

**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.
-

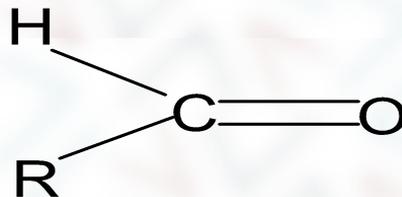


Карбонильные соединения

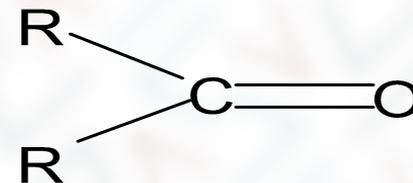
Соединения, содержащие $\text{C}=\text{O}$ (оксо-группу), называются карбонильными.

Существует два класса карбонильных соединений:

(А) Альдегиды

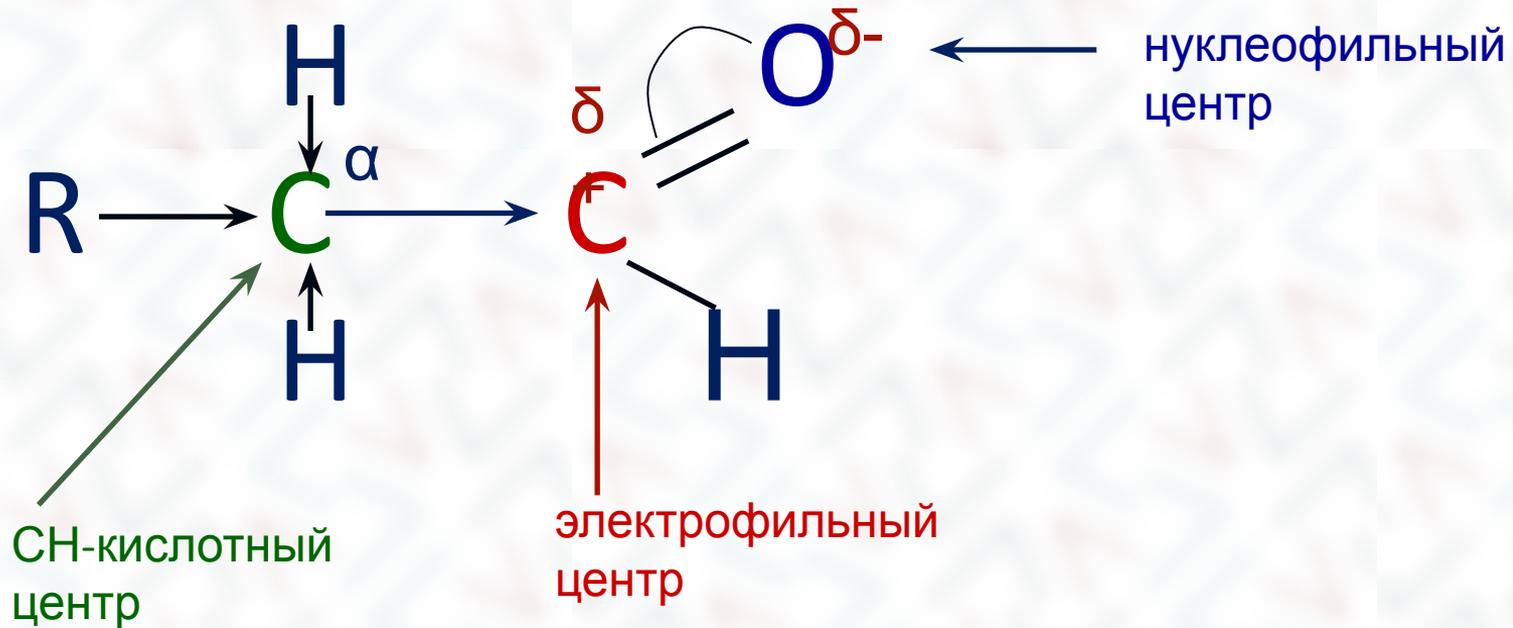


И

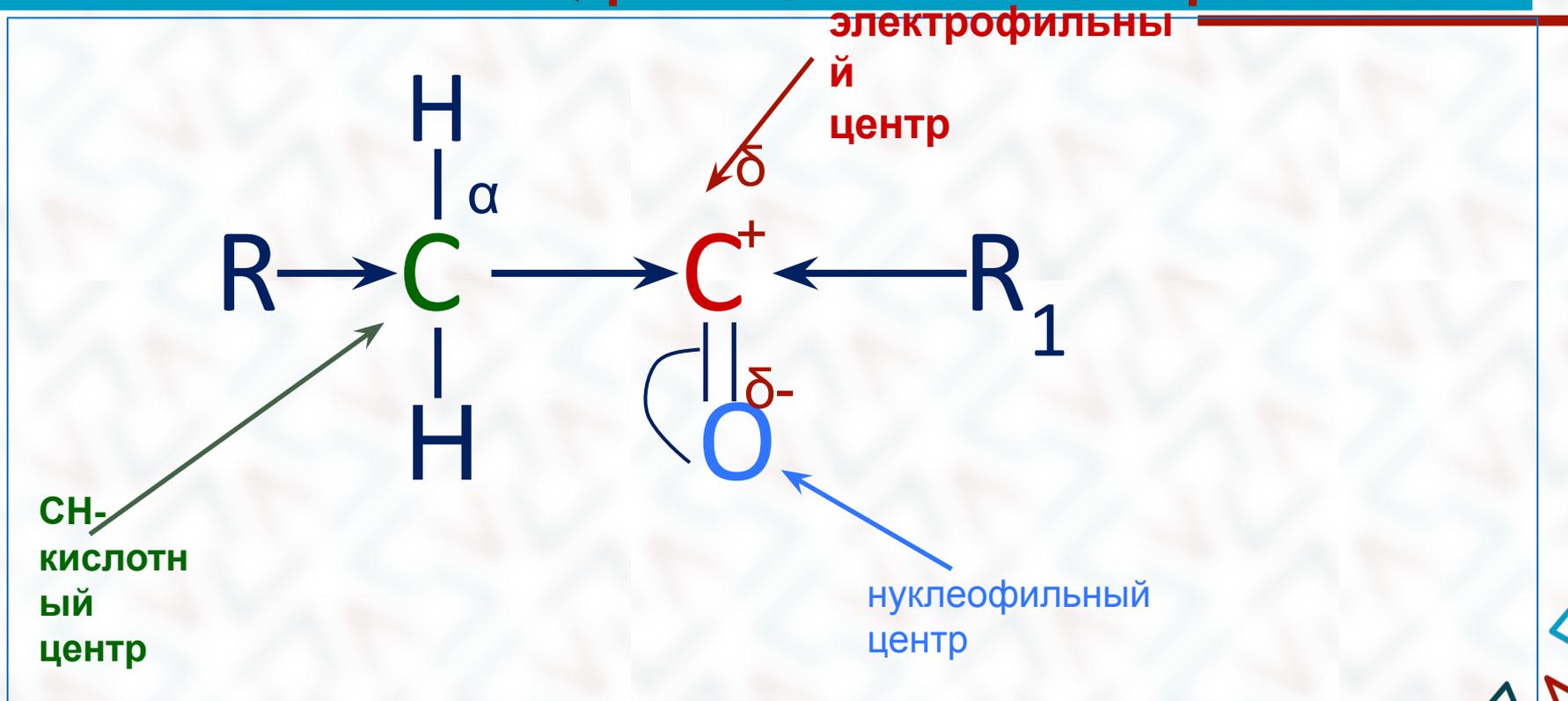


(К) Кетоны

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.

