

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

Кафедра органической химии и биоорганической химии



МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

*для самостоятельной работы студентов
по органической химии
специальности 7.110201 «Фармация», 7.110202
«Технология парфюмерно-косметических средств»*

Запорожье
2009

Методические разработки курса органической химии, по темам:

«Классификация, номенклатура и структурная изомерия органических соединений», «Пространственное строение органических молекул», «Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических молекулах», «Кислотные и основные свойства органических соединений» рассмотрены Центральной методической комиссией физико – химических дисциплин Запорожского государственного медицинского университета (протокол № ___ от _____ 2008 г.) и рекомендованы в качестве официального материала.

Составители:

профессор Прийменко Б. А.

доцент Гнатюк Н. И.

доцент Кандыбей К. И.

ассистент Казунин М.С.

**Под редакцией доктора фармацевтических наук, профессора
Прийменко Б.А.**

ЗАНЯТИЕ №1

Тема: Классификация, номенклатура и структурная изомерия органических соединений.

Мотивация темы: Широкое использование современных физико-химических методов, разработка новых методик синтеза, изменение самой стратегии сложного органического синтеза коренным образом изменили лицо органической химии. Указанные факты требуют быстрого освоения огромного потока новой информации и теоретического осмысления всего фактического материала. В связи с этим, формирование знаний основных классификационных признаков, номенклатурных правил имеет первостепенное и основополагающее значение для успешного изучения химических свойств органических соединений.

Цель: Сформировать знание основных принципов классификации, химической, номенклатуры и умение использовать их в решении номенклатурных задач, функциональном анализе лекарственных веществ.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить классификацию органических соединений, функциональный анализ биологически активных соединений	1. Формулировать основные положения теории строения органических соединений А.М. Бутлерова, теории типов Ш. Жерара
2. Применять основные принципы химической номенклатуры в конкретной химической ситуации, использовать и при конструировании названий биологически активных веществ, полупродуктов (продуктов) большого и тонкого органического синтеза.	2. Знать и объяснять электронно-структурную формулу 4-х валентного С-атома. 3. Объяснять электронное строение σ -связи, тетраэдрическое строение молекулы метана.
	4. Использовать основные правила систематической номенклатуры.

Структура занятия

1. Организационная часть:
Информация о режиме работы в химической лаборатории,
инструктаж по ТБ. - 25мин
2. Проверка исходного уровня знаний студентов. - 10мин
3. Практическая часть: "Основные принципы классификации и номенклатуры органических соединений".
 - 3.1. Классификация органических соединений:
 - а) проведение функционального анализа модельных органических соединений, фармпрепаратов. - 20 мин
 - 3.2. Принципы химической номенклатуры:
 - а) обучение алгоритму конструирования систематических названий (система IUPAC) по радикало-функциональному и заместительному методу; - 30мин
 - б) решение ситуационных и проблемных задач - 45мин
4. Контроль конечного уровня усвоения темы. -20мин
5. Коррекция типичных ошибок студентов. - 5мин
6. Оформление протокола занятия. - 22мин
7. Выдача задания для самоподготовки - 3мин

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Структурная теория А.М. Бутлерова	Сформулируйте основные положения теории строения органических соединений А.М. Бутлерова.
2.	Теория типов Ш. Жерара.	Изучите основные принципы классификации органических соединений по Ш. Жерару.
3.	Строение метана, этилена, ацетилена.	Напишите электронно-структурную формулу атома углерода, объясните его валентность и электронное строение σ -связей. Охарактеризуйте связи метана, этилена, ацетилена.

4.	Номенклатура органических соединений	<p>Изучите основные правила конструирования систематических названий органических соединений. Назовите следующие соединения по системе IUPAC:</p> <div style="display: flex; flex-wrap: wrap; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H}_2 \quad \text{H} \end{array}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{HC}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$ </div> <div style="text-align: center; margin: 5px;"> $\begin{array}{c} \text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$ </div> </div>
----	--------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Литература для самоподготовки.

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, 1981г., с. 31-33, 36-37, 49-52.
2. В.П. Черных, Б.С. Зименковский, И.С. Гриценко: Органическая химия учебник для фарм. вузов и факультетов. В 3 кн., Харьков, "Основа", 1993г., Т 1 с. 14-25.
3. В.П. Черных, В.И. Гридасов, И.С. Гриценко Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии, Харьков, Вища школа 1989г., с 13-17.
4. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача №1

Напишите структурную формулу соединений, имеющих молекулярную формулу $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$.

