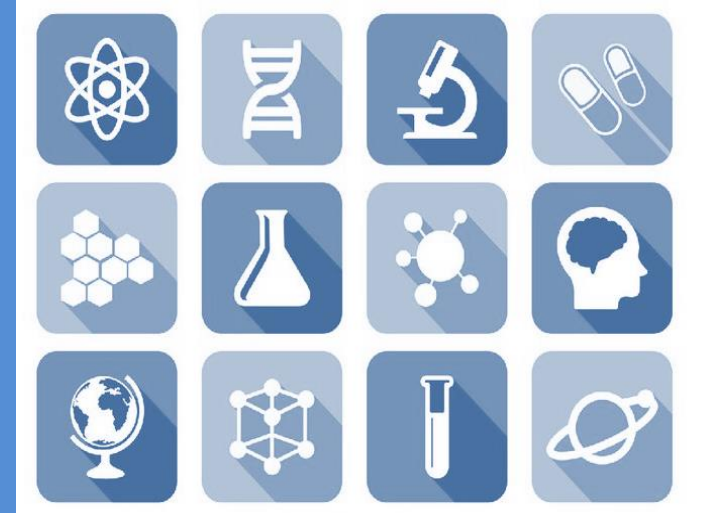




# УНИВЕРСИТЕТ «СИНЕРГИЯ» МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

# ХИМИЯ

- Биофизическая и бионеорганическая химия
- Биоорганическая химия



31.05.01 Лечебное дело  
31.05.03 Стоматология

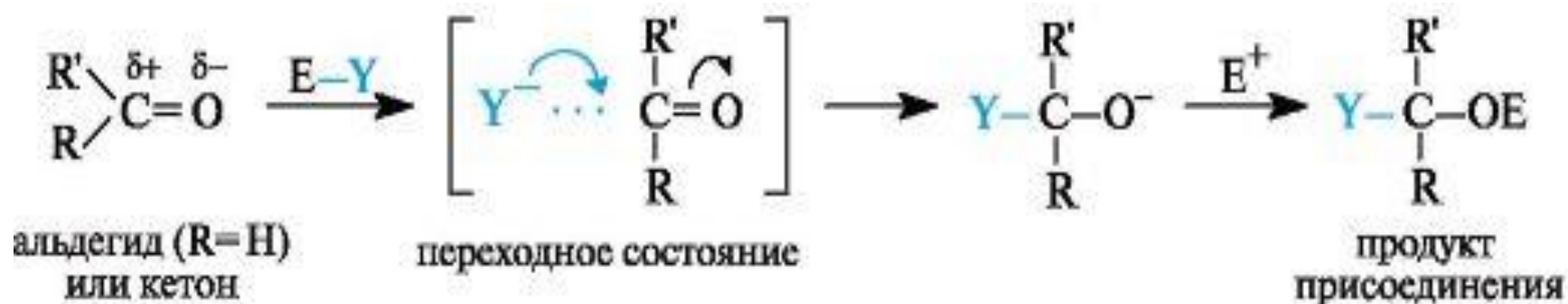
---

Семестр: 1/1, 1/2



# ЛЕКЦИЯ 9.

## РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КАРБОНИЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ



- **Карбонильные соединения** – производные углеводородов, содержащие одну или несколько карбонильных (оксо-) групп  $>C=O$ .

### Классификация:

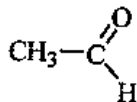
- В зависимости от заместителей, связанных с карбонильной группой

Альдегиды	Кетоны
 <p>альдегиды</p>	 <p>кетоны</p>
если карбонильная группа связана с водородом и углеводородным радикалом	если карбонильная группа связана с только с углеводородными радикалами

- По числу карбонильных групп: диальдегиды и diketоны, триальдегиды и трикетоны и т.д.

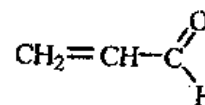
- По строению углеводородного радикала: алифатические (предельными и непредельные), алициклические, ароматические. В молекулах кетонов радикалы могут быть одинаковыми (симметричные кетоны) или разными (смешанные кетоны).

#### Предельные



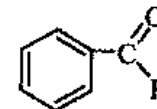
уксусный альдегид,  
ацетальдегид,  
этаналь

#### Непредельные



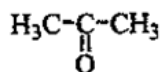
акриловый альдегид  
акролеин,  
пропеналь

#### Ароматические



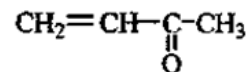
бензойный альдегид,  
бензальдегид

#### Предельные



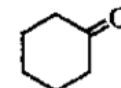
ацетон,  
диметилкетон,  
пропанон

#### Непредельные



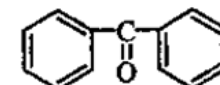
винилметилкетон,  
бутен-3-он-2

#### Циклические



циклогексанон

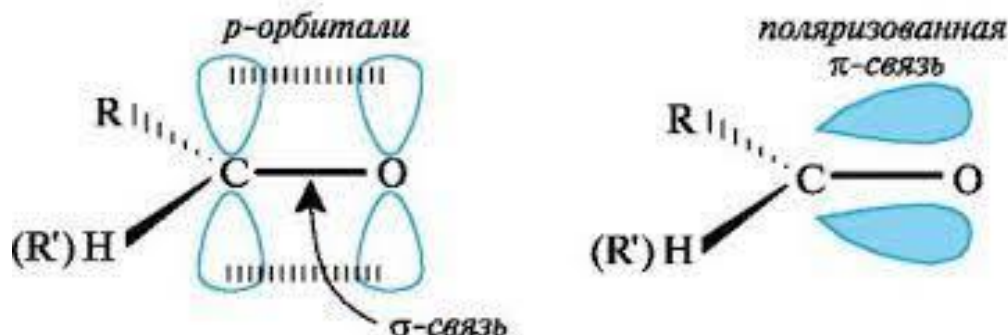
#### Ароматические



бензофенон,  
дифенилкетон

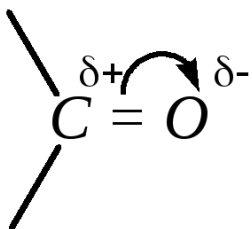
## Электронное строение карбонильных соединений

Атом углерода карбонильной группы находится в состоянии  $sp^2$ -гибридизации и связан с окружающими его атомами тремя  $\sigma$ -связями, расположенными в одной плоскости под углом  $120^\circ$ . Негибридизованная  $p$ -орбиталь атома углерода перекрывается с  $p$ -АО атома кислорода, образуя  $\pi$ -связь. Атом кислорода, как более электроотрицательного элемента, притягивает к себе  $\sigma$ - и  $\pi$ -электроны (последние более подвижны, так как значительно слабее удерживаются ядрами). Как результат, двойная связь карбонильной группы сильно поляризована, на атоме кислорода возникает частичный отрицательный заряд, а на атоме углерода — частичный положительный.



Связь **C=O** по своей природе сходна с C=C в алкенах.

- Между атомами углерода и кислорода образуются  $\sigma$ - и  $\pi$ -связи;
- Связь C=O – полярная связь, связь C=C в симметричных алкена – неполярная;
- Связь C=O имеет длину 0,121 нм, т.е. меньше чем C=C в алкенах (0,134 нм).
- Энергия связи C=O 708 кДж/моль – больше, чем связи C=C (620 кДж/моль).