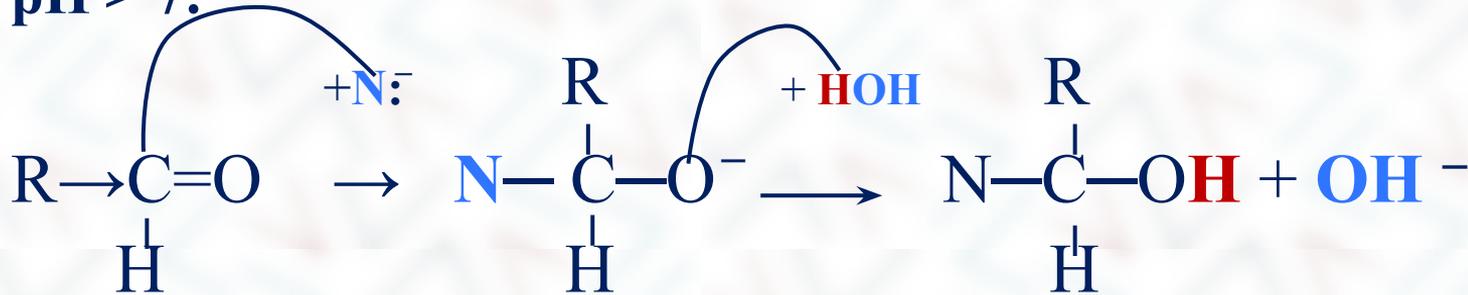


Реакционная способность у альдегидов и кетонов обусловлена наличием:

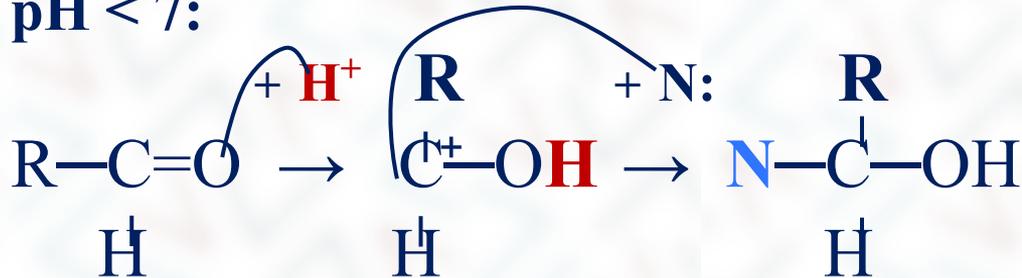
- 1. электрофильного центра - реакции нуклеофильного присоединения A_N :**
 - с **O-нуклеофилами**: присоединение спиртов с образованием полуацеталей и ацеталей;
 - с **N-нуклеофилами**: присоединение аминов и их производных с образованием иминов, оксимов, гидрозонов;
 - с **S-нуклеофилами**: присоединение 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:



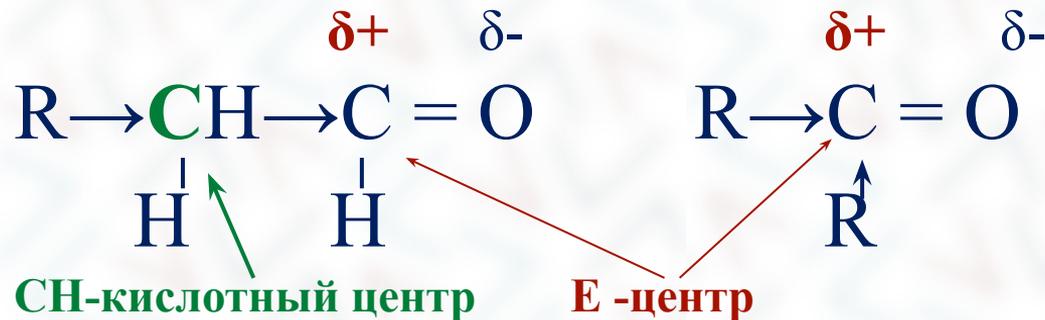
В кислой среде активность карбонильной группы увеличивается, т.к. вследствие протонирования кислорода на атоме углерода возникает

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.

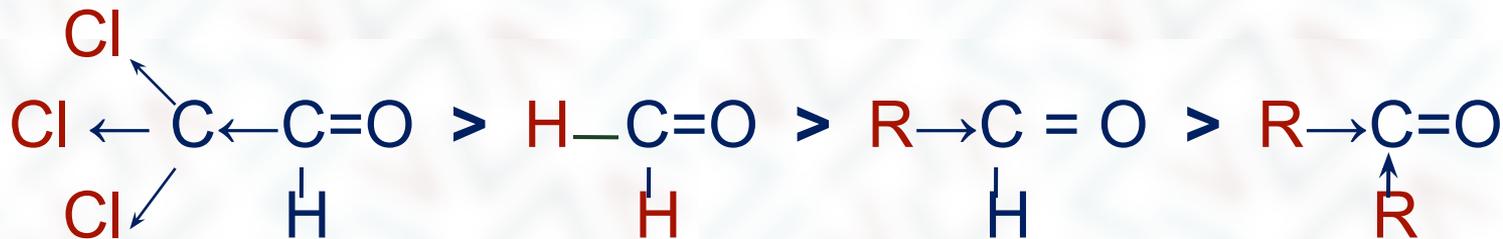
Э.Д. (*электронодонорные* заместители, уменьшают $\delta+$) – **ослабляют A_N**

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.



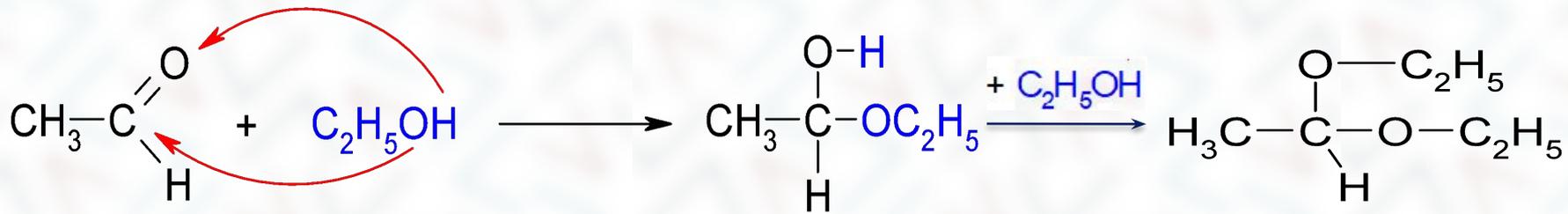
Реакции нуклеофильного присоединения A_N

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

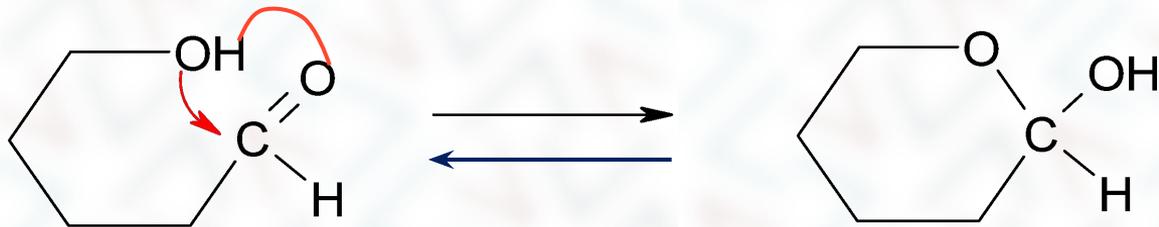
Присоединение спиртов к альдегидам и кетонам – реакция ацетализации