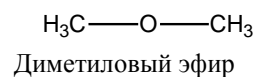
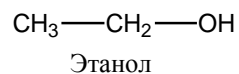
Общий подход: Многообразие органических соединений обусловлено явлением изомерии.

Изомеры - это соединения с одинаковой молекулярной формулой, но отличающиеся природой или последовательностью связей между атомами.

Атомы, связанные ковалентной связью, располагаются в молекуле в строго

определенном порядке, причем для каждого способа расположения характерны свои физические и химические, статические и динамические характеристики.

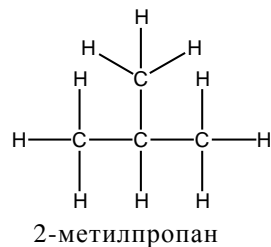
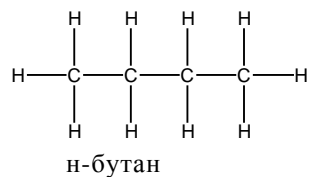
Молекулярная формула C_2H_6O одинакова для этанола и диметилового эфира:



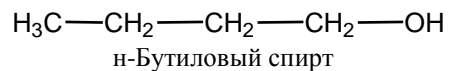
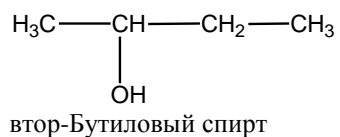
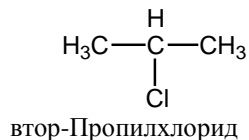
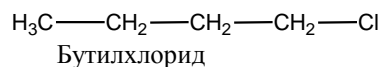
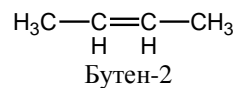
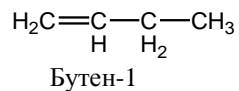
Эти структурные изомеры отличаются строением, т.е. природой и последовательностью связей между атомами.

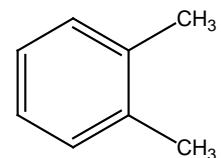
Молекулярная формула C_4H_{10} свойственна бутану и 2-метилпропану, каждый из которых содержит три С-С-связи и десять

С-Н-связей.

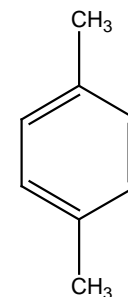


Изомерия положения является частным случаем изомерии. Изомеры положения отличаются тем, что определенный структурный элемент – кратная связь или заместитель располагаются по-разному.





1,2-Диметилбензол

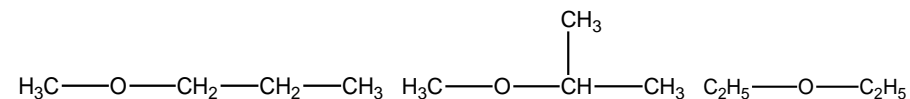


1,4-Диметилбензол

Этап 1. Учитывая насыщенность, отраженную молекулярной формулой C₄H₁₀O, с помощью таблицы 1 заключаем, что соответствующие ей соединения являются либо простыми эфирами, либо насыщенными спиртами.

Этап 2. Простые эфиры – производные углеводородов, полученные путём замещения атома водорода на алкоксигруппу – OAlk. Конструируя названия алкокси-групп, пользуйтесь таблицей 3, в которую сведены (первичные, вторичные, третичные) алкильные радикалы.

Связав свободную валентность радикалов с алкоксигруппой, получаем простые эфиры:

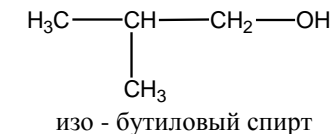
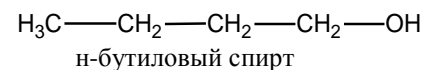


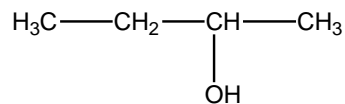
Метилпропиловый эфир

Метилизопропиловый эфир

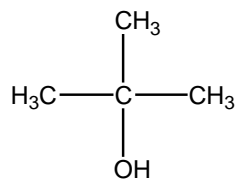
Диэтиловый эфир

Этап 3. Спирты - производные углеводородов, полученные путем замещения атома водорода на гидроксильную группу (-OH). Если в радикалах (таблица 3), полученных из н-бутана и изобутана, занять свободную валентность гидроксильной группы, то получим следующие изомерные спирты состава C₄H₉OH:





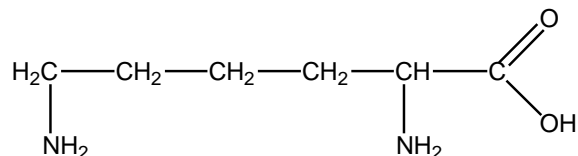
втор - бутиловый спирт



трет - бутиловый спирт

Задача № 2.

В состав белков входит лизин, имеющий строение



Какие функциональные группы имеются в этом соединении? Назовите его по МН.

Решение. Функциональные группы - атомы или группы атомов неуглеводородного характера, которые, являясь заместителями в углеводородной цепи, определяют химические свойства класса органических соединений. Важнейшие классы органических соединений и соответствующие им функциональные группы приведены в таблице № 1. Используя эту таблицу, находим, что в лизине содержатся две функциональные группы: $-\text{NH}_2$ - аминогруппа, $-\text{COOH}$ - карбоксильная группа. Следовательно, лизин является бифункциональным, гетерофункциональным ("гетерос"- разный) соединением, относящимся к аминокислотам. Изучите таблицы 1,2,3.

Заместительная номенклатура IUPAC.

Таблица 1.

Классы	Формула	Обозначения префикса	Обозначение суффикса
1	2	3	4
Карбоновые кислоты	—COOH	Карбоксо-	-карбоновая кислота
Сульфоновые кислоты	—SO ₃ H	Сульфо-	-сульфовая кислота
Сложные эфиры	—COOR	R-оксикарбонил-	R-карбоксилат
Ацилгалогениды	—COHal	Галогенкарбонил-	-оилгалогенид
Амиды	—CONH ₂	Аминокарбонил-	-карбоксамид, -амид
Нитрилы	—CN	Циано-	-карбонитрил, -нитрил
Альдегиды	—CHO	Оксо-	-аль
Кетоны	R,R'CO	Оксо-	-он
Спирты	—OH	Гидрокси-	-ол
Фенолы	—OH	Гидрокси-	-ол
Тиолы	—SH	Меркапто-	-тиол
Амины	—NH ₂	Амино-	-амин
Имины	═NH	Имино-	-имин
Эфиры	—OR	R-окси	-
Сульфиды	—SR	R-тио-	-
Пероксиды	—O—OR	R-диокси-	-

Группы, указываемые в заместительной номенклатуре только в префиксах.

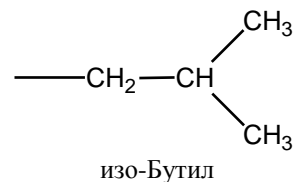
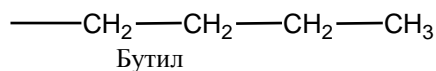
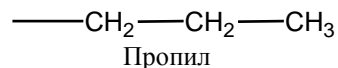
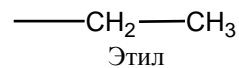
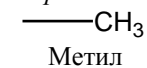
Таблица 2.

Группа	Префикс	Группа	Префикс
-Br	Бromo-	—N≡N—	Диазо-
-Cl	Хлоро-	—NO	Нитрозо-
-F	Фторо-	—NO ₂	Нитро-
-I	Йодо-	—OR	R-окси-
		—SR	R-тио-

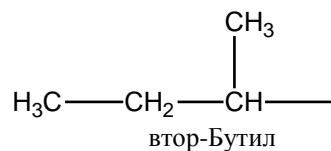
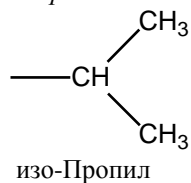
Типичные алкильные радикалы (C_nH_{2n+1}).

Таблица 3.