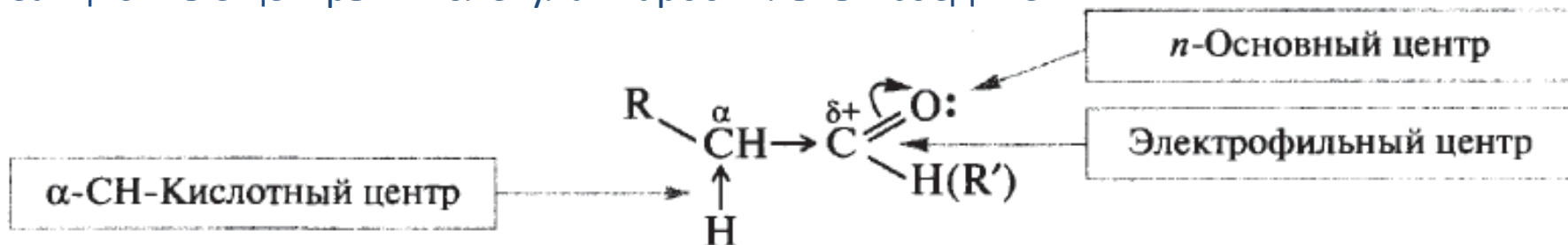
## Физические свойства карбонильных соединений

- В альдегидах водородные связи более слабые, чем в спиртах. Поэтому из всех альдегидов с одной карбонильной группой только **формальдегид (C<sub>1</sub>)** представляет собой при комнатной температуре **газообразное вещество**.
- **Альдегиды C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>** — жидкости, а альдегиды нормального строения с более длинным неразветвлённым углеродным скелетом (C<sub>12</sub>) являются твёрдыми веществами.
- Формальдегид – газообразное вещество с резким удушливым запахом. Остальные альдегиды и кетоны – сильно пахнущие бесцветные жидкости или твердые вещества. Высшие альдегиды обладают цветочными запахами.
  - C<sub>7</sub> гептаналь, обладающий «зеленым», травянистым запахом;
  - C<sub>8</sub> октаналь, обладающий апельсиновым запахом;
  - C<sub>9</sub> нонаналь, имеющий запах розы;
  - C<sub>10</sub> деканаль, напоминающий запахом цедру апельсина;
  - C<sub>11</sub> ундеканаль, являющийся альдегидом, который содержится в масле листьев кориандра;
- Температуры кипения альдегидов с неразветвлённым строением углеродной цепи выше, чем у их изомеров. Они кипят при более низких температурах, чем спирты с тем же числом углеродных атомов.
- Формальдегид и ацетальдегид практически неограниченно смешиваются с водой, однако с ростом длины углеродного скелета, растворимость альдегидов в воде сильно уменьшается.



## Химические свойства карбонильных соединений

Реакционные центры в молекулах карбонильных соединений:



• **Электрофильный центр** — карбонильный атом углерода, возникновение частичного положительного заряда на котором обусловлено полярностью связи  $C=O$ . Электрофильный центр участвует в реакциях нуклеофильного присоединения.

• **Основной центр** — атом кислорода с НЭП. С участием основного центра осуществляется кислотный катализ в реакциях присоединения, а также процесс енолизации.

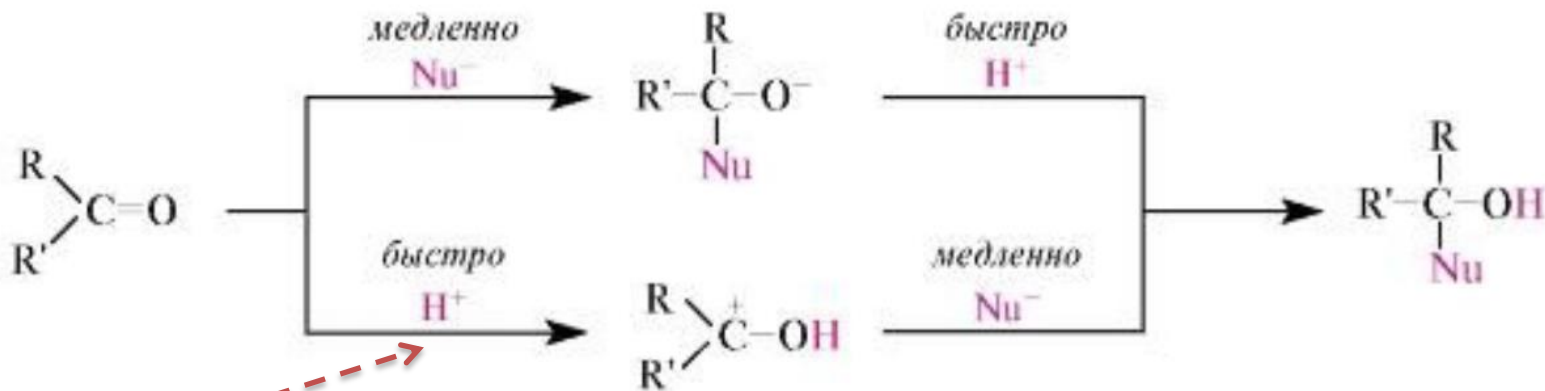
• **СН-Кислотный центр**, возникновение которого обусловлено индуктивным эффектом карбонильной группы. При участии СН-кислотного центра протекают многие реакции карбонильных соединений, в частности реакции конденсации.

• **Связь  $C-H$  в альдегидной группе**, разрывающаяся в реакциях окисления. Все химические превращения карбонильных соединений преимущественно протекают с расщеплением:

1.  $\pi$ -связи в карбонильной группе;
2. Связи  $C-H$  в альдегидной группе и связей  $C-C(\alpha)$  в кетонах
3. Связи  $C(\alpha)-H$

# I. Реакции нуклеофильного присоединения, протекающие с разрывом C=O связи

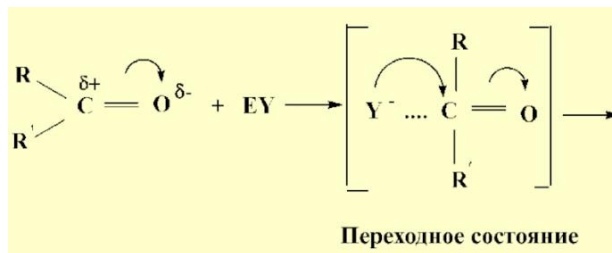
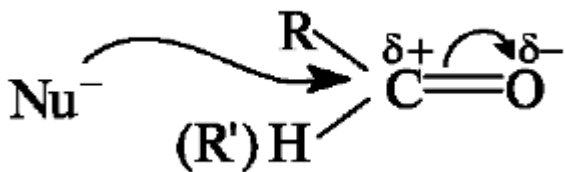
В большинстве случаев эта реакция  $A_N$  осуществляется по одной из двух следующих схем:



! В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает положительный заряд. Кислотный катализ используют обычно тогда, когда атакующий нуклеофил обладает низкой активностью.

В обоих случаях медленной, определяющей скорость всей реакции, стадией является стадия присоединения нуклеофила.

Большинство реакций нуклеофильного присоединения обратимы.

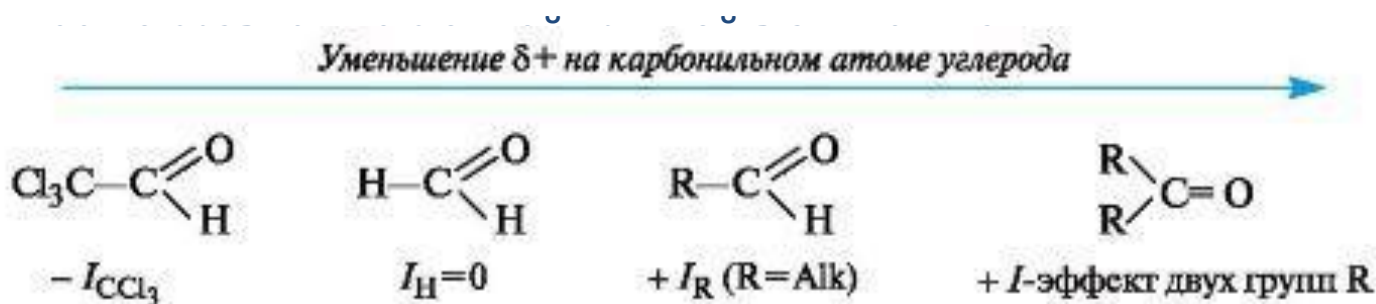




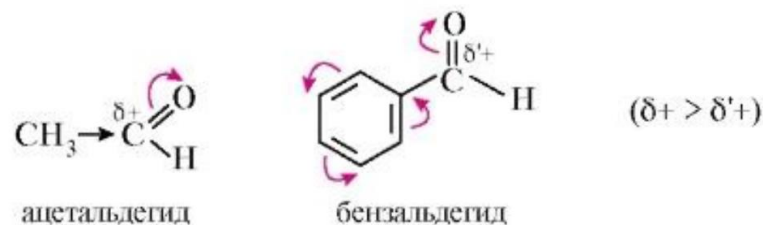
# Факторы, влияющие на реакционную способность в $A_N$

## 1. Влияние частичного положительного заряда $\delta^+$

Чем больше частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода, тем легче он атакуется нуклеофильной частицей. **Электроноакцепторные заместители** повышают реакционную способность альдегидов и кетонов, а **электронодонорные снижают**. Кетоны менее реакционноспособны, чем альдегиды, поскольку суммарное электронодонорное влияние двух углеводородных групп в кетонах



В ароматических соединениях бензольное кольцо, находящееся в сопряжении с карбонильной группой, проявляет более сильное электронодонорное действие, чем алкильная группа. В результате положительного мезомерного эффекта бензольного кольца снижается частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода. Вследствие этого ароматические альдегиды и кетоны менее реакционноспособны, чем алифатические.

