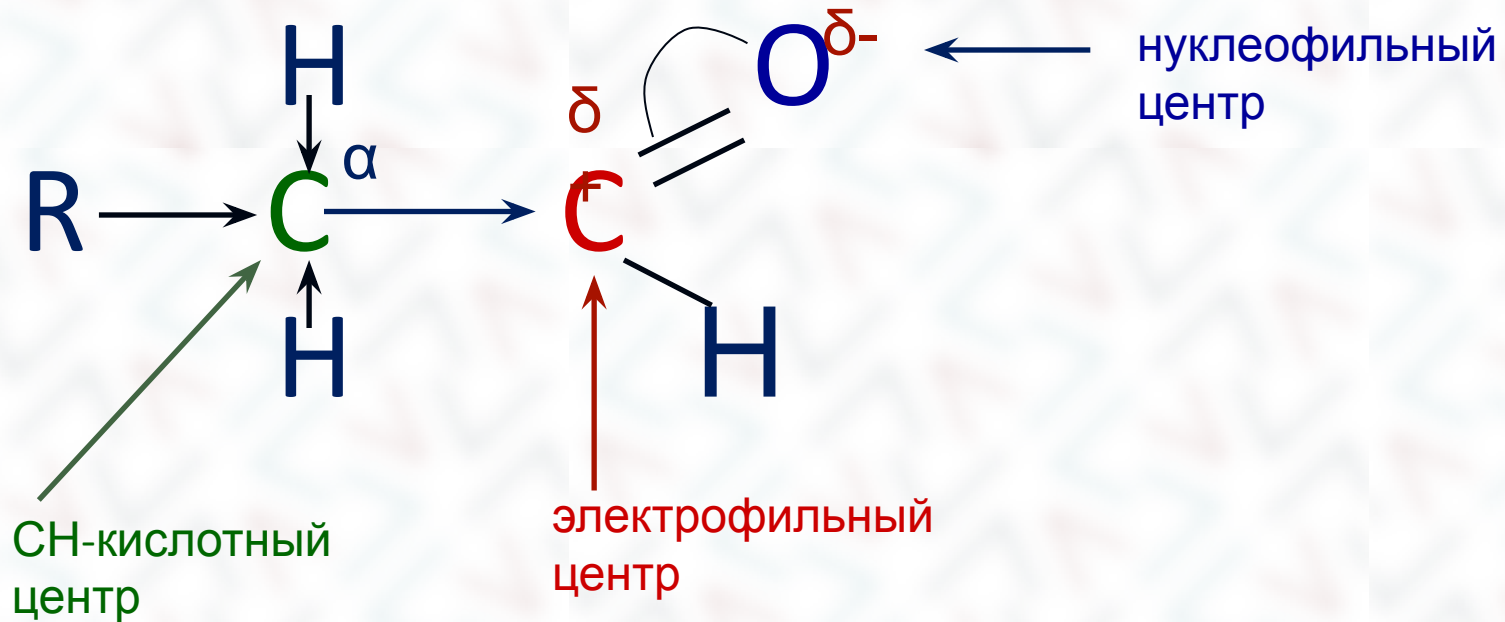


И

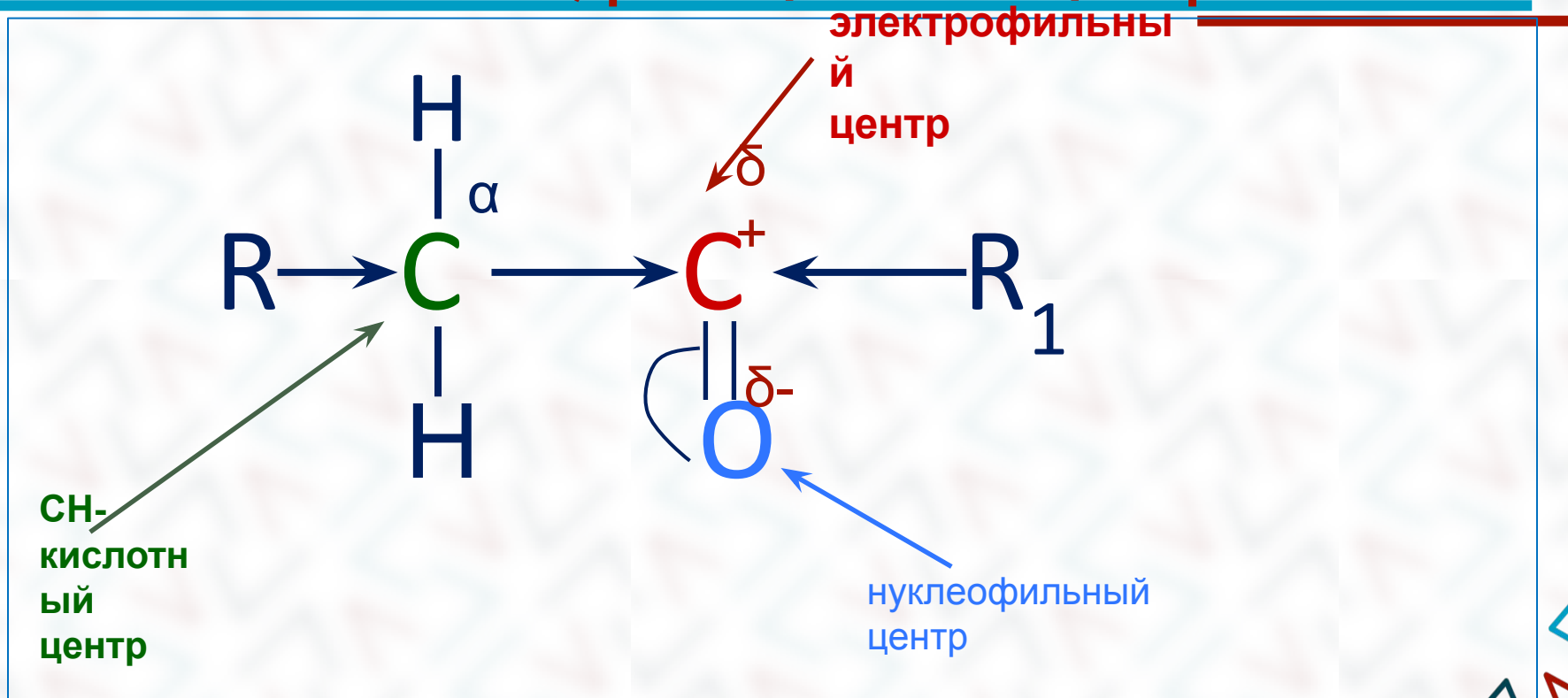


(К) Кетоны


Распределение электронной плотности в альдегидах, реакционные центры



Распределение электронной плотности в кетонах, реакционные центры



Вследствие различия электроотрицательности атомов кислорода и углерода π -связь между ними в карбонильной группе сильно поляризована. В результате на атоме **O** возникает **отрицательный эффективный заряд** δ^- , а на атоме **C** – **положительный заряд** δ^+ , поэтому он представляет собой электрофильный центр, удобный для нуклеофильной атаки.

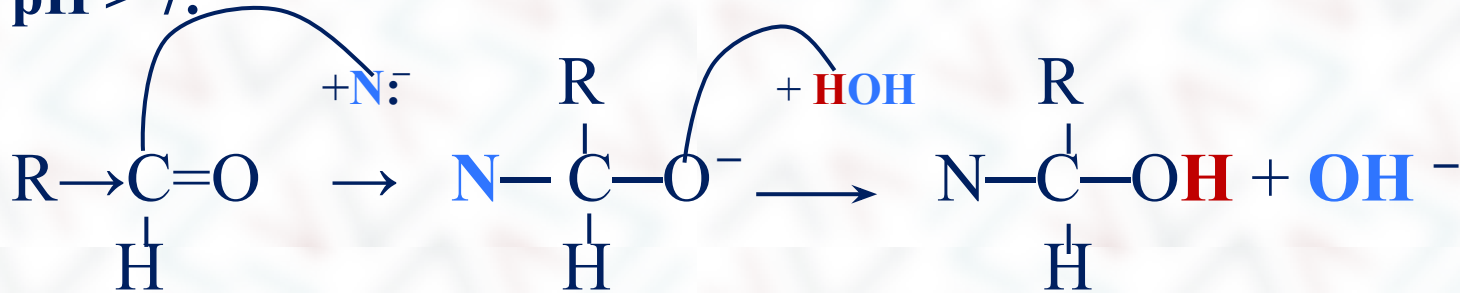


Реакционная способность у альдегидов и кетонов обусловлена наличием:

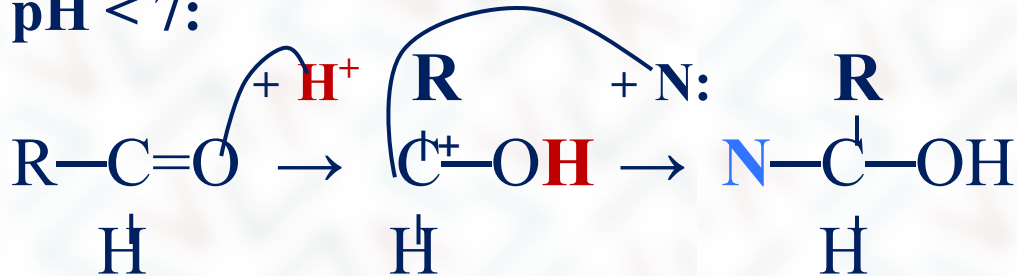
1. **электрофильного центра** - реакции нуклеофильного присоединения A_N :
 - с **O-нуклеофилами**: присоединение спиртов с образованием полуацеталей и ацеталей;
 - с **N-нуклеофилами**: присоединение аминов и их производных с образованием иминов, оксимов, гидрозонов;
 - с **S-нуклеофилами**: присоединение тиолов с образованием полумеркапталаей и меркапталаей;
2. **α -СН-кислотного центра**: альдольная и кротоновая конденсации, галогенирования
3. **нуклеофильного центра**

Реакции нуклеофильного присоединения A_N Механизм A_N

pH > 7:



pH < 7:



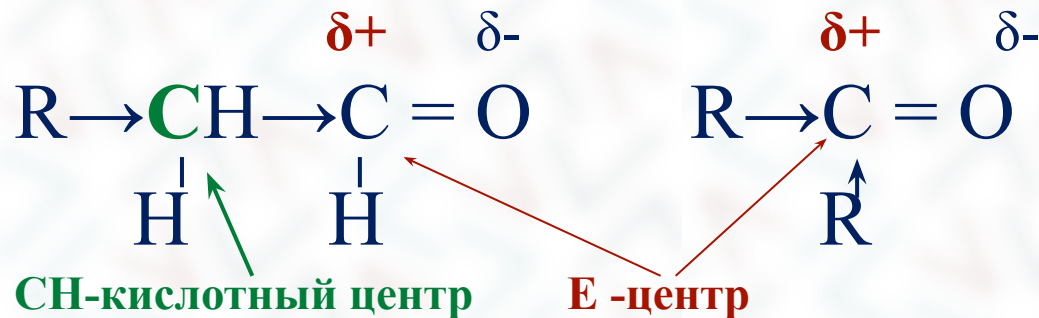
В кислой среде активность карбонильной группы увеличивается, т.к. вследствие протонирования кислорода на атоме углерода возникает

Закономерности реакционной способности альдегидов и кетонов в реакциях A_N

Легкость электрофильной атаки зависит от величины эффективного положительного заряда в электрофильном центре ($\delta+$), его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды.

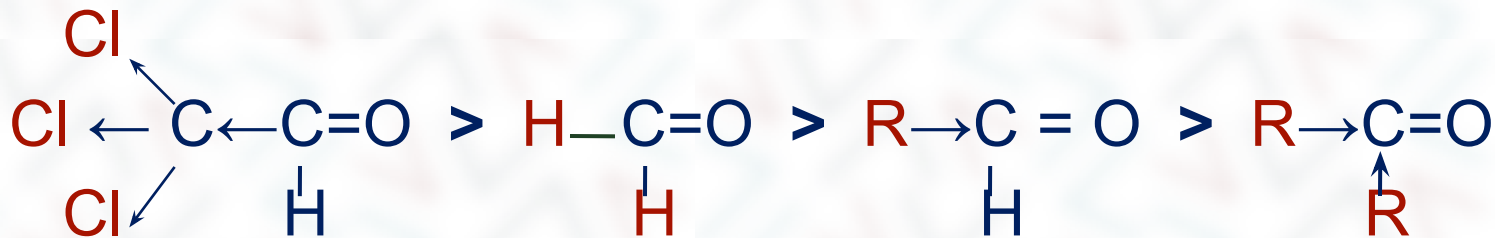
Э.Д. (*электронодонорные* заместители, уменьшают $\delta+$) – **ослабляют A_N**

Э.А. (*электроноакцепторные* заместители, увеличивают $\delta+$) – **усиливают A_N**



Влияние электронных эффектов на реакции A_N

С учетом с электронных эффектов групп, связанных с карбонильным атомом углерода, величина δ^+ на нем в альдегидах и кетонах убывает в следующем ряду:



-I-эффект трех атомов Cl

Э.А.

I-эффект H = 0

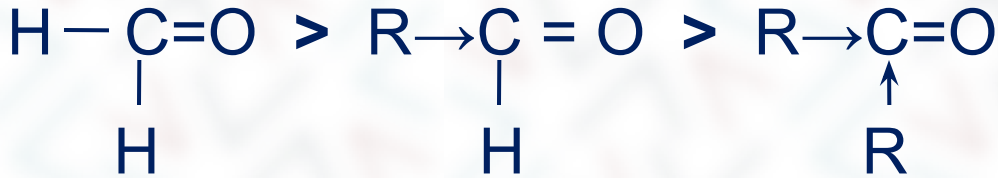
+I-эффект R (R = Alk)

Э.
Д.

+I-эффект двух R-групп

Э.
Д.

Пространственная доступность электрофильного центра (карбонильного углерода) для атаки нуклеофила уменьшается при замене водорода на объемистые органические радикалы.



Увеличивается пространственная затрудненность
для нуклеофильной атаки

По этим причинам альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.



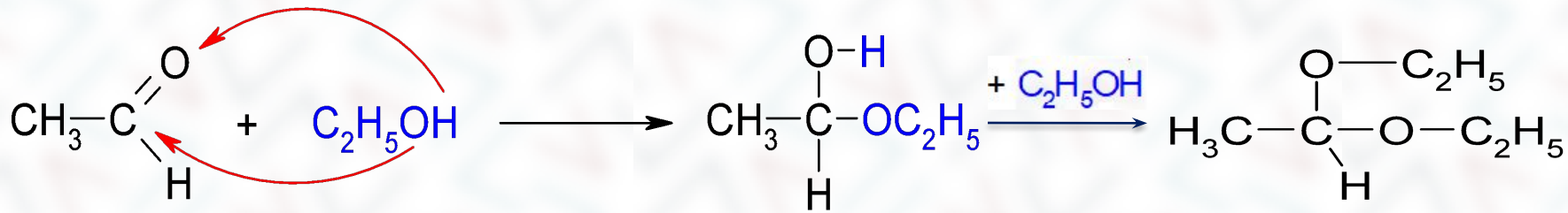
Реакции нуклеофильного присоединения A_N

1. O – нуклеофильные реагенты: HOH (реакция *гидратации*), R – OH, C₆H₅OH (реакция *ацетализации*, преимущественно с альдегидами).

Реакции ацетализации:

- **в растениях** – синтез полисахаридов (полиацеталей) - крахмал, целлюлоза;
- **в организме** – синтез гетерополисахаридов, например хондроитинсульфата;
- выведения из организма токсических чужеродных соединений типа фенолов и спиртов, например фенола → фенилглюкуронид;
- в печени – синтез токсичного ацетальдегида из алкоголя; окисление избытка алкоголя ферментом АДГГ до уксусной к-ты

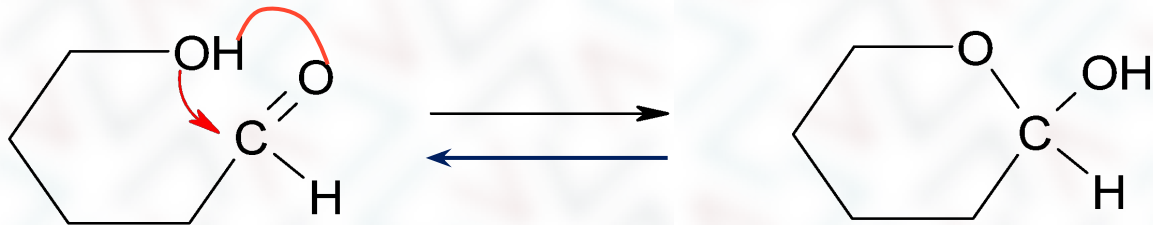
Присоединение спиртов к альдегидам и кетонам – реакция ацетализации