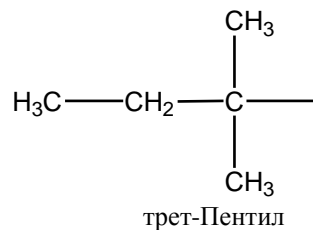
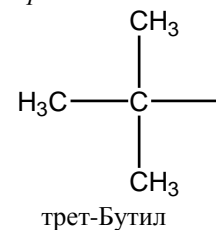
Первичные



Вторичные



Третичные



-
- При построении названия по МН используйте следующую схему действия:
1. Определите все замещающие группы: -ОН, -NH₂, -COOH, -OCH₃ и т.д. Пользуясь таблицей 1, выберите из них главную (определяющую). Название этой группы указывается в суффиксе, все остальные (второстепенные) - в префиксе. Если в молекуле присутствует две или более одинаковые группы, то на это указывается умножающим префиксом: ди-, три-, тетра- и т.д.
 2. Выбор главной цепи. Главной является наиболее сложная углеродная цепь, содержащая

наибольшее количество радикалов, функциональных групп, кратных связей. Главная цепь не всегда самая длинная, но обязательно должна содержать главную (старшую) функцию.

Название главной цепи - основание (корень) систематического названия.

Наличие простых (одинарных) углерод-углеродной связей в главной цепи отражается окончанием "ан".

Наличие двойной углерод-углеродной связи $>C=C<$ отражается окончанием "ен".

Присутствие тройной $-C\equiv C-$ связи передается окончанием "ин".

3. Нумерация главной цепи.

При нумерации главной цепи припишите наименьшие номера следующим элементам структуры:

1. Главные группы.
2. Двойные связи.
3. Тройные связи.
4. Атомы или группы, указываемые в префиксах.
5. Префиксы в порядке перечисления (по алфавиту).
4. Запись названия.

Название состоит и строится по следующей схеме:

Приставка (префикс)	Корень (основание)	Окончание (суффикс)
------------------------	-----------------------	------------------------

Пишутся слитно с основанием

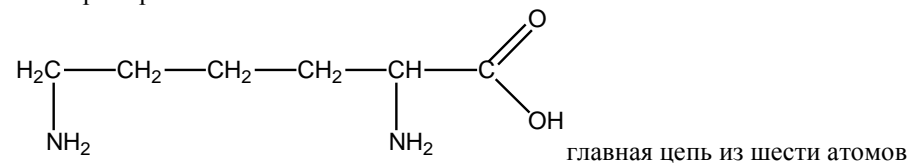
Приставка-название радикалов, неглавных групп (табл. 2,3).

Основание-название главной углеродной цепи.

Окончание-название главных функций кратных связей (табл. 1).

Локанты ставятся *перед* приставками, но *после* окончаний.

Пример:



—COOH- главная функция

—NH₂-второстепенная функция

Приставка: амино-

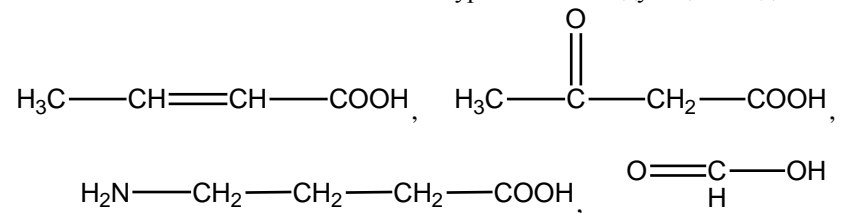
Основание: гексан

Окончание: -овая кислота

Название: 2,6-диаминогексановая кислота.

Задачи для самоконтроля.

1. Напишите структурные формулы для каждого из перечисленных ниже соединений, используя четырехвалентный углерод, двухвалентный кислород и одновалентный водород:
 - а) три изомерных соединения общей формулы C_3H_8O ;
 - б) соединение с формулой C_5H_{12} , в котором все атомы водорода находятся в химически идентичных положениях;
 - в) 2-бromo-1,1,1-трифторo-2-хлорэтан, пропантриол-1,2,3, пропанон-2, этандиаль.
2. Назовите по заместительной номенклатуре IUPAC следующие соединения:



ЗАНЯТИЕ №2

Тема: Пространственное строение органических молекул.

Мотивация темы: Конформационные и стереохимические концепции в целом способствовали успехам в установлении строения молекул органических соединений, познании механизмов реакций и разработке новых методов синтеза. Пространственное строение молекул органично связано с проявляемой ими биологической активностью. Изучение стереохимии органических соединений обогащает биохимию, фармакологию, фармацевтическую химию и создает теоретическую основу для их развития на молекулярном уровне.