альдегид

спирт

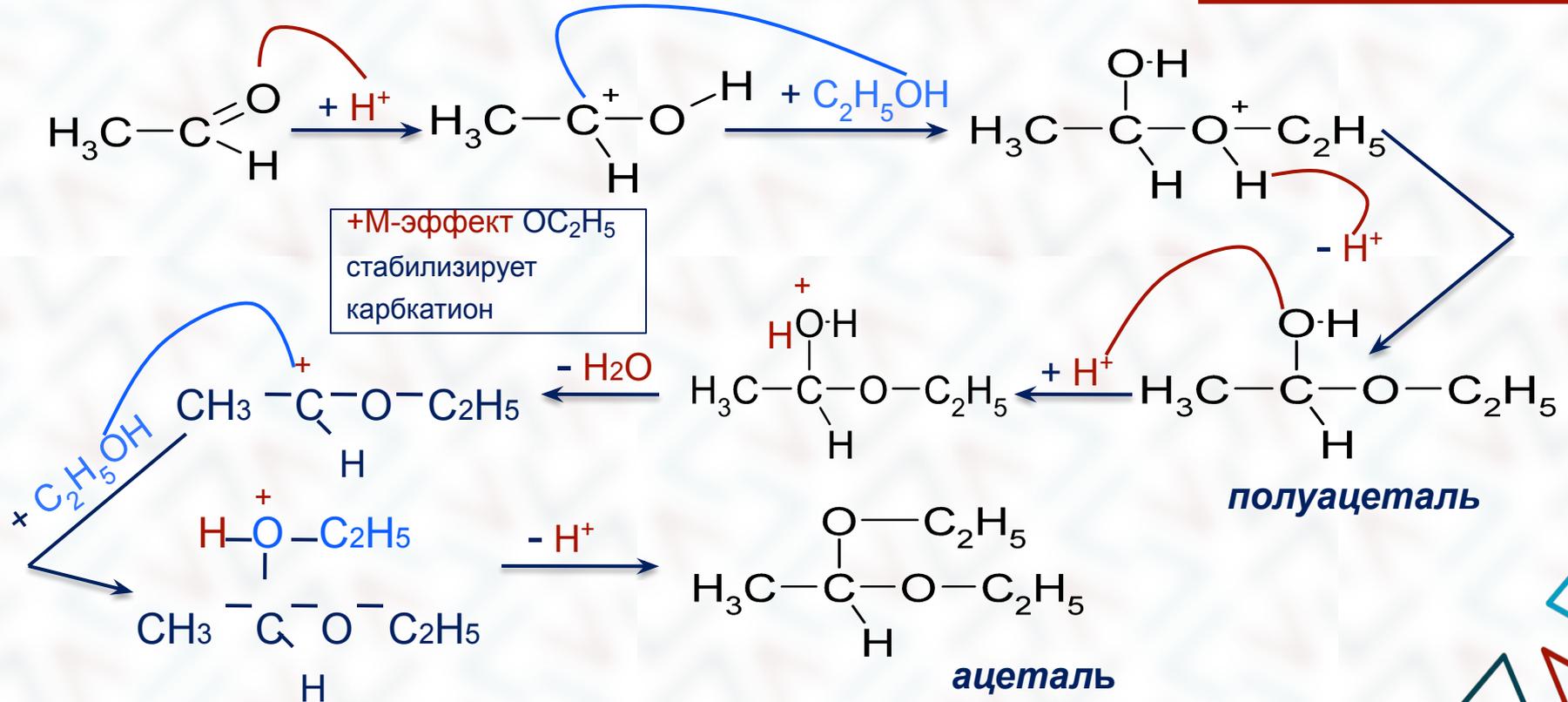
полуацеталь



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



Пример реакции ацетализации - A_N (механизм)

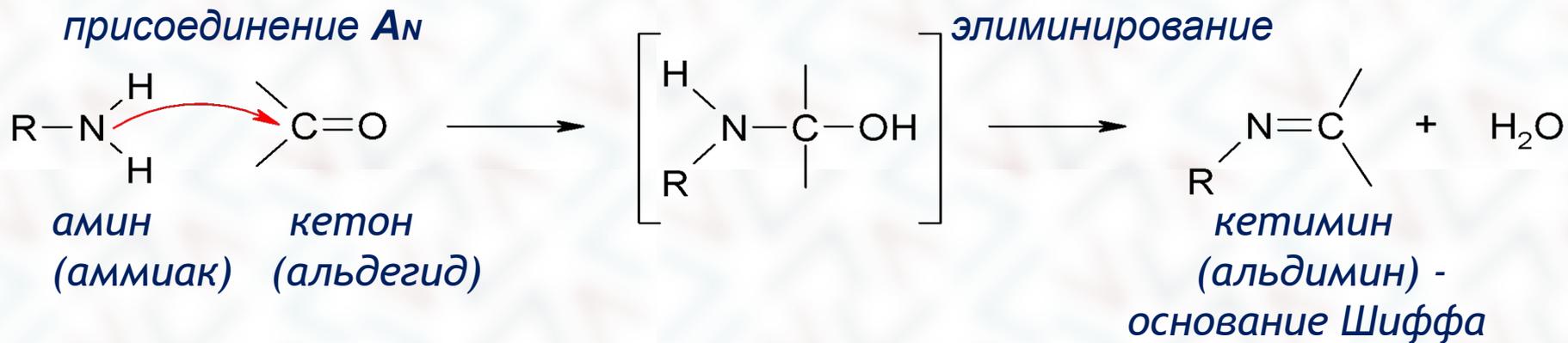


Реакции нуклеофильного присоединения A_N

- 2. N - нуклеофильные реагенты:** NH_3 , H_2N-CHR_2 , $R-NH_2$, $(R_3)N$ (реакции присоединения аммиака, аминов).
- **образование имиона:** образование родопсина за счет групп NH_2 (белок опсин) и $O=C$ (ретиаль - 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:

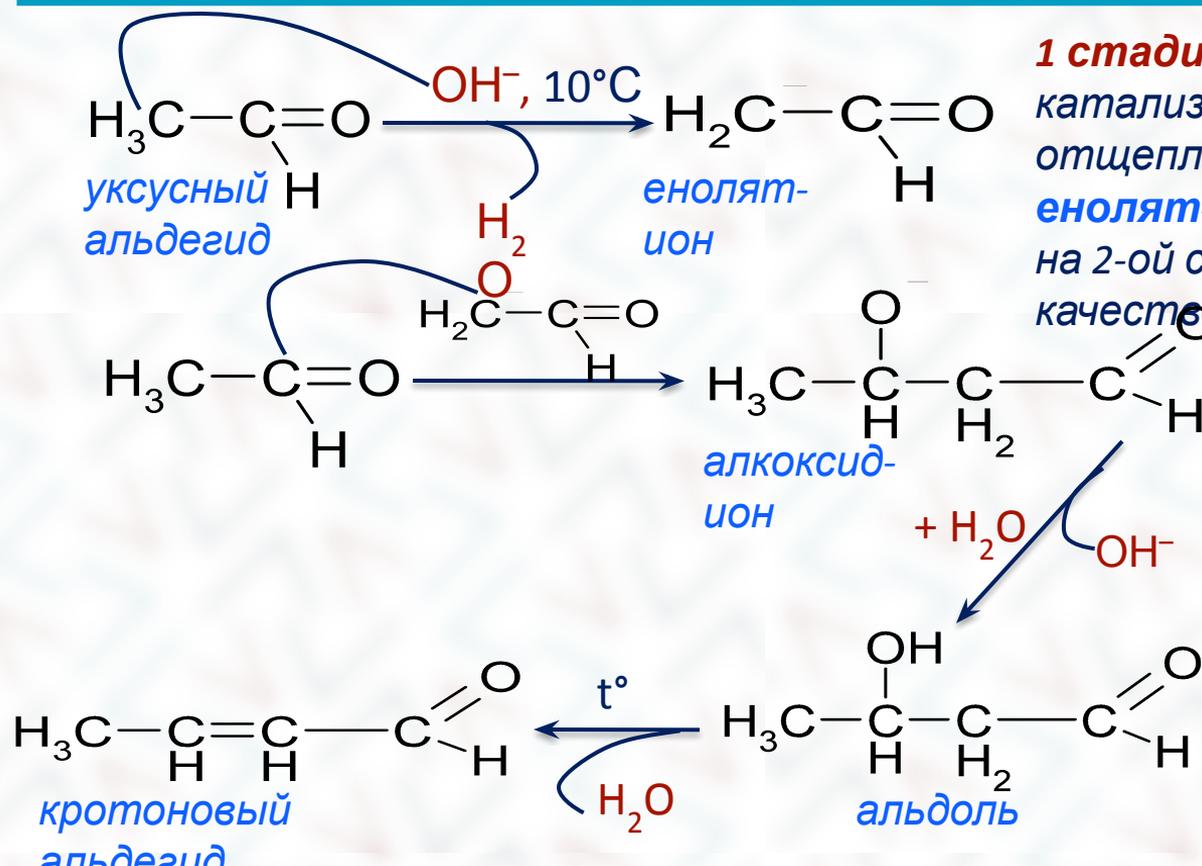
- **в растениях** - процесс фотосинтеза глюкозы;
- **в животных клетках** – образование новых «С – С» связей, превращение фосфорных эфиров углеводов,
- биосинтез лимонной кислоты в цикле Кребса,
- синтез в нервных, мозговых клетках нейраминовой кислоты,
- процесс взаимопревращения жиров в углеводы.