альдегид

спирт

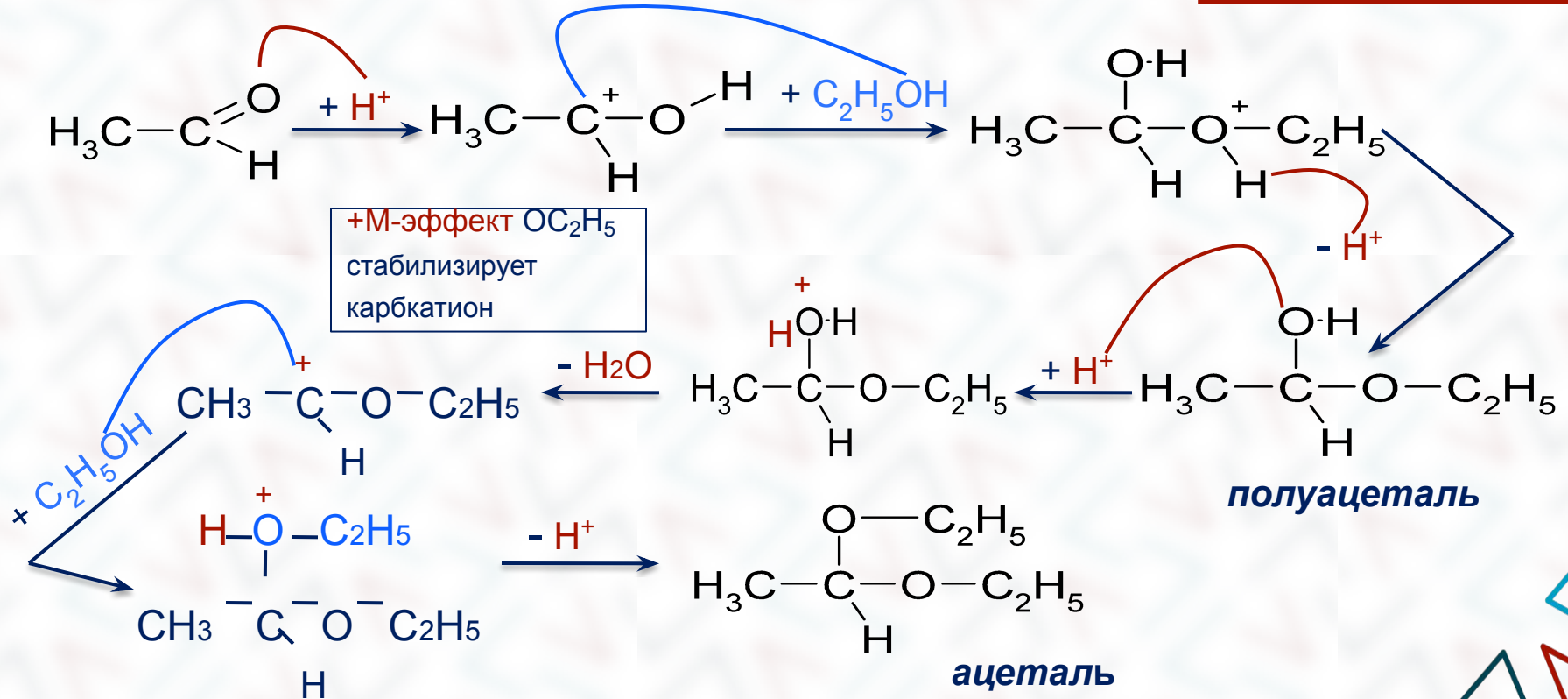
полуацеталь



Альдегиды, содержащие гидроксильную группу, могут образовывать циклический полуацеталь. Циклические полуацетали - циклические формы углеводов.



Пример реакции ацетализации - A_N (механизм)

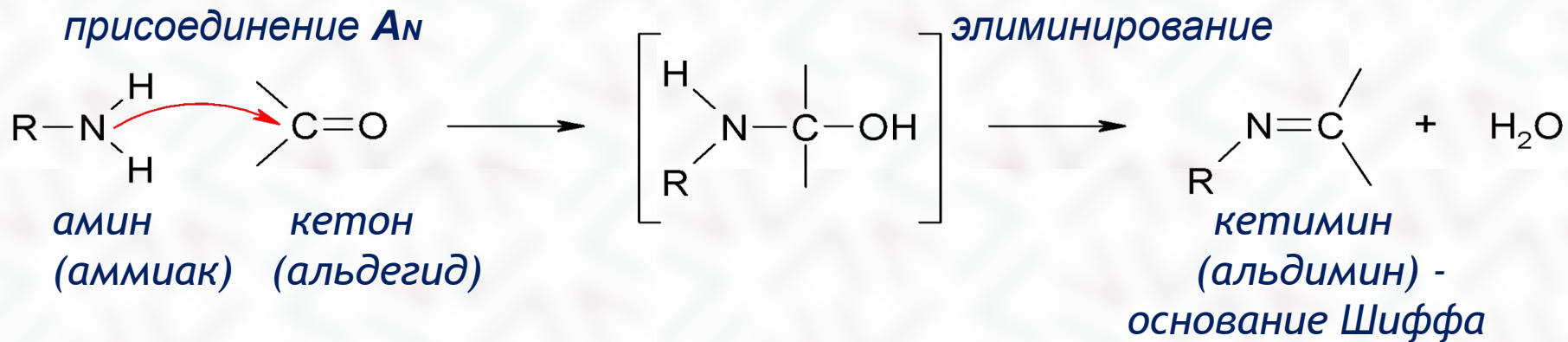


Реакции нуклеофильного присоединения A_N

- 2. N - нуклеофильные реагенты:** NH_3 , H_2N-CHR_2 , $R-NH_2$, $(R_3)N$ (реакции присоединения аммиака, аминов).
- **образование имида:** образование родопсина за счет групп NH_2 (белок опсин) и $O=C$ (ретинаяль - витамин А) - обеспечивает светочувствительность глаз в условиях слабой освещенности;
 - реакции переаминирования – основной процесс синтеза и распада аминокислот в организме;
 - реакции обезвреживания аммиака (в присутствии биокатализаторов - трансаминаз);
 - синтез глутаминовой кислоты из α -кетоглутаровой кислоты (метаболит цикл Кребса) и ее превращение в ГАМК (регулятор нервного импульса).



Реакции нуклеофильного присоединение аммиака, аминов и их производных



Реакции нуклеофильного присоединения A_n

3. С – нуклеофильные реагенты: альдегиды, кетоны.
(альдольная, кротоновая конденсации).

АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ:

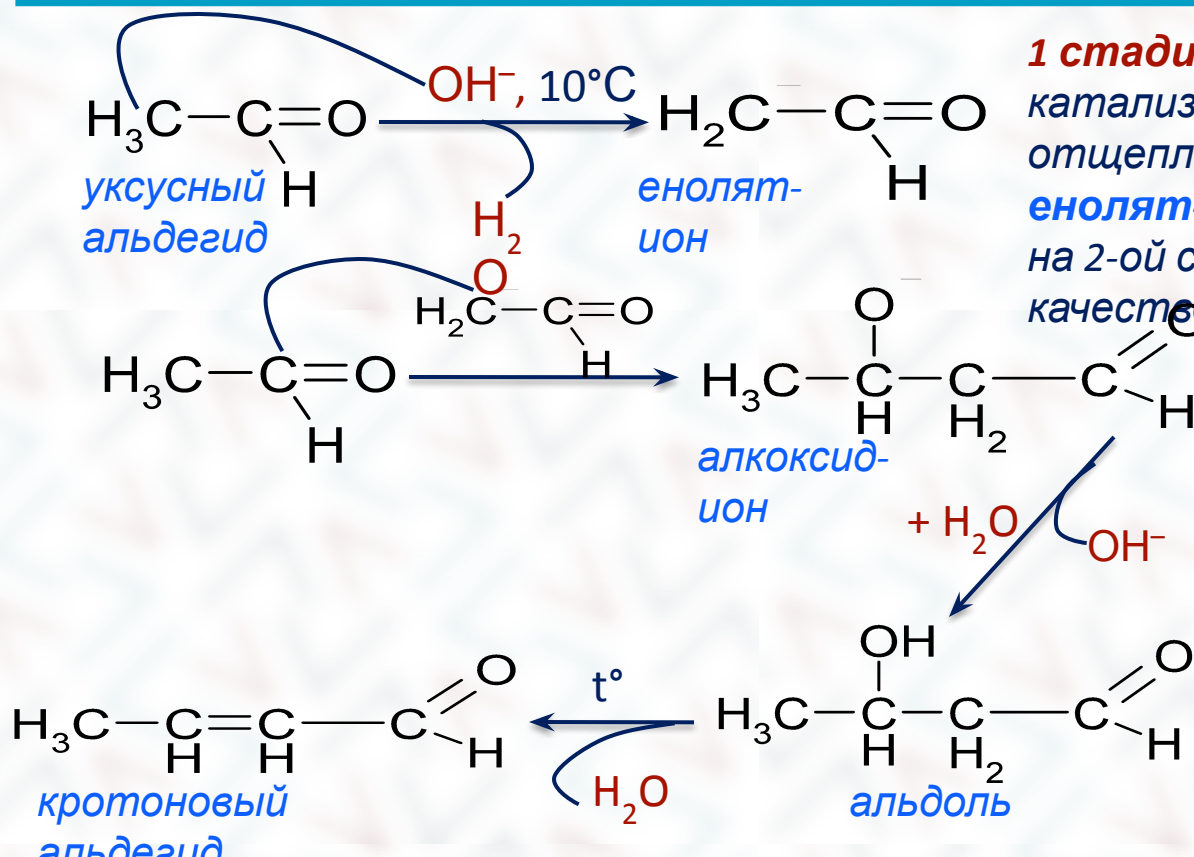
- **в растениях** - процесс фотосинтеза глюкозы;
- **в животных клетках** – образование новых «С – С» связей, превращение фосфорных эфиров углеводов,
- биосинтез лимонной кислоты в цикле Кребса,
- синтез в нервных, мозговых клетках нейраминовой кислоты,
- процесс взаимопревращения жиров в углеводы.

КРОТОНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ:

В организме с помощью этой реакции идет создание новых С-С- связей. Например, в биосинтезе углеводов (глюконеогенез).



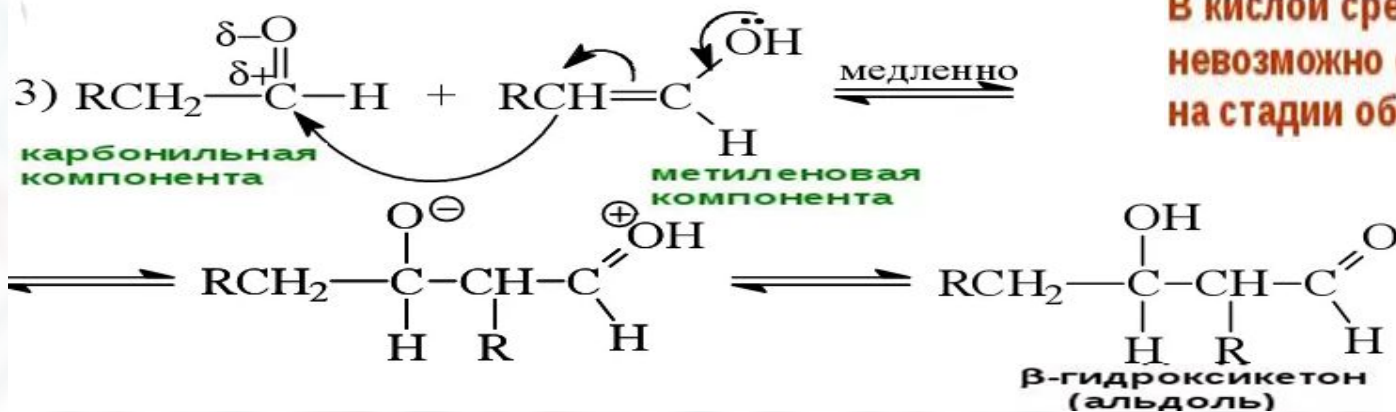
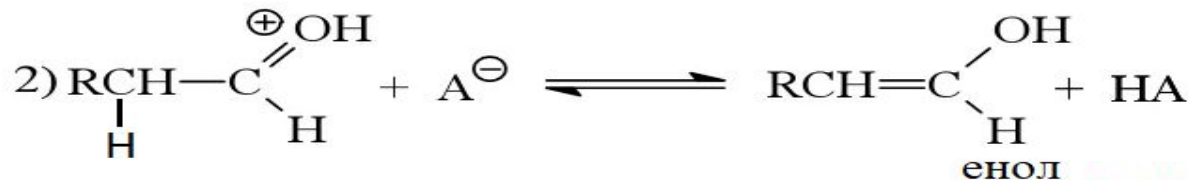
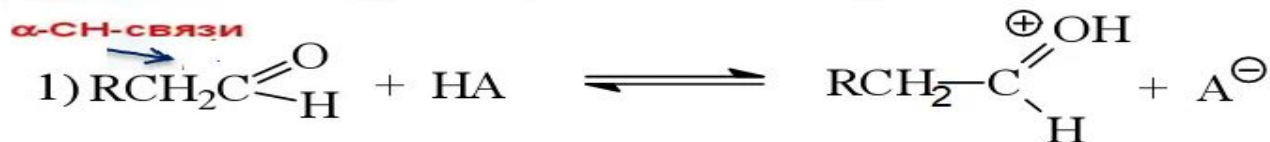
Альдольная конденсация (α -СН – кислотный центр) – A_n (щелочной катализ)



1 стадия - взаимодействие катализатора OH^- с альдегидом, отщепление воды с образованием **енолят-иона**, который на 2-ой стадии реакции выступает в качестве **2-й стадии** для нуклеофильной атаки с образованием **алкоксид-иона**.

3 стадия - алкоксид-ион, являясь сильным основанием взаимодействует со слабой кислотой – молекулой воды и отщепляет от нее протон H^+ , происходит образование **альдоля** и возврат катализатора OH^- .

Альдольная конденсация (α -СН – кислотный центр) – A_{II} (кислотный катализ)



В кислой среде реакцию практически невозможно остановить на стадии образования альдоля.

Кротоновая конденсация

Если реакцию конденсации проводить в более жестких условиях (при нагревании и в кислой среде), то **альдоль** дегидратируется с образованием **кротонового альдегида**.



Реакции окисления-восстановления

Окислением в органической химии называют процесс удаления атомов водорода с образованием кратной связи или новой связи между углеродом и более электроотрицательным гетероатомом.

- 1. Реакция дисмутации (диспропорционирование) - ОВР альдегидов, в результате которой одна молекула альдегида окисляется за счет восстановления другой молекулы альдегида. Характерна для альдегидов, не имеющих α -водородных атомов (без α -СН).**

Например, формальдегид, бензальдегид и др.



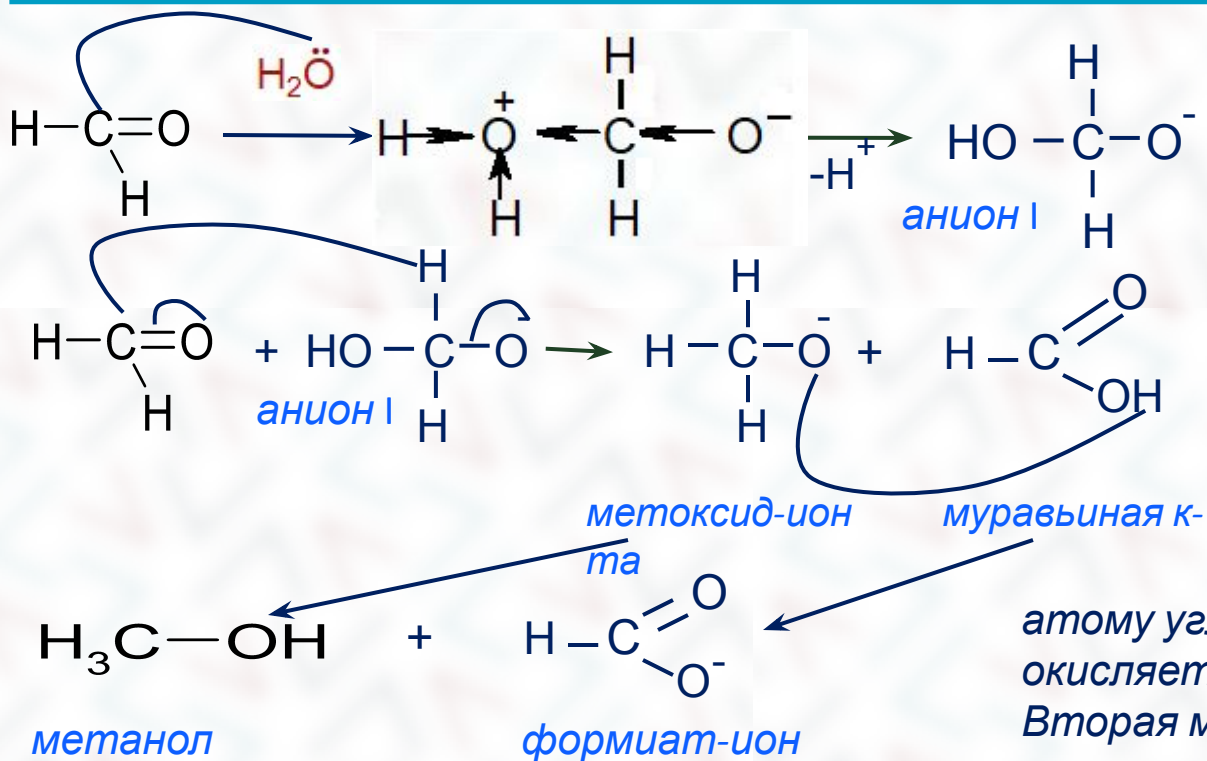
Реакция дисмутации



Главное в механизме реакции **дисмутации** – перенос водорода в виде **гидрид-иона** (отрицательно заряженного иона). Реакция протекает по механизму **Ан.**



Механизм реакции дисмутации A_n



1 стадия - нуклеофильная атака молекулой воды, имеющей неподделенную электронную пару на атоме кислорода с образованием **аниона I**.