Цель: Сформировать знания основных положений статической стереохимии органических соединений как основу для прогнозирования стереохимического результата химических реакций и понимания механизма биологического действия.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Изображать конфигурации открытых углеродных цепей с помощью формул Фишера, Ньюмена и стереохимических формул. 2. Характеризовать хиральность и ахиральность молекул как причину энантиомерии, диастереомерии и мезомерии.	1. Сформулировать основные положения теории строения органических соединений А.М. Бутлерова. 2. Объяснять структурную изомерию. 3. Объяснять типы гибридизации углеродного атома, строение σ -, π -связей.
3. Определять порядок старшинства заместителей при отнесении алкенов к цис и транс-(E-, Z-) рядам. 4. Объяснять конформационные изменения соединений с открытой цепью, карбоциклических и гетероциклических биологически-активных соединений. 5. Давать полную характеристику энантиомеру (d-, l-, D-, L-; R-, S- системы обозначений). 6. Объяснять единство строения, конфигурации и конформации молекул органических соединений, стереоспецифичность биохимических реакций, связь пространственного строения с биологической активностью.	

Структура занятия:

1. Организационная часть - 2мин
2. Контроль исходного уровня знаний студентов - 10мин
3. Практическая часть: "Пространственное строение органических молекул".
 - 3.1. Особенности графического изображения изомеров по Ньюмену, Фишеру - 25мин
 - 3.2. Способы изображения конформации циклоалканов - 15мин
 - 3.3. Правило написания цис-, транс-(E-, Z -) изомеров алкенов, циклопропана и циклобутана - 20мин
 - 3.4. Оптическая изомерия, R-, S-номенклатура оптических стереоизомеров - 30мин
 - 3.5. Решение ситуационных и проблемных задач - 30мин
4. Контроль конечного уровня усвоения темы - 15мин
5. Коррекция типичных ошибок студентов - 10 мин
6. Оформление протокола занятия - 20 мин
7. Выдача задания для самоподготовки - 3 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов.

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Конформации алканов.	Назовите правила построения проекционных формул Ньюмена. Какие конформации называются заторможенными, заслоненными и скошенными? Как они различаются энергетически? Изобразите с помощью проекций Ньюмена конформации этана, бутана, хлорэтана, этандоила-1,2. Какие из них предпочтительны?
2.	Конформации карбоциклических и гетероциклических соединений алканов.	Объясните причину возникновения конформаций циклоалканов. Напишите формулы: циклобутана, циклопентана и циклогексана в виде конформаций.
3.	Цис-, транс- изомерия алкенов (диастереомерия) и циклоалканов.	Какие стереомеры относятся к диастереомерам? Напишите формулы диастереомеров бутена-2, 2,3-дибромопентена-2 и назовите их по E-, Z-системе.

4.	Хиральность и ахиральность молекул.	По каким признакам определяется хиральность или ахиральность молекул? Назовите основные элементы симметрии молекул и покажите их на примере метана, хлорметана. По каким правилам строятся стереохимические формулы?
5.	Энантиомерия.	Какие стереоизомеры называются энантиомерами? Объясните понятия "рацемическая смесь", "мезомерия". Перечислите правила написания и правила работы с проекционными формулами Фишера. Напишите формулы Фишера для энантиомеров: бутанола-2, 2,3-дигидрокси-пентанола, 2-аминопропановой и 2-гидроксипропановой кислот. Обозначьте их принадлежность к D-, L- ряду.
6.	Диастереомерия	Какие стереоизомеры называются диастереомерами? Напишите формулы Фишера для: бутандиола-2,3, 3-хлорбутанола-2, 2-гидрокси-бутандиовой кислоты. Обозначьте энантиомеры и диастереомеры.
7.	Оптическая изомерия	Объясните понятие "оптическая изомерия", "оптическая активность", "удельное вращение". Какими символами условно обозначаются оптические изомеры? Объясните принцип отнесения стереоизомеров к R- или S -ряду на примере 2-гидроксипропановой кислоты

Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, М., Высшая школа, 1981, ч. I, с. 105, 238-241, 283-289, 292-294.
2. Тюкавкина Н. А. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии, М.: Медицина, 1985.
3. В.П. Черных, Б.С. Зименковский, И.С. Гриценко: Органическая химия учебник для фарм. вузов и факультетов. В 3 кн., Харьков, "Основа", 1993г., Т 1 с. 48-60.
4. В.П. Черных, В.И. Гридасов, И.С. Гриценко. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии, Харьков, Вища школа 1989г., с. 36-38.
5. Конспект лекций.