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)

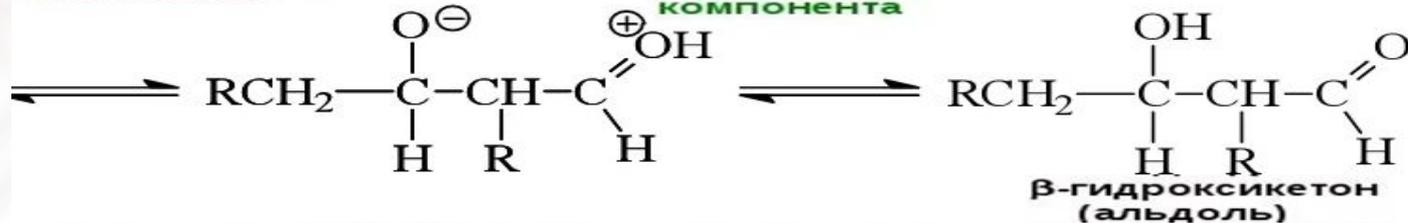
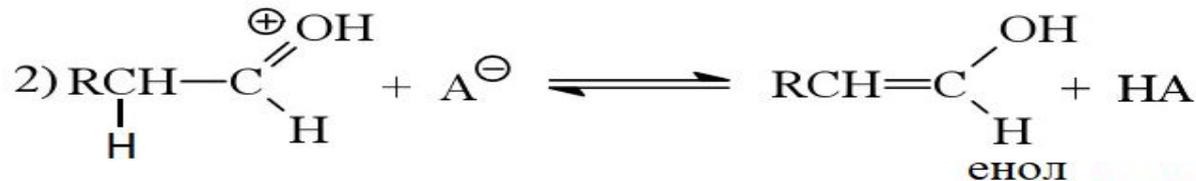
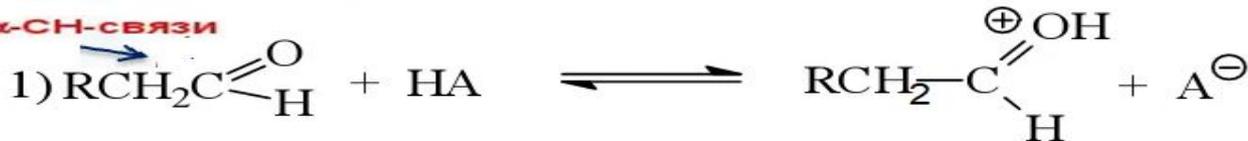


1 стадия - взаимодействие катализатора OH^- с альдегидом, отщепление воды с образованием **енолят-иона**, который на 2-ой стадии реакции выступает в качестве **2-й стадии** для нуклеофильной атаки с образованием **алкоксид-иона**.

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)

α -СН-связи



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

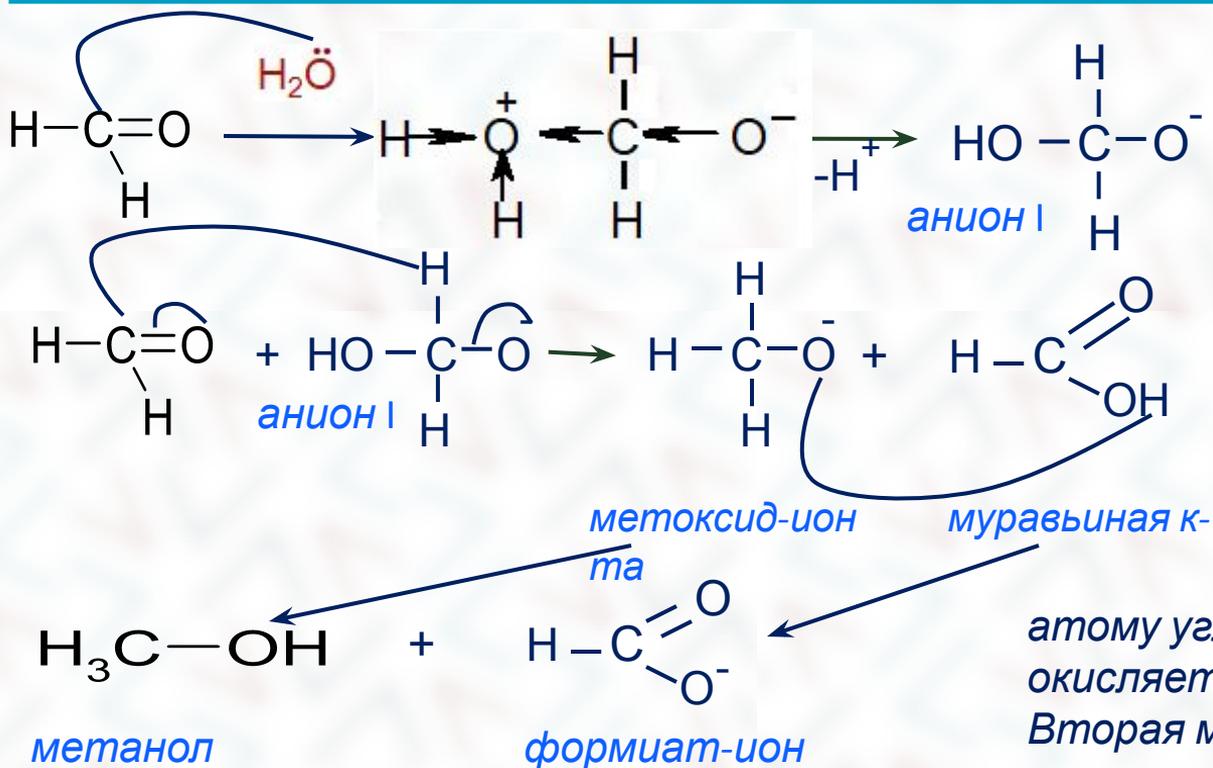
Окислением в органической химии называют процесс удаления атомов водорода с образованием кратной связи или новой связи между углеродом и более электроотрицательным гетероатомом.