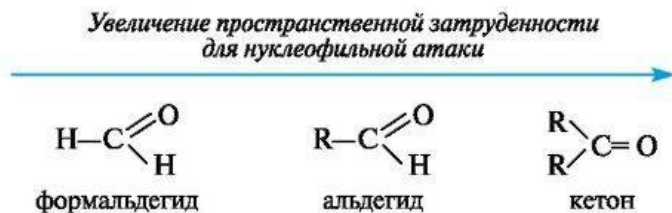




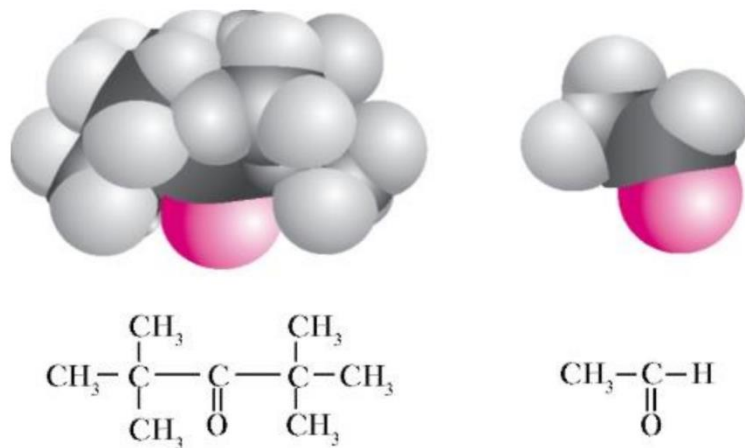
# Факторы, влияющие на реакционную способность в $A_N$

## 2. Влияние стерического фактора

Стерические факторы также оказывают влияние на реакционную способность карбонильных соединений: объёмные группы затрудняют подход нуклеофила к карбонильному атому углерода и, следовательно, снижают скорость реакций.



Некоторые реакции присоединения в этих случаях вообще не осуществляются. Например, 2,2,4,4-тетраметилпентанон-3 не вступает во многие реакции присоединения из-за экранирования реакционного центра (карбонильного атома углерода) двумя объёмными трет-бутильными группами.



## Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами

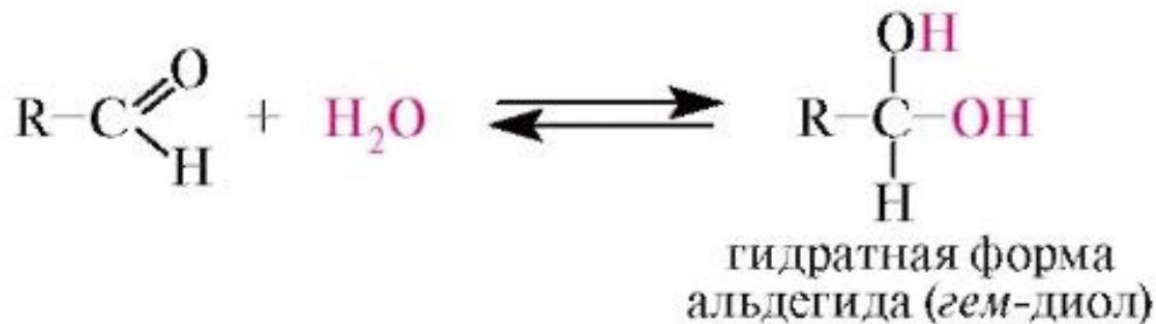
- **O – нуклеофильные реагенты:**  $\text{HOH}$ ,  $\text{R – OH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$

### Реакции *in vivo*:

- в растениях – синтез полисахаридов (полиацеталей) - крахмал, целлюлоза;
- в организме человека – 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 АДГ до уксусной к-ты.

# Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами

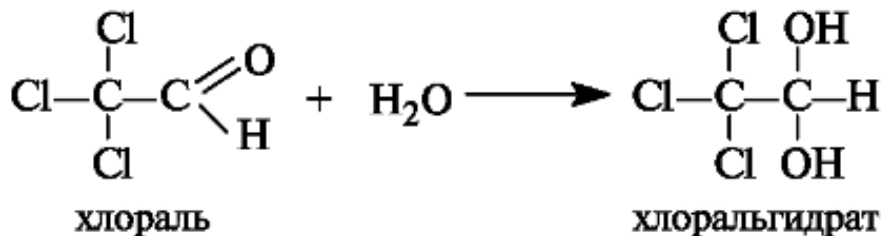
**1. Присоединение воды.** Альдегиды и в меньшей степени кетоны обратимо присоединяют воду, образуя гидратные формы (гем-диолы).



Формальдегид в водном растворе гидратирован почти на 100%, ацетальдегид и пропаналь – на 51 и 46% соответственно; в водном растворе ацетона гидратная форма практически отсутствует.

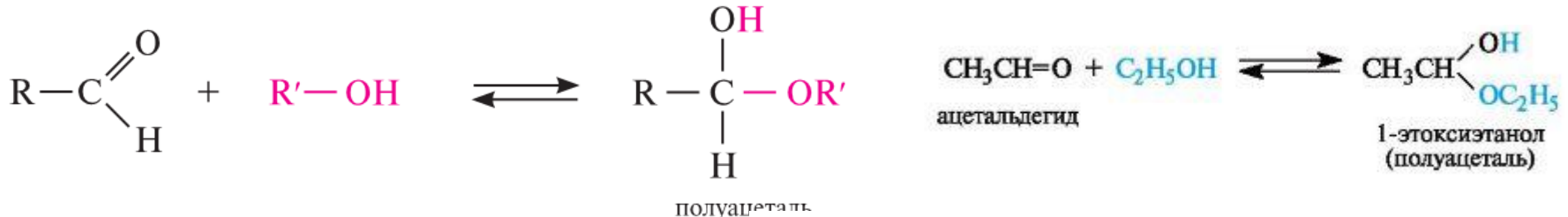
Трихлороуксусный альдегид (хлораль) гидратирован полностью.

Электроноакцепторная трихлорометильная группа настолько стабилизирует хлоральгидрат, что это кристаллическое вещество отщепляет воду только при перегонке в присутствии дегидратирующих веществ - серной кислоты и др.

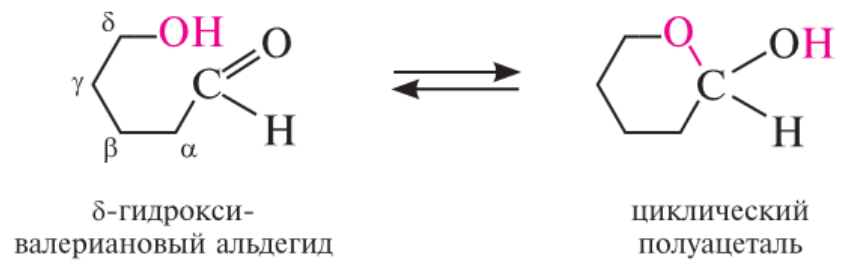


**2. Присоединение спиртов.** При взаимодействии альдегидов со спиртами образуются полуацетали, а в присутствии следов минеральных кислот — ацетали.

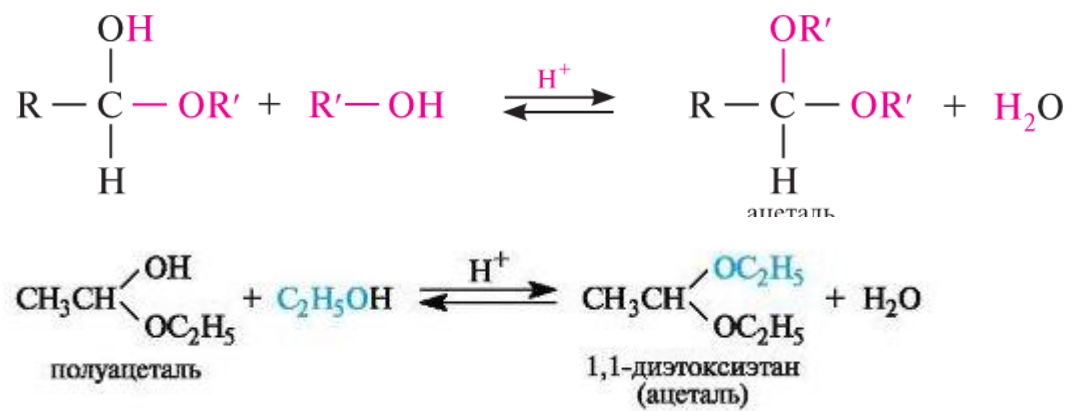
! Кетоны со спиртами не взаимодействуют.