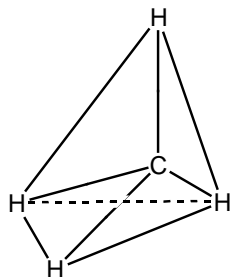
Общие задачи и задачи и эталон их решения

Задача. №1

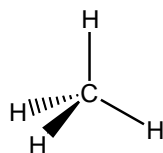
Расположите в ряд по снижению уровня симметрии следующие органические соединения: этан, пропан, пропанол-2, бутанол-2, тетрахлорметан, хлорметан, дихлорметан, бромойодохлорметан, бромохлорметан.

Общий подход: Атом углерода связан с четырьмя другими атомами или атомными группами имеет в пространстве тетраэдрическую конфигурацию. Это соответствует представлению о том, что атом углерода располагается в центре воображаемого тетраэдра, а четыре лиганда - в вершинах тетраэдра. Если все лиганды одинаковы, то тетраэдр правильный и валентные углы равны $109,5^\circ$ (нормальный валентный угол).

Одним из способов изображения тетраэдрической конфигурации являются стереохимические формулы. В этих формулах атом углерода и две его связи располагаются в плоскости бумаги. Две другие связи будут выходить из плоскости. Одна из них, направленная к наблюдателю, изображается жирным клином. Другая связь уходящая за плоскость, изображается заштрихованным клином.



Тетраэдрическая конфигурация молекулы метана



Изображение тетраэдрической конфигурации метана с помощью стереохимической формулы.

Если подойти к рассмотрению молекулы в пространстве как к геометрическому телу, то по отношению к молекуле можно применять категории симметрии, свойственные геометрическим фигурам. Симметрия молекул определяется совокупностью воображаемых операций, в результате которых молекула совмещается сама с собой.

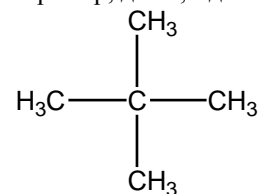
Геометрические операции соответствуют определенным элементам симметрии. Понятия "элемента" и "операции" симметрии являются ключевыми при описании симметрии любого тела, в том числе и молекулы. Основными элементами симметрии служат: ось, плоскость и центр.

Если при повороте на 360° вокруг оси молекула n -раз совмещается сама с собой, то такая ось называется осью симметрии (поворотной осью) n -ного порядка и обозначается C_n . Поворотной оси соответствует операция вращения. Любая молекула имеет ось первого порядка C_1 ($n=1$), так как при повороте на 360° она совмещается сама с собой. Ось C_1 не рассматривается как самостоятельный элемент симметрии.

Молекула метана имеет четыре оси третьего порядка C_3 , проходящие через связи C-H, и три оси второго порядка C_2 , пересекающие пополам валентные углы H-C-H. Наличие оси симметрии C_3 означает, что при повороте вокруг неё на каждые 120° ($360:3$, $n=3$) молекула совмещается сама с собой, при повороте вокруг оси C_2 совмещение происходит через 180° ($360:2$, $n=2$). Ось симметрии высокого порядка называется главной осью (для метана C_3).

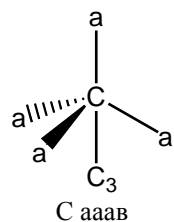
Плоскость, мысленно делящая молекулу на две зеркально равные части, называется плоскостью симметрии σ . Одна из шести плоскостей симметрии для молекулы метана проходит через связи H-C-H. Плоскостям симметрии соответствует операция отражения.