- 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.



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

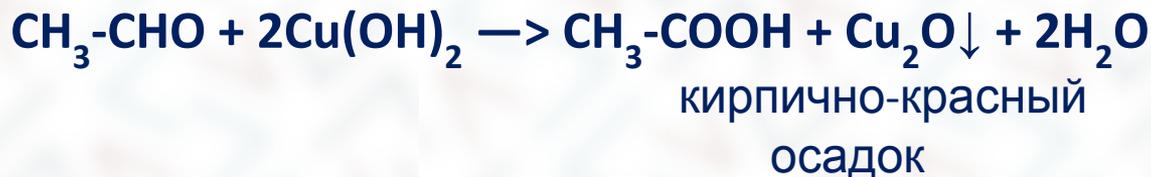
атома углерода при этом окисляется карбонильному. Вторая молекула формальдегида восстанавливается в метанол.



2. Реакции окисления

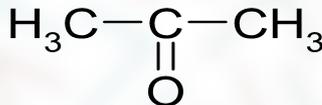
Альдегиды легко окисляются до карбоновых кислот большинством окислителей KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и т.д. (даже кислородом воздуха).

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 $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$

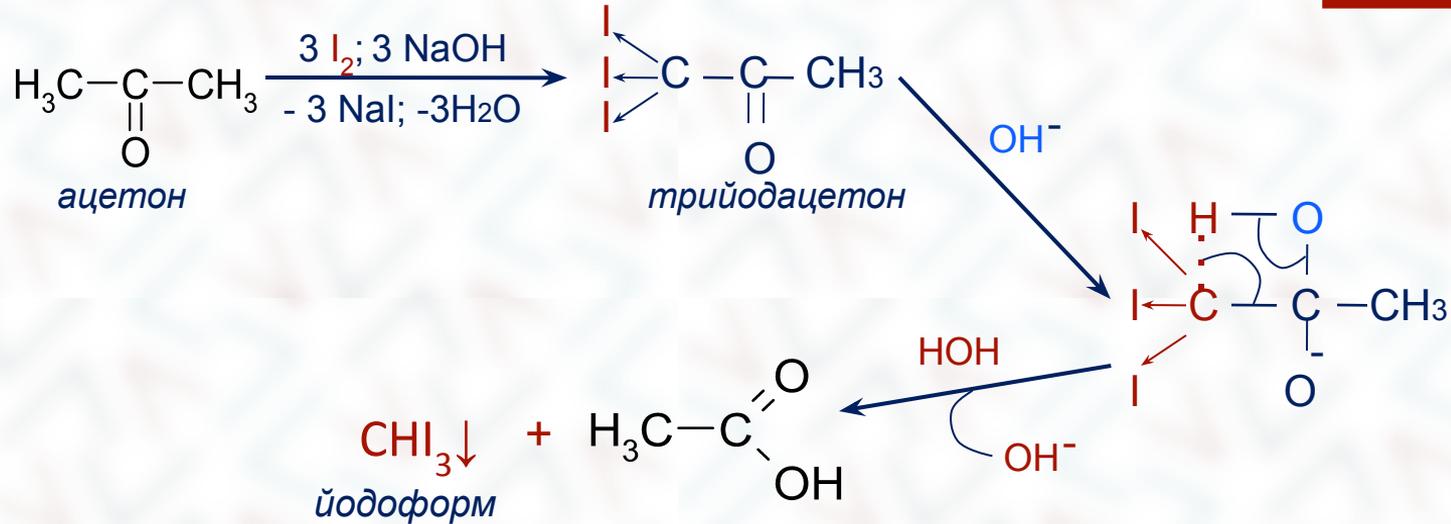
Кетоновые тела образуются при:

- 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

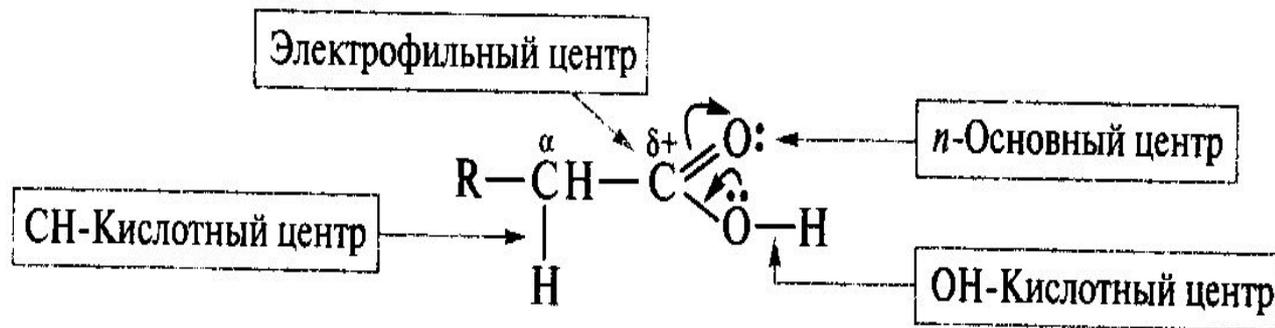
- 1. В природе:** ванилин, корица, камфора, цитраль, формальдегид.
- 2. Метаболиты организма:** ацетон, глицериновый и ацетальдегид, углеводы.
- 3. Витамины:** А, С, В₆.
- 4. Лекарственные препараты:** хлоральгидрат, цитраль, уротропин.
- 5. Галогенопроизводные:** БОВ, лакриматоры.
- 6. Гормоны:** стероидные,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

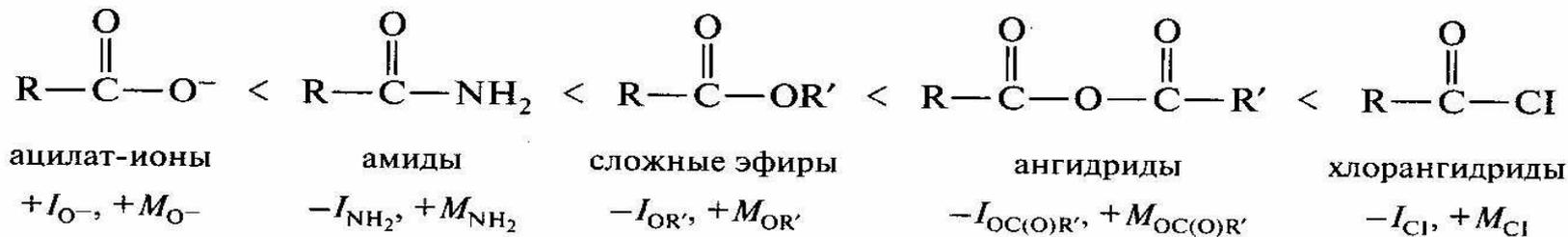


Функциональные производные карбоновых кислот $R-C(O)Z$

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.