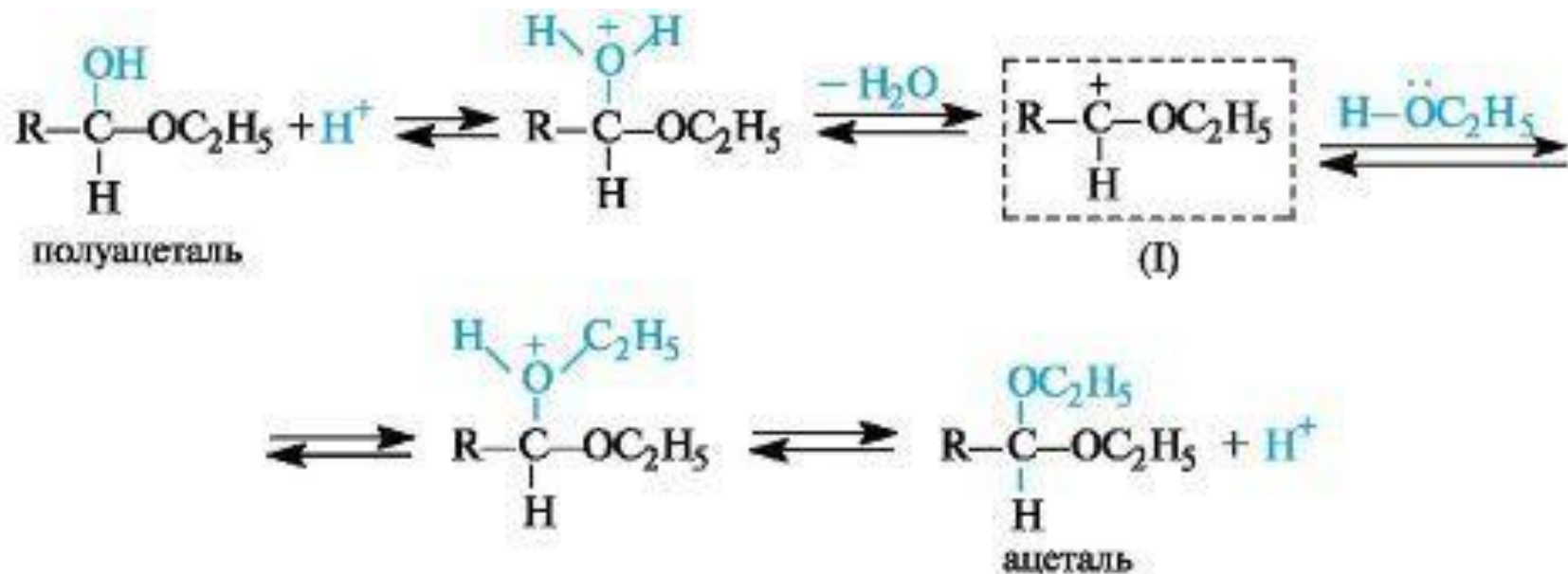
Полуацетали, как правило, малоустойчивы. Исключение составляют циклические полуацетали, образующиеся самопроизвольно из γ- и δ-гидроксиальдегидов:



Полуацетали при последующем взаимодействии со второй молекулой спирта превращаются в ацетали. Ацетали – устойчивые вещества в щелочной среде, в кислой гидрализуются. Реакцию ацетализации используют для «защиты» альдегидной группы, если нужно, чтобы она не вступала в реакцию.



Применение кислотного катализатора при превращении полуацетала в ацеталь становится понятным из приведенного ниже механизма реакции. Центральное место в нем занимает образование карбо- катиона (I), стабилизированного за счет участия неподеленной пары электронов соседнего атома кислорода (+M-эффект группы C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O).



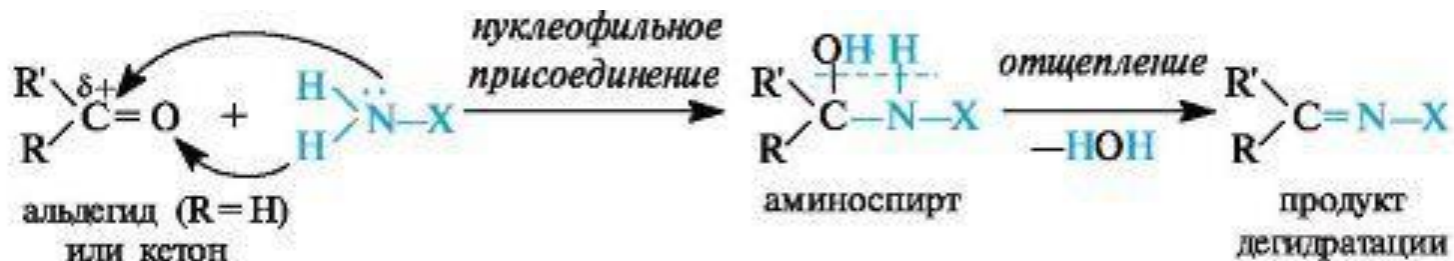
## Реакции с азотсодержащими нуклеофилами

- **N** - нуклеофильные реагенты:  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{N-CHR}_2$ ,  $\text{R-NH}_2$ ,  $(\text{R}_3)\text{N}$  (реакции присоединения аммиака, аминов).

### Реакции in vivo:

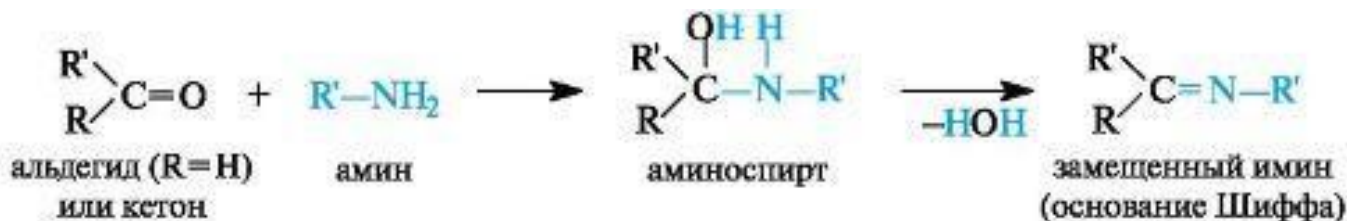
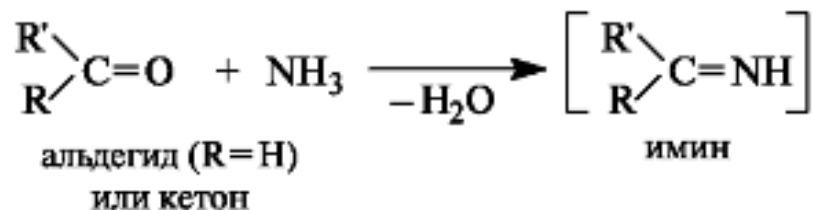
- **образование имиона:** образование родопсина за счет групп  $\text{NH}_2$  (белок опсин) и  $\text{O=C}$  (ретиаль - витамин А) - обеспечивает светочувствительность глаз в условиях слабой освещенности;
- реакции переаминирования – основной процесс синтеза и распада аминокислот в организме;
- реакции обезвреживания аммиака ( в присутствии биокатализаторов - трансаминаз);
- синтез глутаминовой кислоты из  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты (метаболит цикл Кребса) и ее превращение в ГАМК (регулятор нервного импульса).

**3. Присоединение аминов и их производных.** Амины и другие азотсодержащие соединения общей формулы  $\text{NH}_2\text{X}$  ( $\text{X} = \text{R}, \text{NHR}$ ) реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. В связи с этим данный процесс в целом классифицируют как реакцию *присоединения-отщепления*.