Молекулу метана в формализованном общем виде можно записать как $C aaaa$ (т.е. как атомы углерода с четырьмя одинаковыми лигандами, $a=H$), и выразить для неё число элементов симметрии в виде суммы $4C_3+3C_2+6\sigma=13$. Такое число элементов симметрии будет характерно для любой молекулы общего вида $C aaaa$, например, для 2,2-диметилпропана:

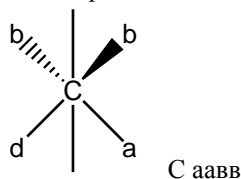


$C aaaa$, $a=\text{CH}_3$

Если в молекулах общего вида $C aaaa$ постепенно заменить одинаковые лиганды на другие, отличные от лигандов "а", то будут получаться молекулы $C aab$, $C aabb$, $C abcd$, $C abde$. При этом будет уменьшаться число элементов симметрии (см. табл.).



Одна ось симметрии третьего порядка C_3 , проходящая через связь С-в. Три плоскости симметрии σ , проходящие через связи в-С-а.



Одна ось симметрии второго порядка C_2 , рассекающая пополам валентный угол в-С-в. Две плоскости симметрии σ , рассекающие молекулу в плоскости бумаги и перпендикулярно ей.

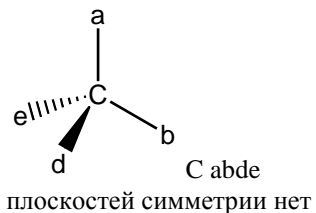
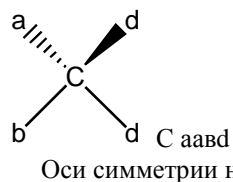


Таблица.

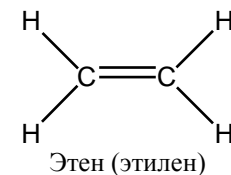
Элементы симметрии молекул с тетраэдрическим атомом углерода.

Тип молекул	Элементы симметрии
C аaaa	$4C_3+3C_2+6\sigma=13$
C ааав	$C_3+3\sigma=4$
C аавв	$C_2+2\sigma=3$
C аавд	$\sigma=1$
C абде	0

Как видно из таблицы, у молекул типа C абде, когда все четыре лиганда различны, симметрия исчезает. Атом углерода, имеющий четыре различных заместителя, принято называть асимметрическим и обозначать C*. По мере понижения уровня симметрии молекул валентные углы между связями в зависимости от характера заместителей могут отклоняться от нормального. Например, угол между связями Н-С-Н в хлорметане будет равен 111° .

Третьим элементом симметрии является центр симметрии, или центр

инверсии C_1 , представляющий, собой точку, относительно которой на прямой, проходящей через неё, одинаковые лиганды находятся на одном и том же расстоянии.



Решение задачи:

Этап 1. Рассмотрим перечисленные в условии задачи соединения как молекулярные системы, содержащие центральный тетраэдрический атом углерода и соединенные с ним соответствующие лиганды, т.е. разделим их на пять типов, показанных в таблице. Центральный атом углерода в нижеприведенных формулах выделен подчеркиванием.

C aaaa	Тетрахлорметан	<u>C</u> Cl ₄	a=Cl
C aaav	Этан	<u>C</u> H ₃ -CH ₃	a=H, v=CH ₃
	Хлорметан	<u>C</u> H ₃ -Cl	a=H, v=Cl
C aавв	Пропан	CH ₃ - <u>C</u> H ₂ -CH ₃	a=H, в=CH ₃
	Дихлорметан	<u>C</u> H ₂ -Cl ₂	a=H, в=Cl
C aавd	Пропанол-2	CH ₃ - <u>C</u> HOH-CH ₃	a=H, в=CH ₃ , d=OH
	Бромохлорметан	<u>C</u> H ₂ BrCl	a=H, b=Br, d=Cl
C abde	Бутанол-2	CH ₃ - <u>C</u> HOH- C ₂ H ₅	a=H, b=OH, d=CH ₃ , e=C ₂ H ₅
	Бромойодохлорметан	<u>C</u> HBrICl	a=H, b=Br, d=I, e=Cl

Этап 2. Пользуясь таблицей, находим, что для тетрахлорметана характерен набор элементов симметрии $4C_3+3C_2+6\sigma=13$, для этана и хлорметана $C_3+3\sigma=4$, для пропана и дихлорметана $C_2+2\sigma=3$, для пропанола-2 и бромохлорметана $\sigma=1$, у бутанола-2 и бромойодохлорметана - элементы симметрии отсутствуют.