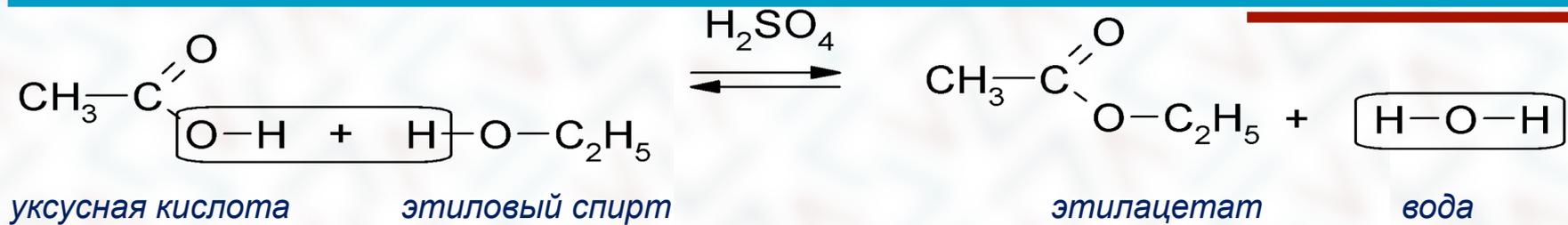
Увеличение $\delta+$ на карбонильном атоме углерода



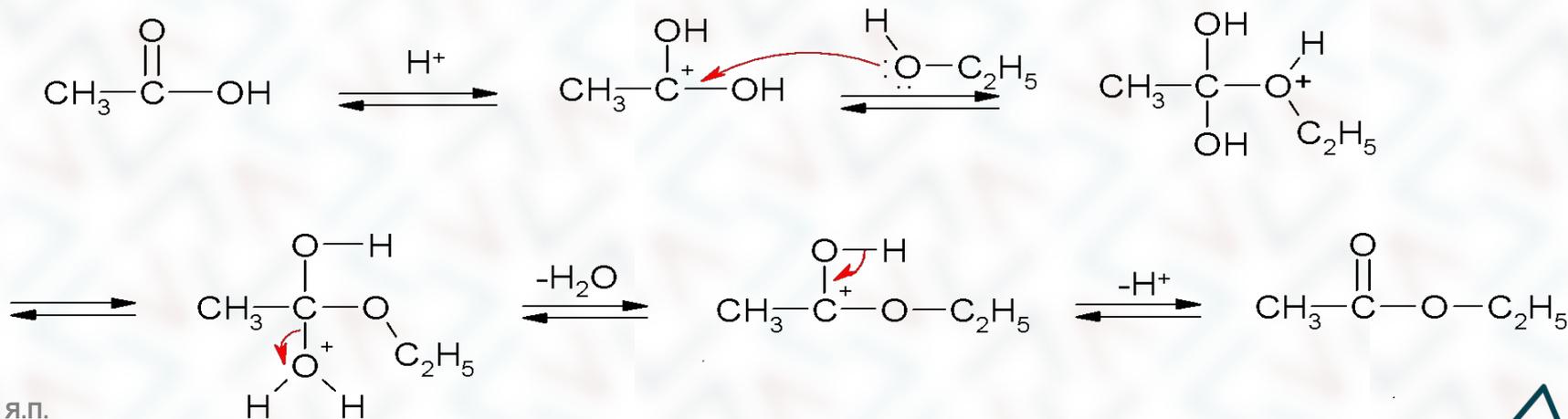
Уменьшение ацилирующей способности



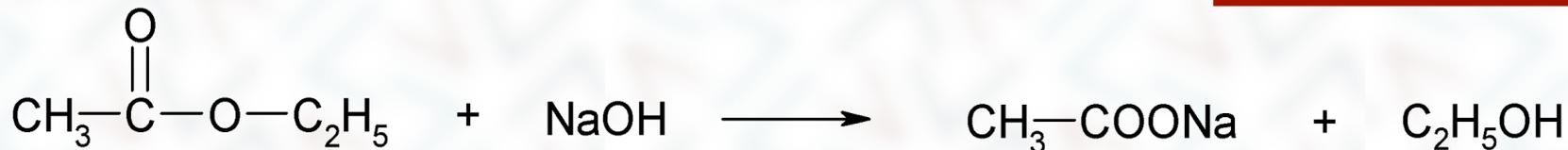
2. Образование сложных эфиров (S_N). Реакция этерификации – взаимодействие карбоновых кислот и спиртов.



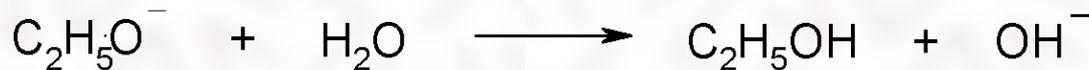
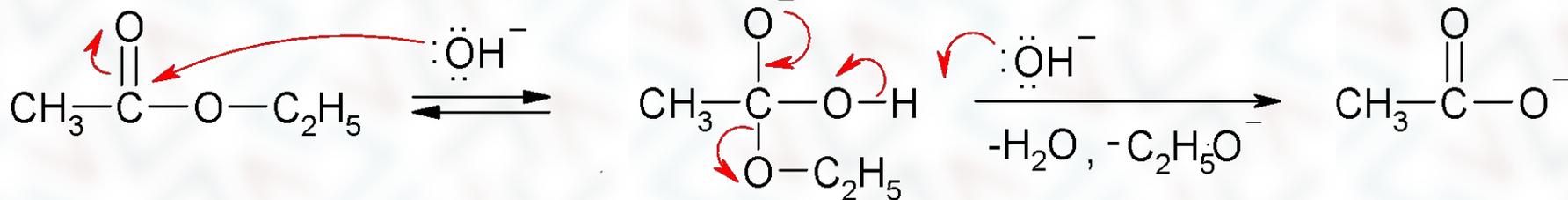
Механизм реакции этерификации



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.

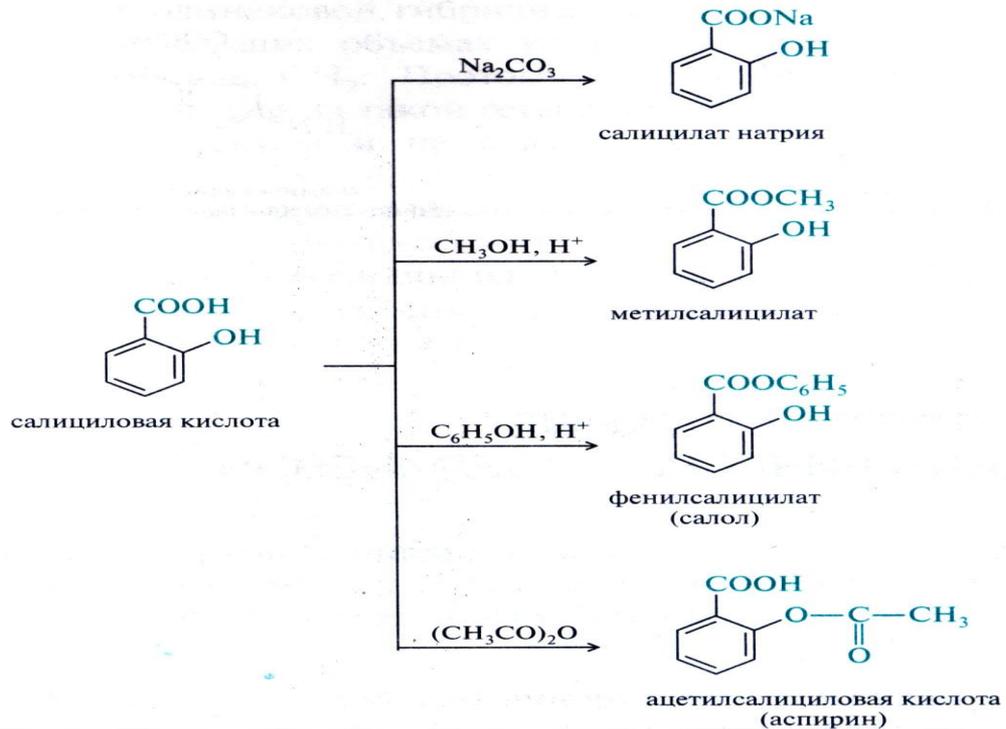
Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксильным, тиольным и аминогруппам различных соединений.