2 стадия - **анион I** взаимодействует со второй молекулой формальдегида и осуществляет перенос

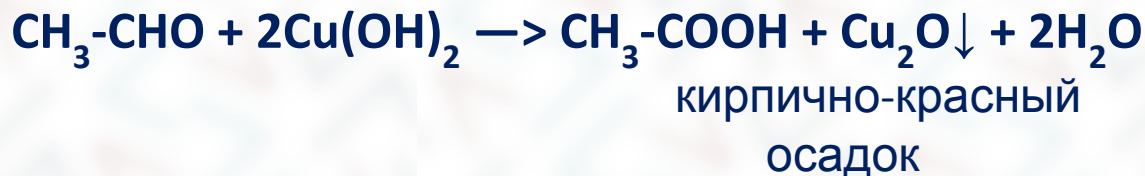
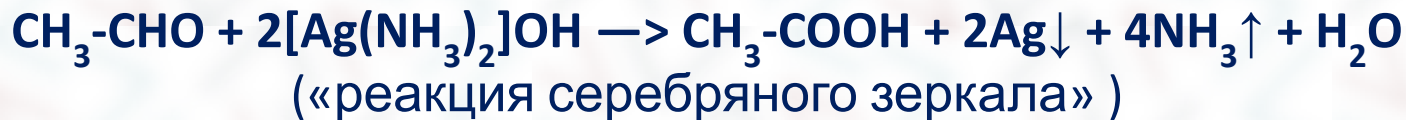
атома углерода при этом окисляется карбонильному. Вторая молекула формальдегида восстанавливается в метанол.



2. Реакции окисления

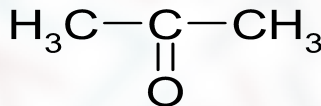
Альдегиды легко окисляются до карбоновых кислот большинством окислителей KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и т.д. (даже кислородом воздуха).

Качественные реакции альдегидов – реакции окисления:



Галоформная реакция (обнаружение кетоновых тел в биожидкостях)

Кетоновые тела: ацетон



β-гидроксимасляная кислота $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$
ацетоуксусная кислота $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$

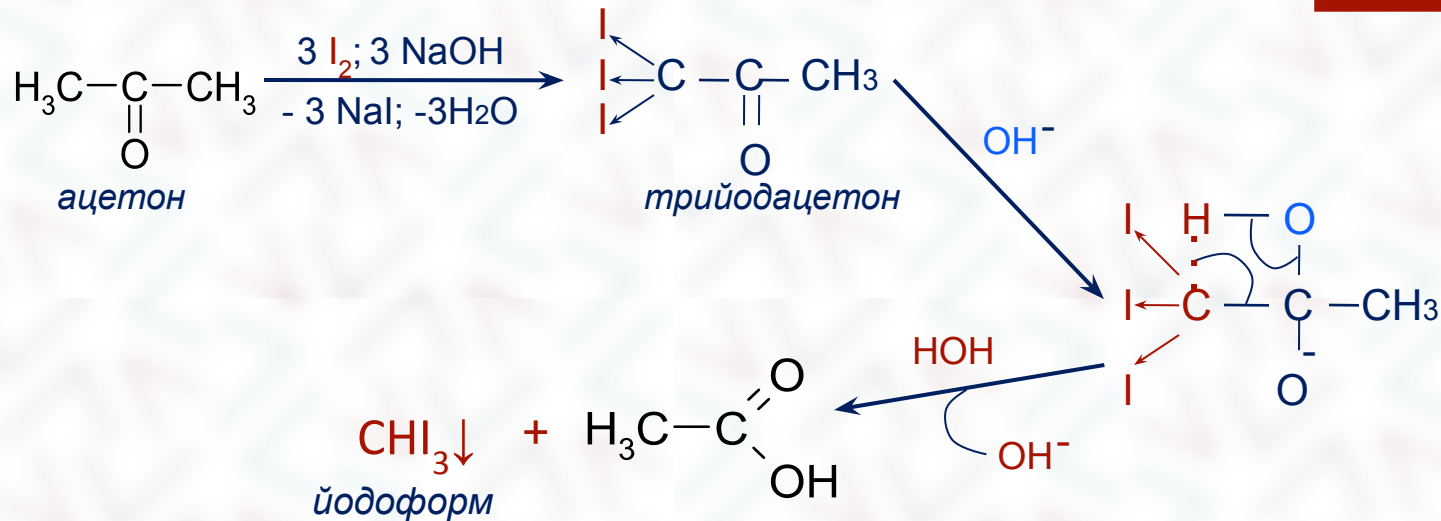
Кетоновые тела образуются при:

- усиленной физической нагрузке,
- при длительном голодании,
- при инфекционных заболеваниях (грипп, скарлатина, менингит),
- черепно-мозговых травмах,
- сахарном диабете.

Галоформная реакция позволяет быстро определить присутствие «кетоновых тел», например в моче, констатируя образование йодоформа по характерному запаху.



Галоформная реакция



Галоформную реакцию можно рассматривать как **нуклеофильное замещение I₃C** гидроксид ионом. Эту реакцию дают альдегиды и кетоны, имеющие рядом с карбонильной группой радикал CH₃, и спирты, способные превращаться в такие соединения при окислении.

Биороль альдегидов и кетонов

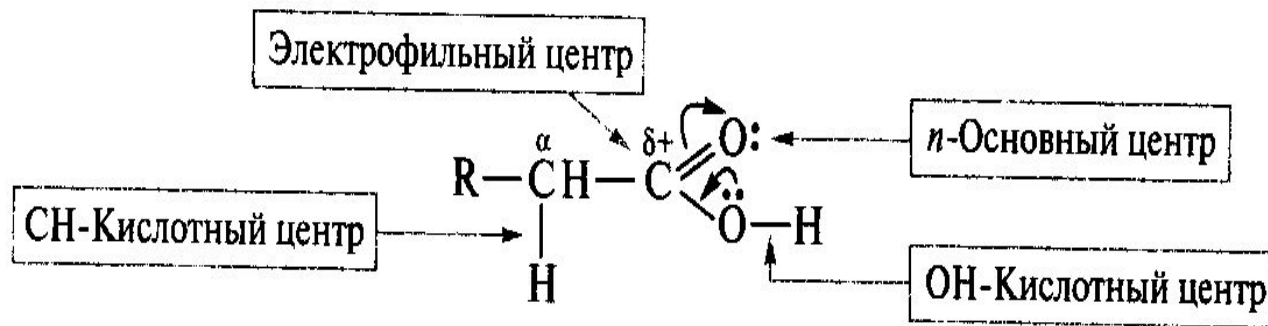
- 1. В природе:** ванилин, корица, камфора, цитраль, формальдегид.
- 2. Метаболиты организма:** ацетон, глицериновый и ацетальдегид, углеводы.
- 3. Витамины:** А, С, В₆.
- 4. Лекарственные препараты:** хлоральгидрат, цитраль, уротропин.
- 5. Галогенопроизводные:** БОВ, лакриматоры.
- 6. Гормоны:** стероидные, коры надпочечников.
- 7. Ферменты:** трансаминазы.



Реакции нуклеофильного замещения у sp^2 – гибридного атома углерода.



ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ



ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ РАДИКАЛОВ (Э.Д. – Э.А.):



Химические свойства карбоновых кислот и их функциональных производных:

1. Кислотные свойства – реакции происходят по ОН-кислотному центру



ацетат калия



бензоат натрия



Нуклеофильное замещение S_N

– реакции происходят по электрофильному центру



Функциональные производные карбоновых кислот $R-C(O)Z$

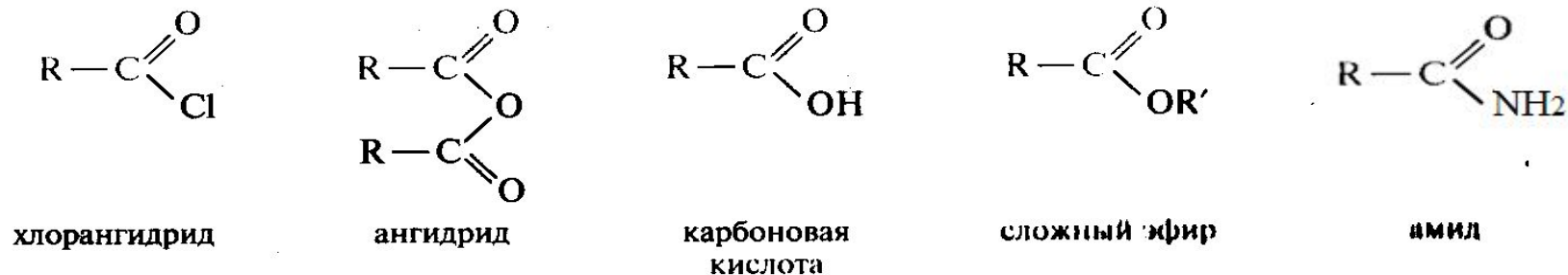
Z	Типы производных	Z	Типы производных
—OR'	Сложные эфиры	—NH ₂ , —NHR, —NR ₂	Амиды
—OOH	Пероксикислоты	—NHOH	Гидроксамовые кислоты
—OC(O)R	Ангидриды	—NHNH ₂	Гидразиды
—SR'	Тиоэфиры	—NHC(O)NH ₂	Уреиды
—Hal	Галогенангидриды	—N ₃	Ацилазиды

Производные карбоновых кислот легче вступают в реакции S_N , чем кислоты, легче подвергаются нуклеофильной атаке, т.к. электрофильность карбонильного углерода увеличивается с ростом $-I$ -эффекта заместителя при карбониле и уменьшается за счет увеличения $+M$ -эффекта.

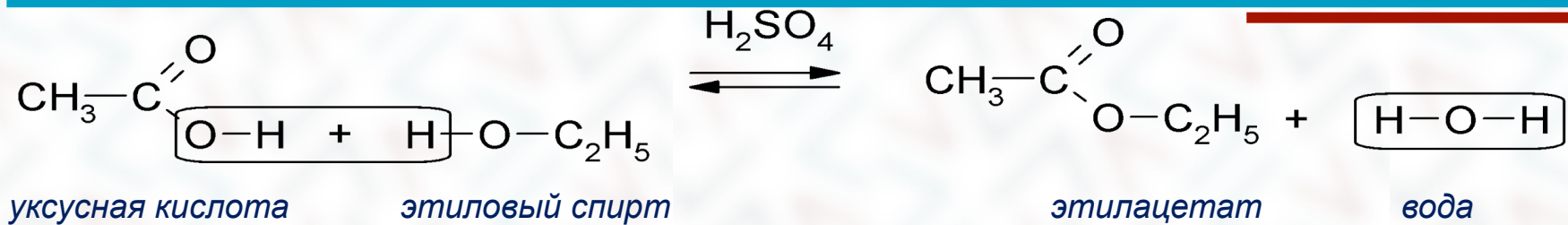
Увеличение $\delta+$ на карбонильном атоме углерода



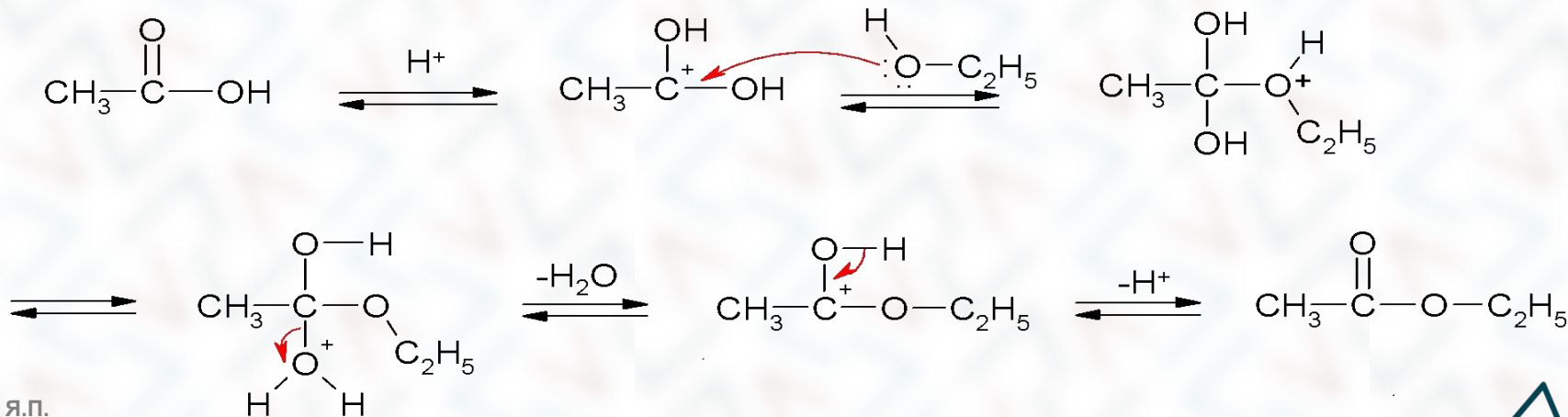
Уменьшение ацилирующей способности



2. Образование сложных эфиров (S_N). Реакция этерификации – взаимодействие карбоновых кислот и спиртов.



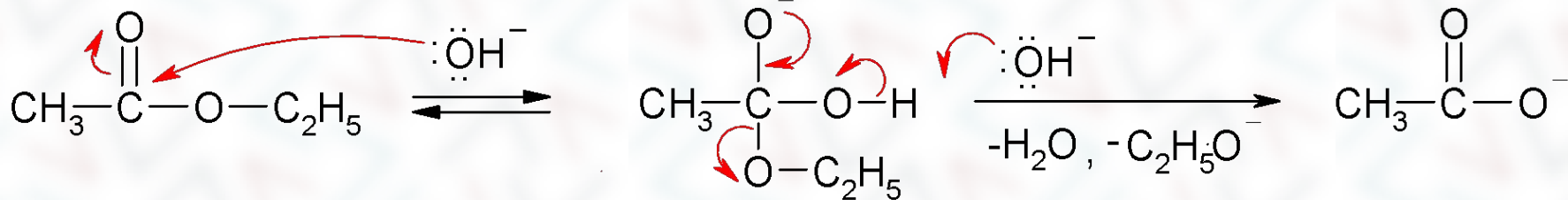
Механизм реакции этерификации



Гидролиз сложных эфиров под действием щелочи



Механизм S_N



БИОРОЛЬ РЕАКЦИЙ ЭТЕРИФИКАЦИИ И ГИДРОЛИЗА

1. Синтез и ферментативное расщепление жиров в организме (в верхнем отделе 12-перстной кишки, ферменты – липазы, эмульгаторы – желчные кислоты).
2. Ацилфосфаты – реакции переэтерификации.
3. Тиоэфиры карбоновых кислот (ацетилхолин) - передача нервного импульса.
4. Синтез и гидролиз (в организме) салицилатов.
5. Синтез ПАСК – противотуберкулезный препарат.
6. Местноанестезирующие препараты (анестезин, новокаин).



ПЕРЕНОС АЦИЛЬНЫХ ГРУПП

Ацилфосфаты играют важную роль в биохимических процессах как переносчики АЦИЛЬНЫХ групп, например ацетилфосфат.