В случае первичных аминов получают **замещенные имины** (их называют также **основаниями Шиффа**).

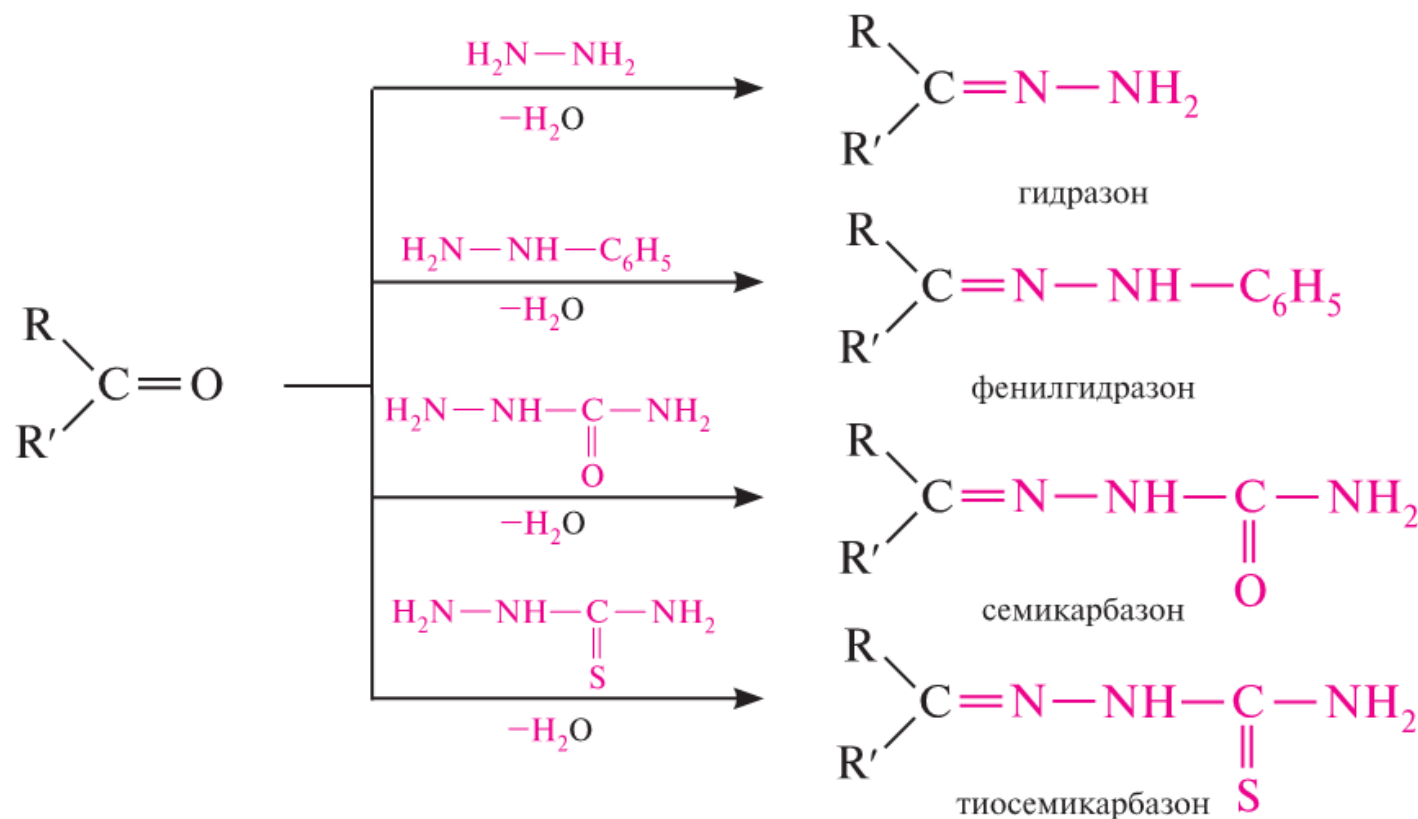
Имины - промежуточные продукты многих ферментативных процессов. Получение иминов проходит через стадию образования аминоксиртов, которые бывают относительно устойчивы, например при взаимодействии формальдегида с  $\alpha$ -аминоксиртами.





**Взаимодействие с гидразином и его производными.** Альдегиды и кетоны реагируют с гидразином  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$  и его производными — фенилгидразином  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}_2$ , семикарбазидом  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ , тиосемикарбазидом

$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$  с образованием гидразонов, семикарбазонов и тиосемикарбазонов соответственно:



*Продукты этих реакций, подобно оксима́м, хорошо кристаллизуются и используются для открытия альдегидов и кетонов, а также выделения их из смесей.*

# Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами

**C** – нуклеофильные реагенты: HCN, альдегиды, кетоны. (альдольная, кротоновая конденсации).

## Реакции in vivo:

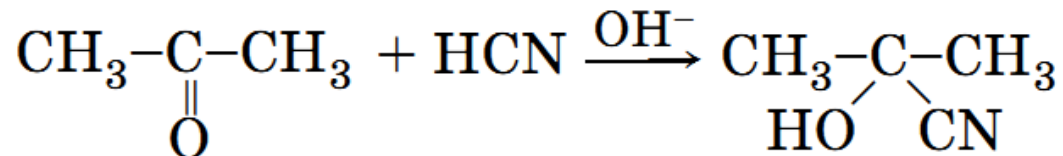
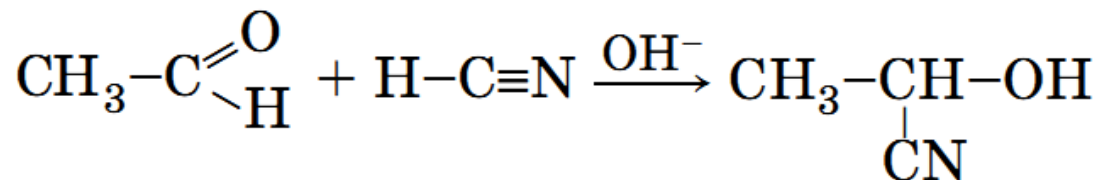
### АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ:

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

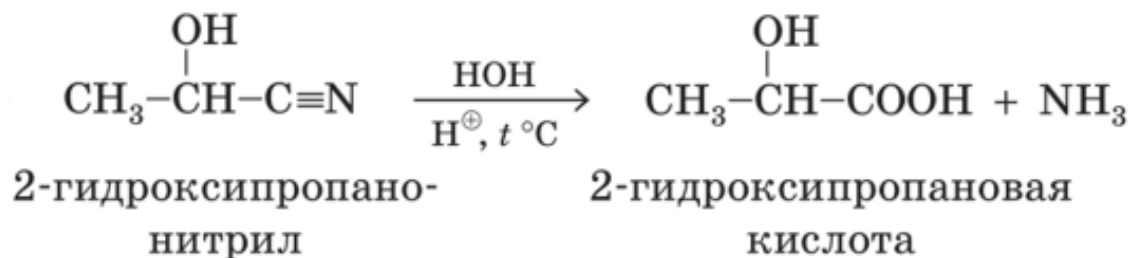
### КРОТОНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ:

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

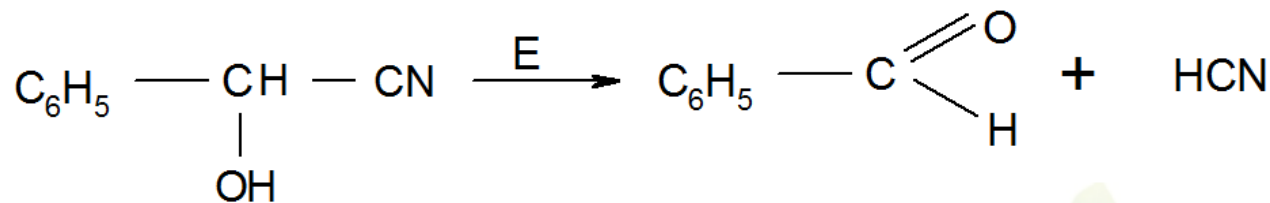
**4. Реакция с циановодородной кислотой.** Такая реакция приводит к образованию  $\alpha$ -гидроксинитрилов. В реакцию вступают альдегиды и кетоны. Реакция катализируется основаниями.