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

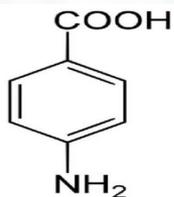


САЛИЦИЛАТЫ

Некоторые производные салициловой кислоты как лекарственные средства



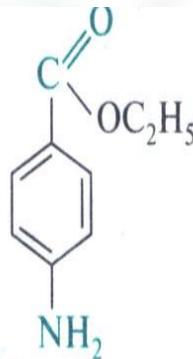
МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ



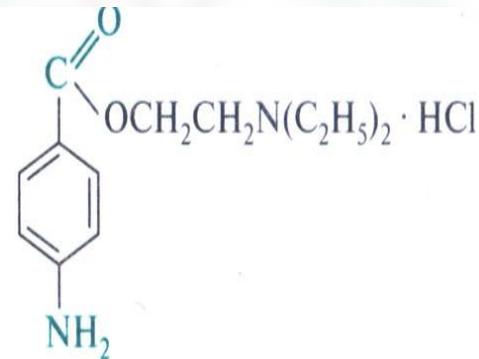
п-аминобензойная
кислота

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

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



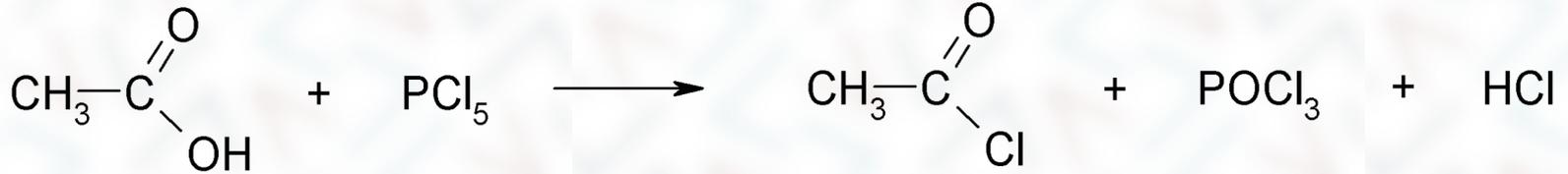
анестезин



новокаин



3. Образование галогенангидридов



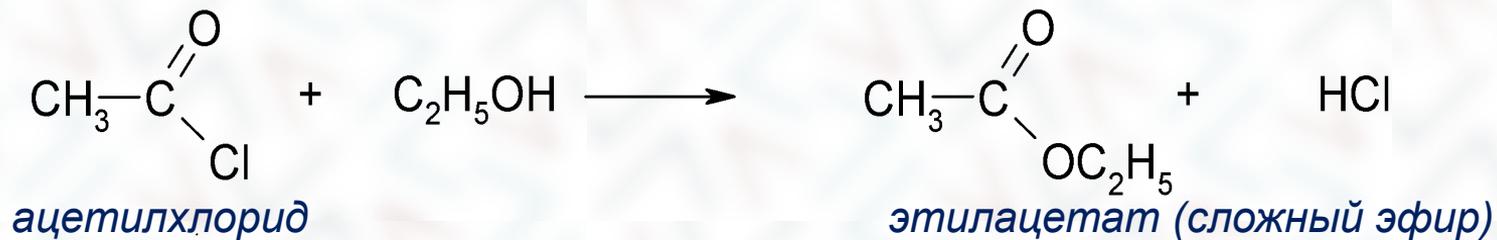
карбоновая кислота
(уксусная к-та)

галогенангидрид
(ацетилхлорид)

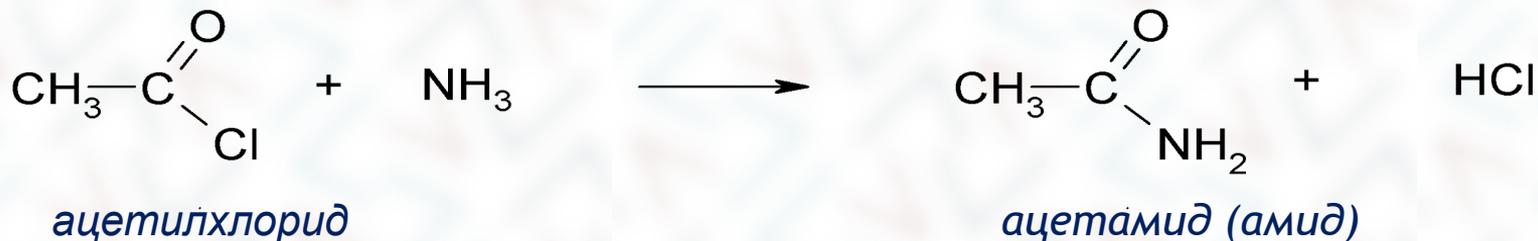
Атомы галогена в галогенангидридах могут легко замещаются при действии различных нуклеофилов, поэтому галогенангидриды являются основой для синтеза разнообразных производных карбоновых кислот.



ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

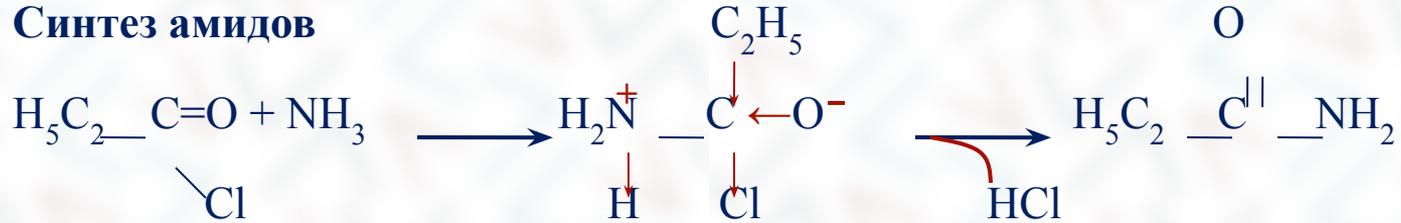


ОБРАЗОВАНИЕ И ГИДРОЛИЗ АМИДОВ

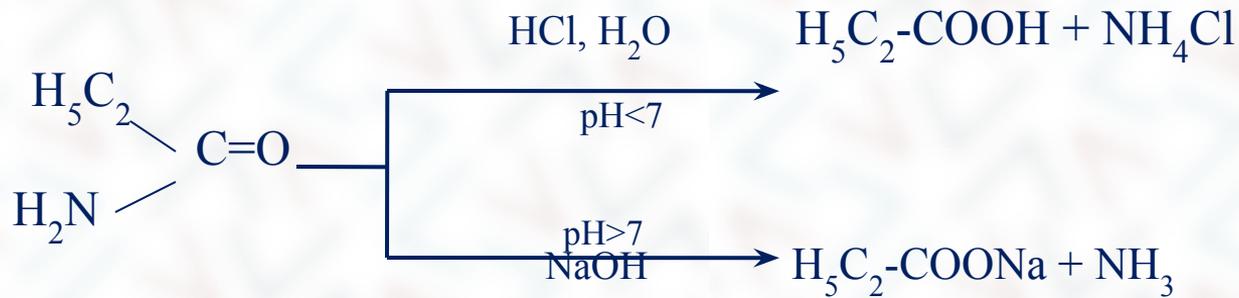


ОБРАЗОВАНИЕ И ГИДРОЛИЗ АМИДОВ

Синтез амидов

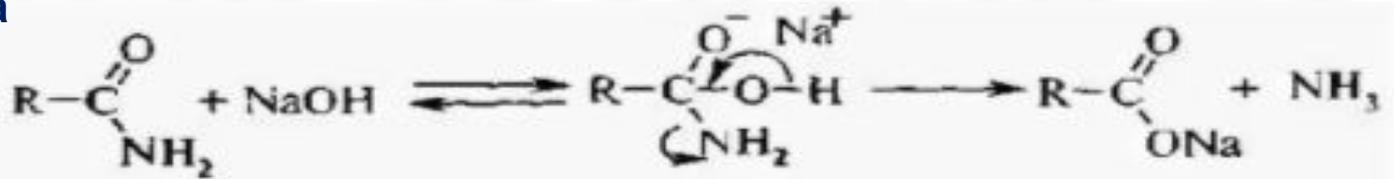


Гидролиз амидов

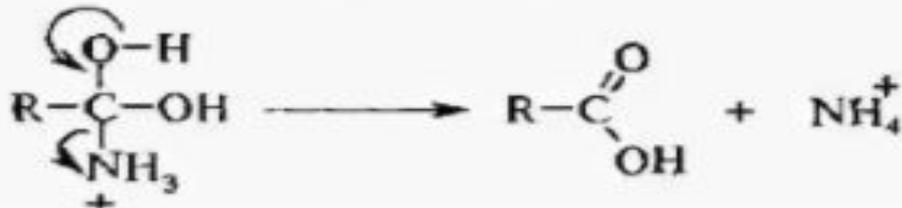
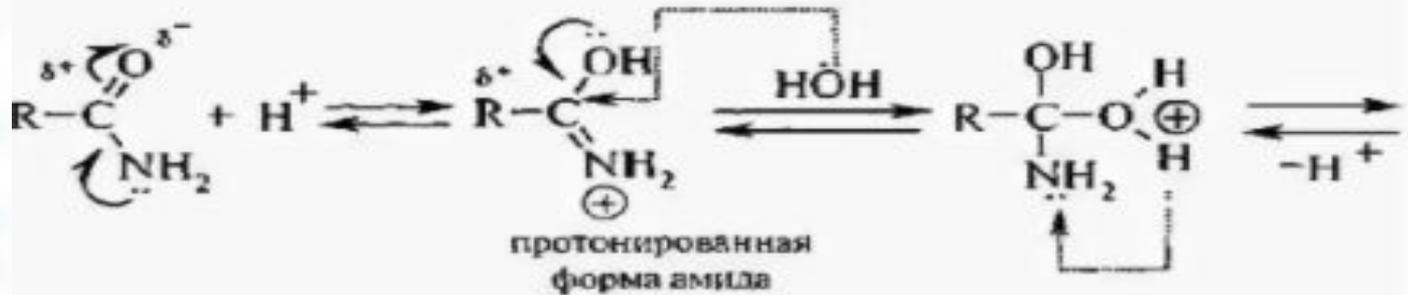


Механизм гидролиза амидов

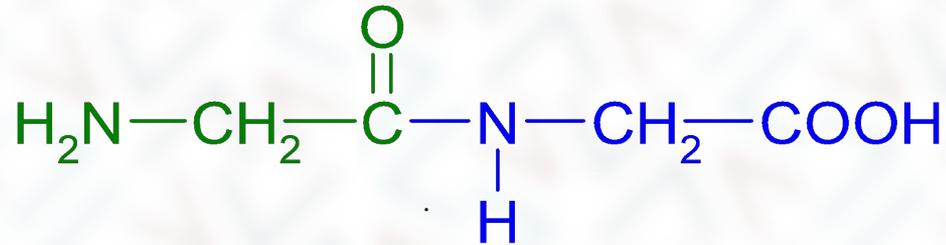
Щелочная среда
(pH > 7):



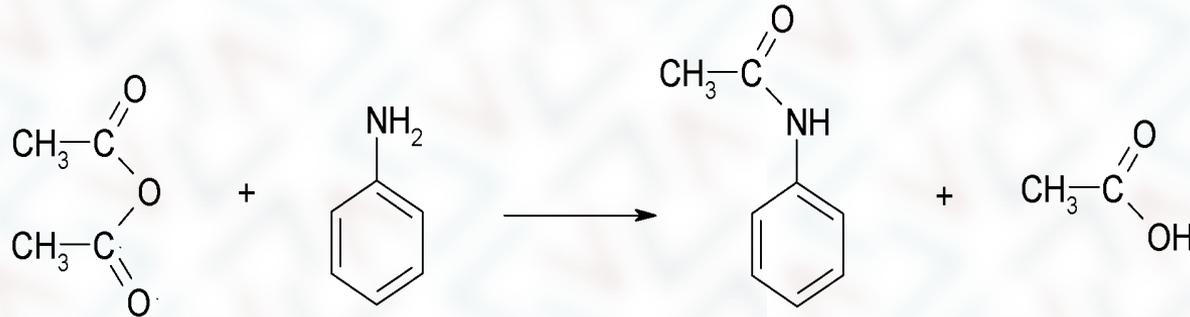
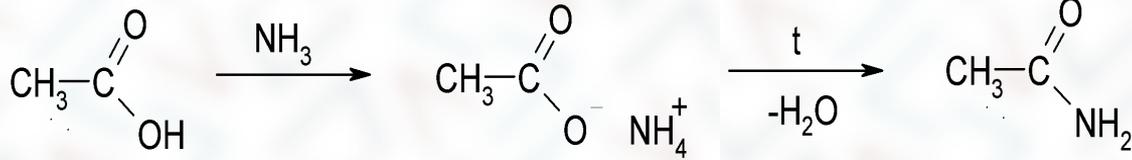
Кислая среда
(pH < 7):



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

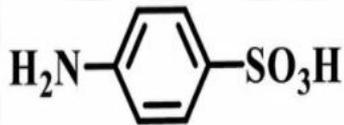
анилин

ацетанилид

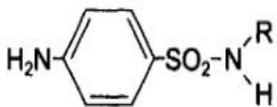
Ацетанилид. Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}} 114,3 \text{ } ^\circ\text{C}$. Первое лекарственное вещество, полученное синтетически; обладает жаропонижающим и болеутоляющим действием, используется в ветеринарии. Применяется в синтезе сульфамидных препаратов, стабилизатор H_2O_2 , пластификатор для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

Сульфаниламидные препараты – производные сульфаниловой кислоты.

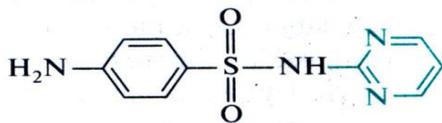
Некоторые сульфаниламидные лекарственные средства



сульфаниловая кислота



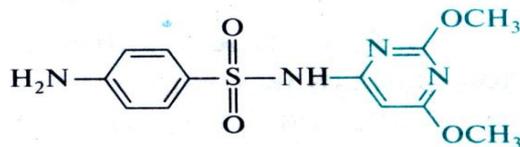
Общая структура сульфаниламидов



сульфазин

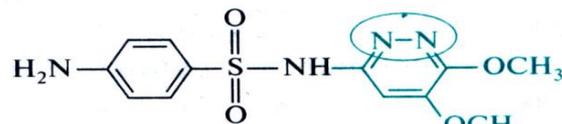
гетероцикл

пиримидиновый



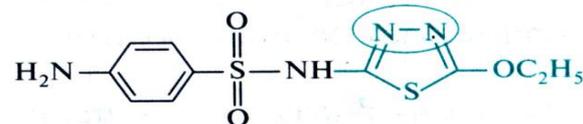
сульфадиметоксин

пиримидиновый



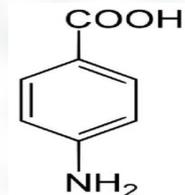
сульфапиридазин

пиридазиновый



этазол

тиадиазольный



п-аминобензойная кислота (ПАБК) используется микроорганизмами, для синтеза фолиевой кислоты (витамина В₉), из которой образуются пиридиновые и пиримидиновые основания для синтеза РНК и ДНК.



***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ***