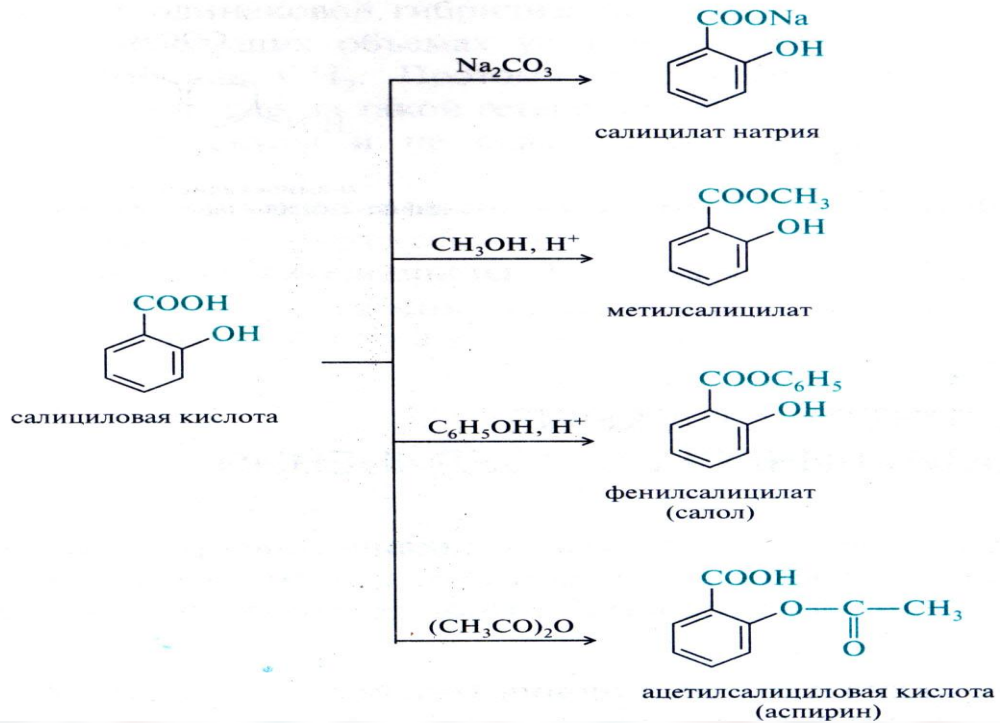
Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксильным, тиольным и аминогруппам различных соединений.

Приведенные реакции S_N у sp^2 – гибридного карбонильного атома проходят легко, так как фосфатные группы – хорошие нуклеофуги.

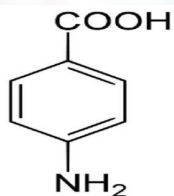


САЛИЦИЛАТЫ

Некоторые производные салициловой кислоты как лекарственные средства



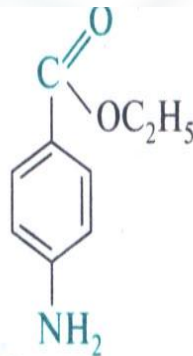
МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ



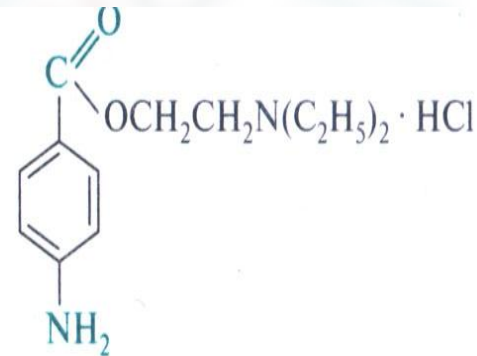
п-аминобензойная
кислота

Эфиры ароматических аминокислот обладают общим свойством — способностью вызывать **местную анестезию**

В медицине используют **анестезин** (этиловый эфир ПАБК) и **новокаин** (Р-диэтил-иноэтиловый эфир ПАБК).



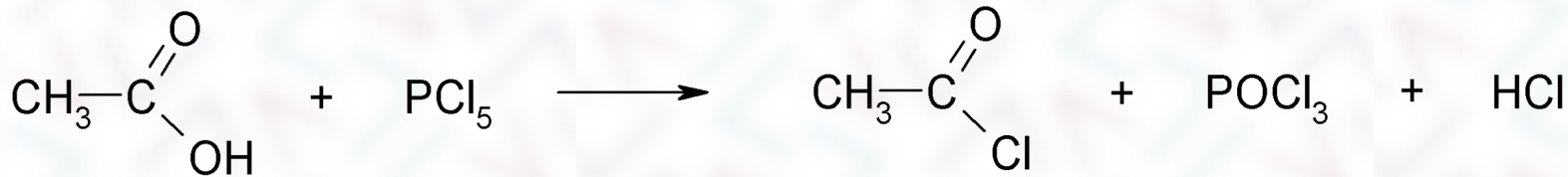
анестезин



новокаин



3. Образование галогенангидридов



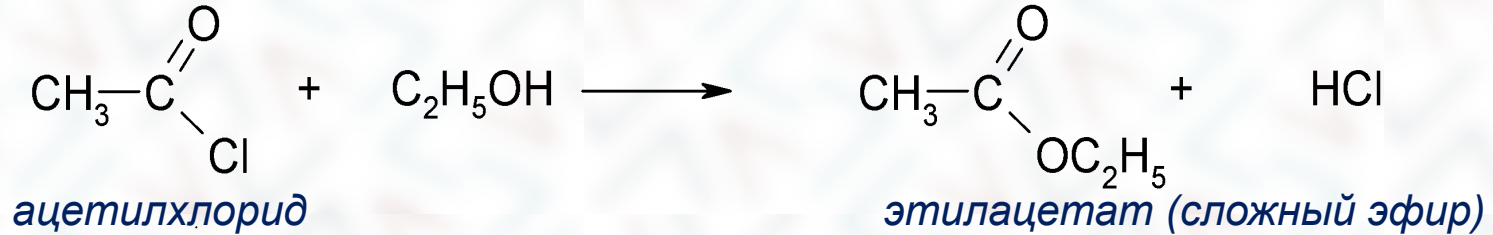
карбоновая кислота
(уксусная к-та)

галогенангидрид
(ацетилхлорид)

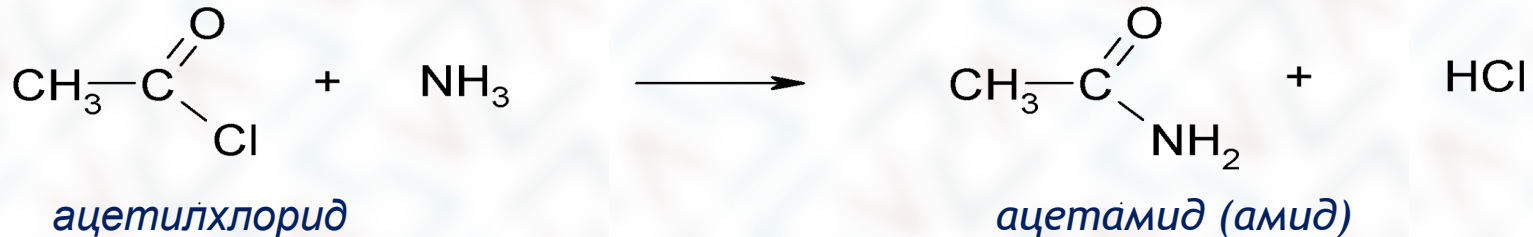
Атомы галогена в галогенангидридах могут легко замещаются при действии различных нуклеофилов, поэтому галогенангидриды являются основой для синтеза разнообразных производных карбоновых кислот.



ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

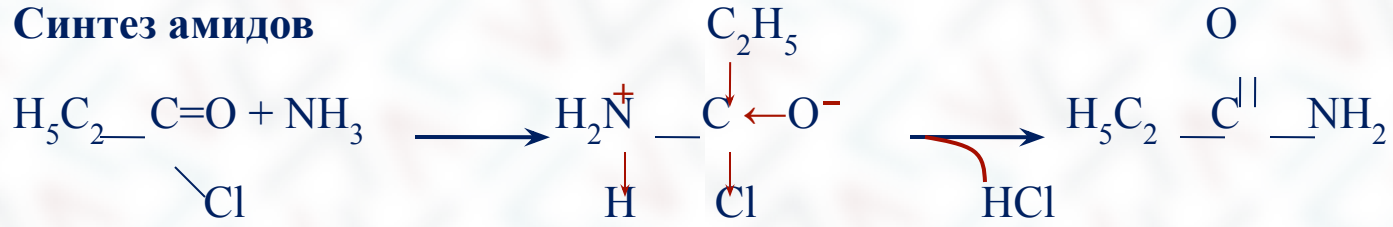


ОБРАЗОВАНИЕ И ГИДРОЛИЗ АМИДОВ

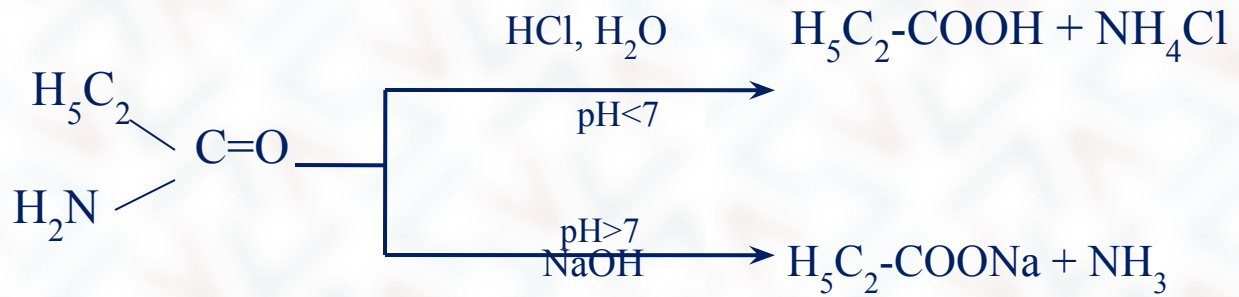


ОБРАЗОВАНИЕ И ГИДРОЛИЗ АМИДОВ

Синтез амидов

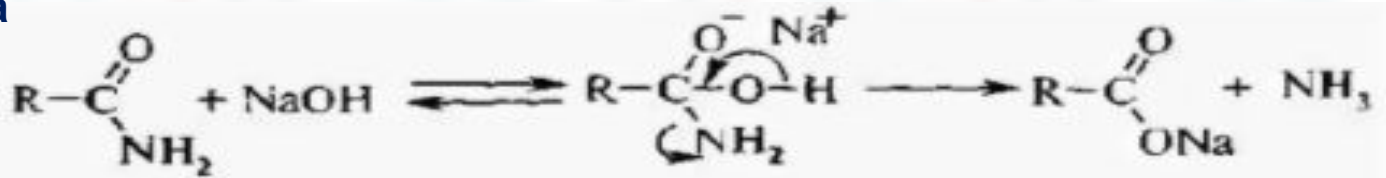


Гидролиз амидов

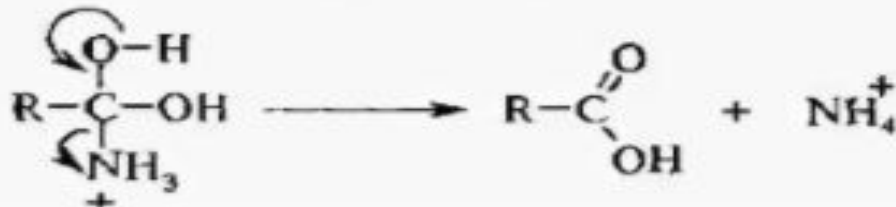
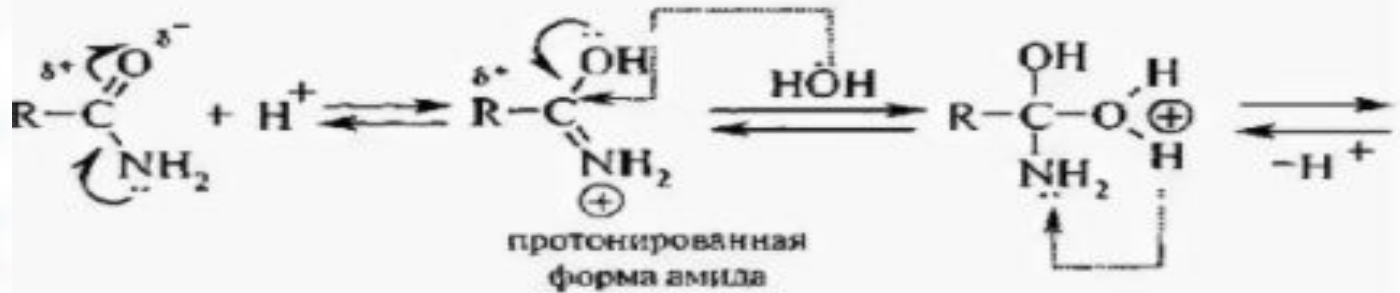


Механизм гидролиза амидов

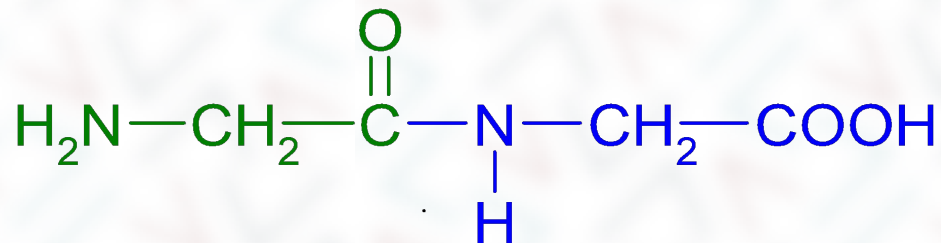
Щелочная среда
(pH > 7):



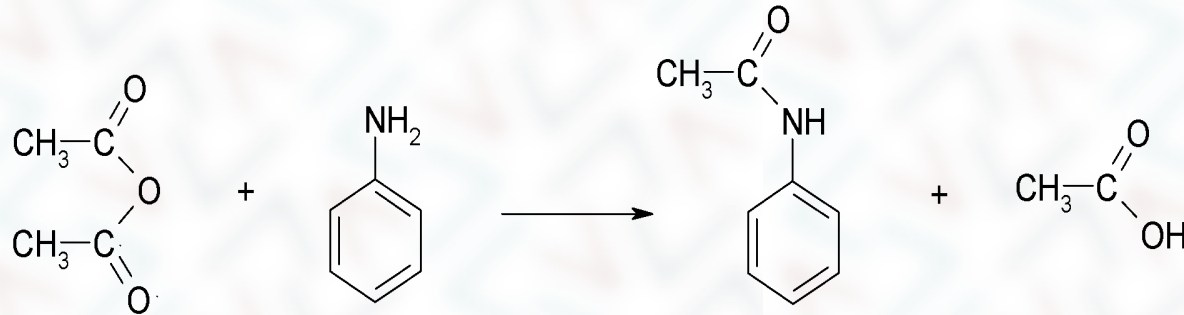
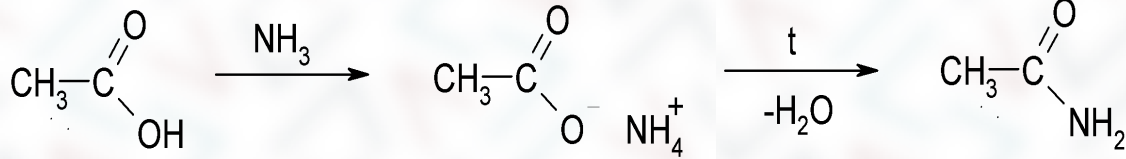
Кислая среда
(pH < 7):



Белки и пептиды также являются амидами, в которых амидная связь (которая в биохимии называется пептидной связью) образуется между остатками двух аминокислот:



Амиды - лекарственные препараты



уксусный
ангидрид

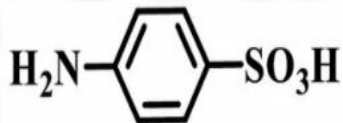
анилин

ацетанилид

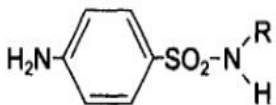
Ацетанилид. Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}} 114,3 \text{ } ^\circ\text{C}$. Первое лекарственное вещество, полученное синтетически; обладает жаропонижающим и болеутоляющим действием, используется в ветеринарии. Применяется в синтезе сульфамидных препаратов, стабилизатор H_2O_2 , пластификатор для нитратов целлюлозы (взрывчатое вещество).

Сульфаниламидные препараты – производные сульфаниловой кислоты.

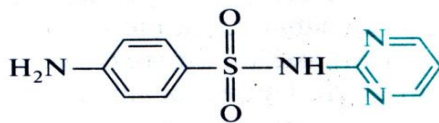
Некоторые сульфаниламидные лекарственные средства



сульфаниловая кислота



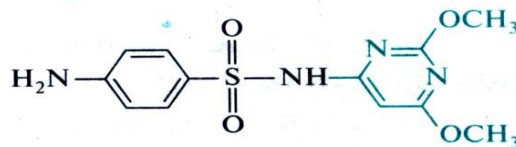
Общая структура сульфаниламидов



сульфазин

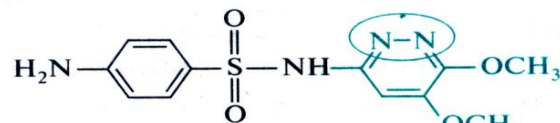
гетероцикл

пиримидиновый



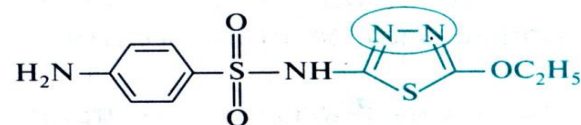
сульфадиметоксин

пиримидиновый



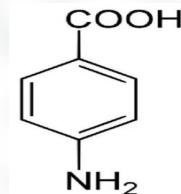
сульфапиридазин

пиридазиновый



этазол

тиадиазольный



p-аминобензойная кислота (ПАБК) используется микроорганизмами, для синтеза фолиевой кислоты (витамина B₉), из которой образуются пиридиновые и пиримидиновые основания для синтеза РНК и ДНК.



***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ***