Гидролиз  $\alpha$ -гидроксинитрилов приводит к образованию  $\alpha$ -гидроксикарбоновых кислот:

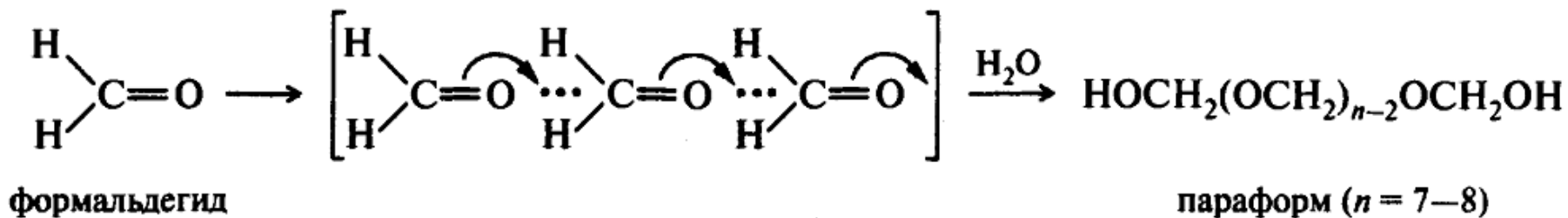


Ферментативное разложение гидроксинитрилов:



**5. Реакции полимеризации.** Эти реакции свойственны в основном альдегидам. При нагревании с минеральными кислотами полимеры альдегидов распадаются на исходные продукты.

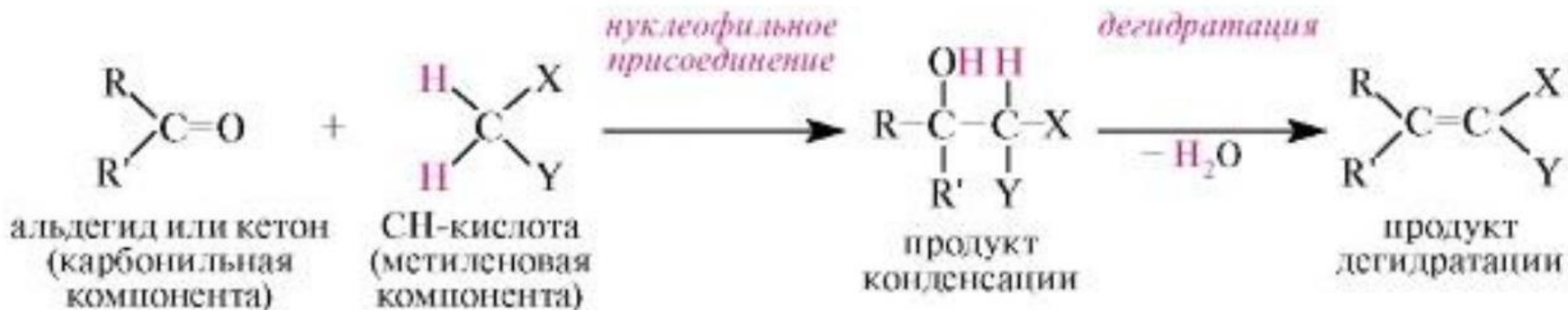
Образование полимеров можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки атомом кислорода одной молекулы альдегида карбонильного атома углерода другой молекулы. Так, при стоянии 40% водного раствора (формалина) выпадает в виде белого осадка полимер формальдегида - параформ.



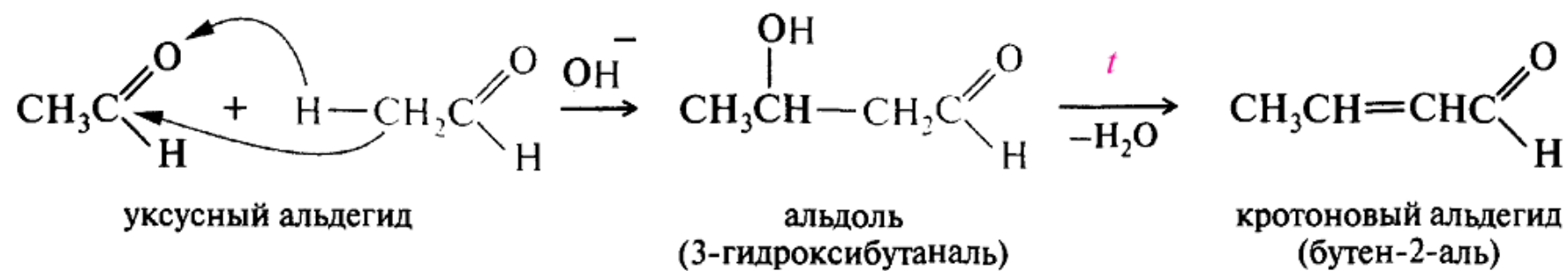
## 6. Альдольная и кротоновая конденсация.

**Конденсацией** называют реакцию, приводящую к возникновению новой углерод-углеродной связи, причем из двух или нескольких относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула. В результате конденсации выделяется вода или другое низкомолекулярное соединение.

Альдегиды и кетоны способны вступать в различные реакции конденсации с соединениями, обладающими СН-кислотными свойствами. Соединение, содержащее подвижный водород, в этих реакциях выступает в качестве нуклеофильного реагента и называется **метиленовой компонентой** (X и Y - электроноакцепторные заместители, один или два), а альдегид или кетон - **карбонильной компонентой**. Реакция сопровождается отщеплением воды.

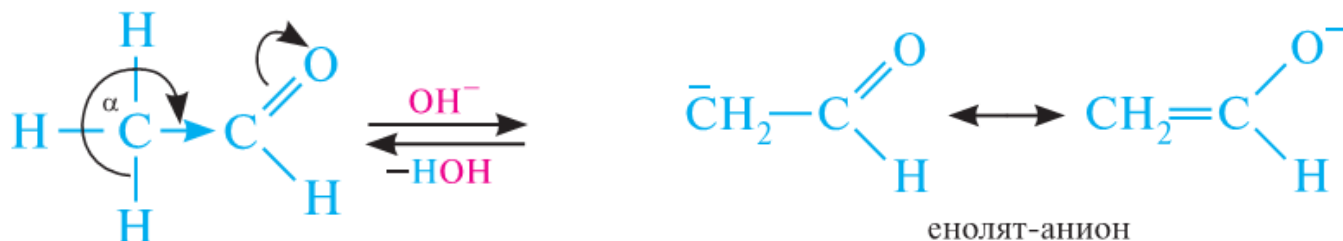


In vitro реакции конденсации альдегидов и кетонов проходят в присутствии каталитических количеств кислот или щелочей. Так, ацетальдегид на холоду при действии разбавленных растворов щелочей превращается в *альдоль*; при проведении реакции в более жестких условиях альдоль дегидратируется с образованием *кродонового альдегида*.

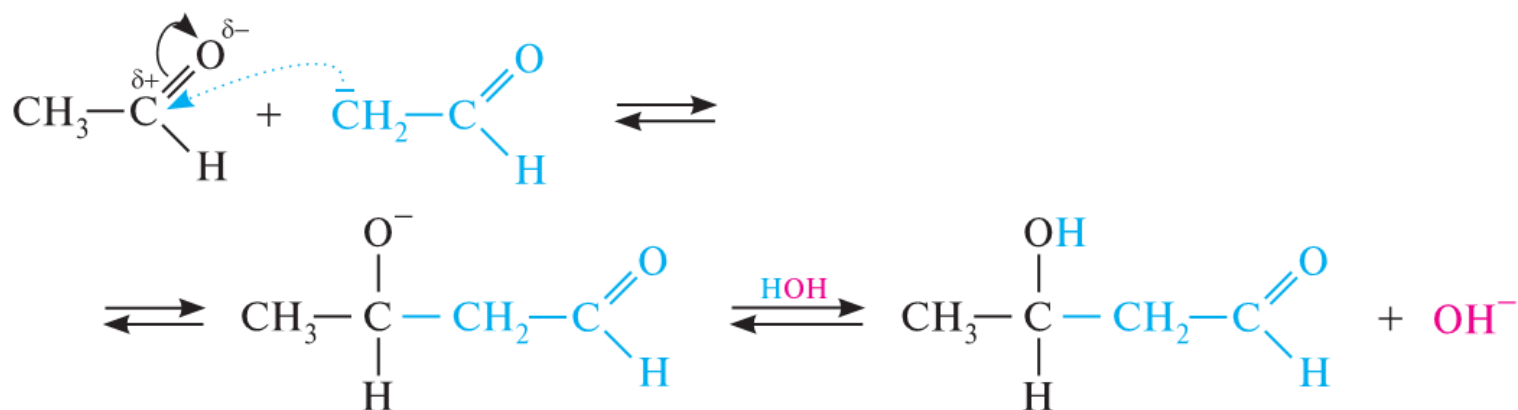


Поэтому конденсацию альдегидов или кетонов, протекающую по первому типу, называют *альдольной конденсацией*, или *альдольным присоединением*, а по второму типу — *кродоновой конденсацией*.

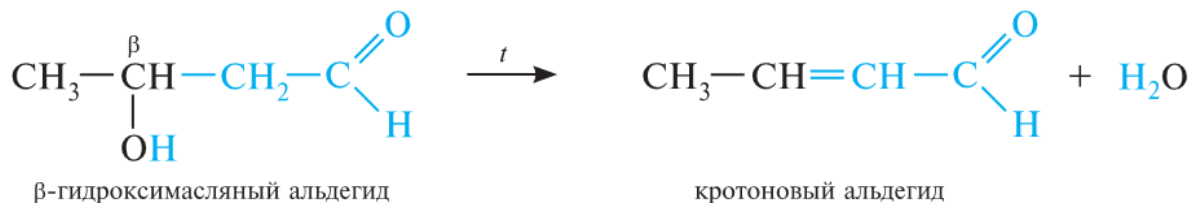
В слабощелочной среде гидроксид-ион отщепляет протон от  $\beta$ -углеродного атома альдегида с образованием сопряженного енолят-аниона:



Енолят-анион обладает сильными нуклеофильными свойствами и атакует атом углерода карбонильной группы второй молекулы альдегида с образованием альдоля:



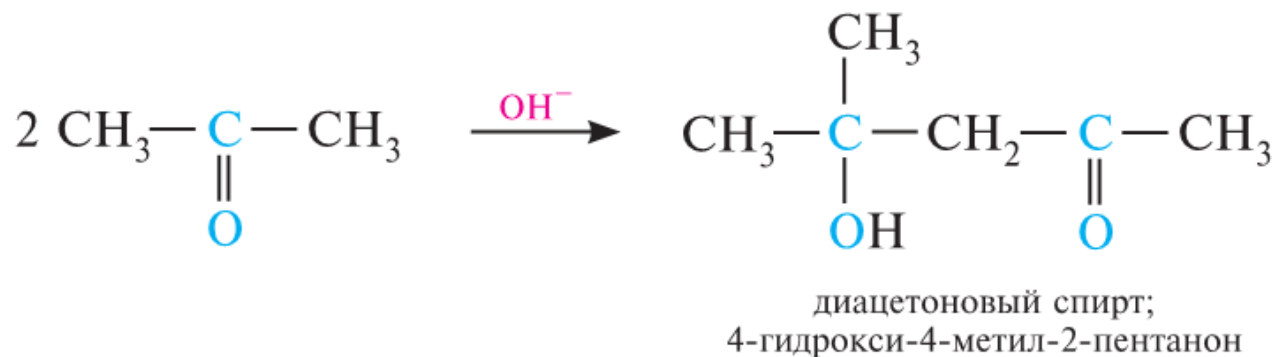
Продукты альдольной конденсации —  $\beta$ -гидроксиальдегиды — при нагревании легко теряют воду, превращаясь в  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные альдегиды:



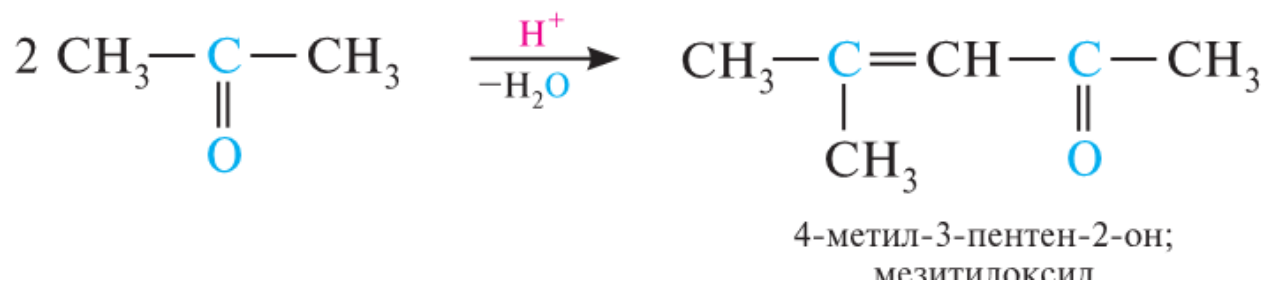


Кротоновой конденсации подвержены альдегиды, имеющие в  $\alpha$ -положении метиленовую группу.

В реакцию альдольной конденсации вступают и кетоны, однако из-за более низкой реакционной способности кетогруппы взаимодействие протекает в более жестких условиях:



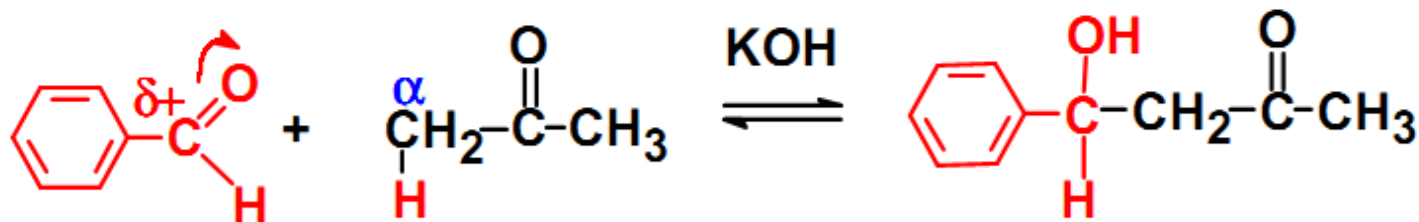
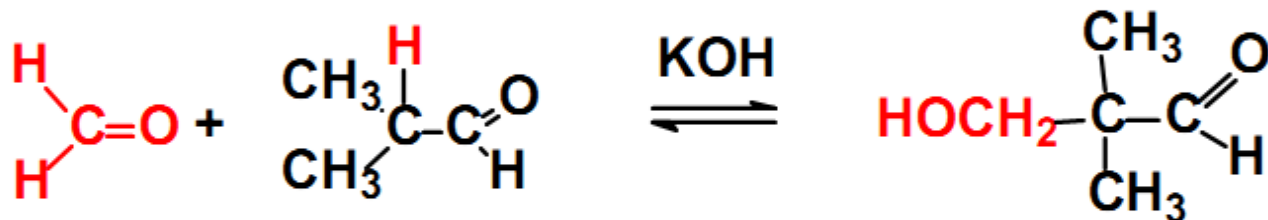
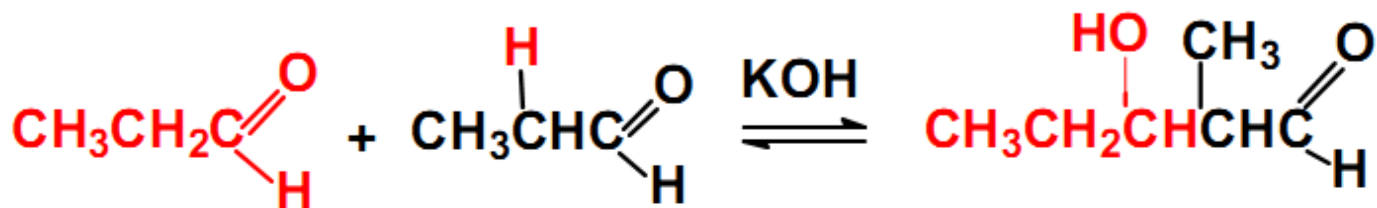
В сильноокислой среде кетоны вступают в реакцию кротоновой конденсации с образованием непредельных кетонов:



## Примеры реакции альдольного присоединения

Карбонильная  
компонента

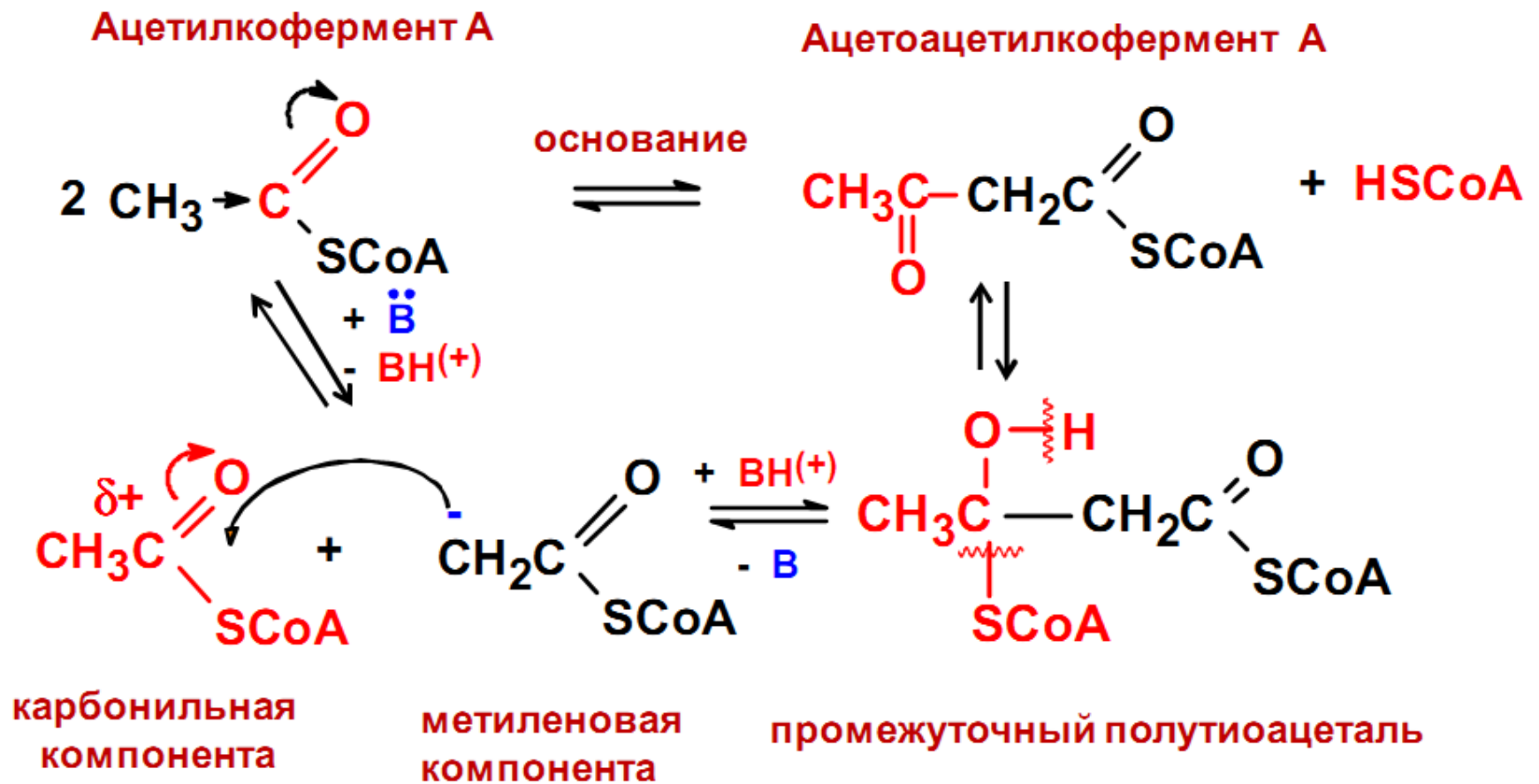
Метиленовая  
компонента



Альдольное присоединение

← Альдольное расщепление (ретроальдольный распад) →

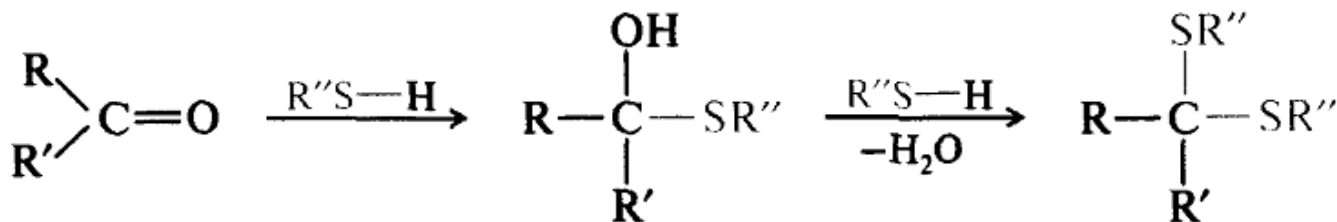
# Биологически важные реакции с участием ацетилкофермента А



Удлинение углеродной цепи на два атома углерода

## Реакции с серосодержащими нуклеофилами

**Присоединение тиолов.** Тиолы активнее спиртов в реакциях с альдегидами и кетонами. Они образуют соответствующие тиоаналоги — *полутиаоацетали* и *дитиаоацетали*.

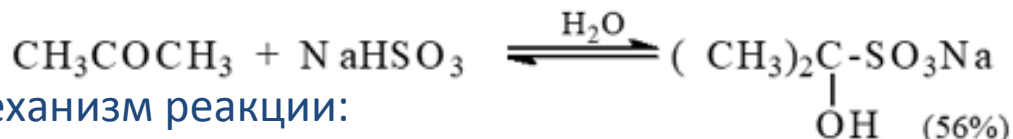
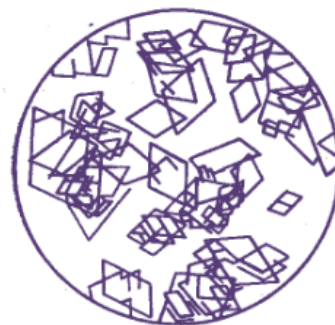
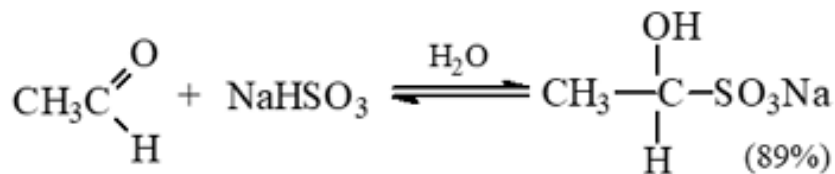


альдегид (R = H) или кетон

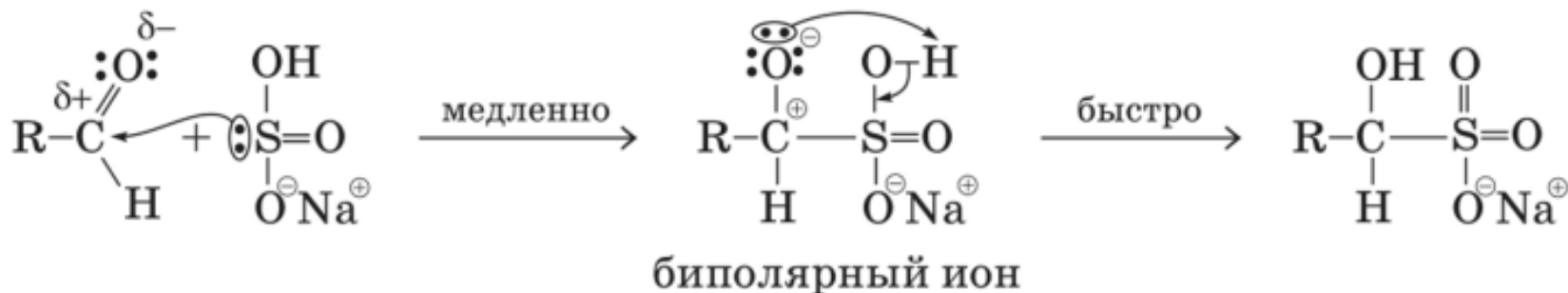
полутиаоацеталь

дитиаоацеталь

**8. Присоединение гидросульфита натрия.** Образующиеся сульфопроизводные выпадают в белый осадок из водных растворов, поэтому реакцию используют для **идентификации альдегидов и метилкетонов**. Сульфопроизводные легко разлагаются при нагревании с образованием исходных веществ.



Механизм реакции:



Гидросульфитные производные гидролизуются в исходные соединения в кислой или щелочной среде, их образование используется в целях выделения из смеси и очистки карбонильных соединений.