Тетрахлорметан по характеристике симметрии аналогичен метану. По мере замены в метане атому водорода на другие разнородные лиганды происходит снижение уровня симметрии молекул. Можно упомянуть, что наиболее симметричное тело имеет форму сферы (имеется бесконечное множество плоскостей симметрии и поворотная ось бесконечного порядка C_∞). К этой группе тел относятся свободные атомы.

Заключение. Рассматриваемые соединения располагаются в следующий ряд по снижению уровня симметрии молекул (цифры обозначают сумму элементов симметрии): ¹³ тетрахлорометан > этан; ⁴ хлорометан > пропан; ³ дихлорометан > пропанол-2; ¹ бромхлорометан > бутанол-2; ⁰ бромойдохлорометан.

Задача №2.

Напишите проекционные формулы Фишера для всех стереоизомеров 2-гидрокси-3-хлоробутандиовой кислоты. Будут ли они все оптически активны? (для самостоятельного решения).

Задача №3.

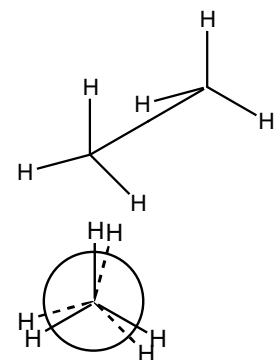
В какой из двух конформаций углеводородного радикала - зигзагообразной или клешневидной - предпочтительно существует валериановая (пентановая) кислота?

Общий подход. Начиная с этана в углеводородной цепи появляется возможность вращения вокруг одинарной углерод-углеродной σ -связи без нарушения строения молекулы. В результате вращения меняется пространственное расположение друг относительно друга не связанных между собой лигандов. Угол поворота называется торсионным углом. В зависимости от угла поворота молекула принимает различные геометрические формы. Таким образом, возникают различные конформационные изомеры (конформеры). За минимальный отсчет принят угол 60° .

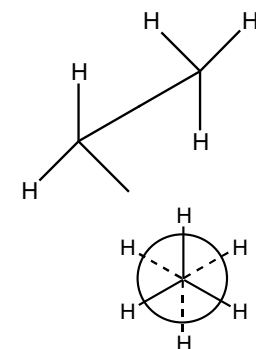
Конформации - это то или иное пространственное расположение атомов в молекуле определенной конфигурации, обусловленное поворотом вокруг одной или нескольких одинарных σ -связей.

Энергия различных конформаций неодинакова. Конформации, в которых заместители расположены наиболее далеко друг от друга в пространстве, обладают наименьшей энергией и называются заторможенными. Конформации, в которых заместители находятся друг от друга в наиболее близком положении, обладают самой высокой энергией и называются заслоненными. Например, потенциальная энергия заслоненной конформации этана на 12 кДж/моль выше, чем энергия его заторможенной конформации. Эта величина энергии составляет энергетический барьер вращения.

Конформации изображают в виде проекционных формул Ньюмена. При перенесении на плоскость проекции, полученной при рассмотрении молекулы вдоль С-С связи, ближайший к наблюдателю атом углерода изображается в виде точки, а удаленный - кружочком. Три валентности каждого атома изображают в виде линий, расходящихся из центра круга для ближнего атома углерода или высовывающихся из-за круга - для удаленного атома углерода.



Заслоненная конформация



Заторможенная конформация

Происхождение энергетического барьера в этане связано с электронным отталкиванием между связями С-Н в тот момент, когда они проходят мимо друг друга. Напряжение вызванное взаимодействием противостоящих связей, называется торсионным напряжением, или напряжением Питцера, впервые рассчитавшим его значение для заслоненной конформации этана.

Значение вандерваальсова радиуса атомов водорода, т.е. их размер такой, что при нахождении даже в заслоненном положении они не взаимодействуют между собой (взаимно не отталкиваются). У более сложных соединений, содержащих объемистые заместители, возникает взаимное отталкивание этих заместителей, повышающее энергию системы. Напряжение, возникающее при достаточно близком расположении заместителей на расстоянии, сравнимом с суммой их вандерваальсовых радиусов, называется **вандерваальсовым напряжением**. Такого напряжения нет в этане (заместители Н и Н), но появляется в Н-бутане (заместители - две метильные группы).

При полном обороте на 360° вокруг центральной С-С-связи в н-бутане возникает шесть энергетически различившихся конформации. Наиболее выгодной является заторможенная конформация Г с торсионным углом между CH_3 -группами 180° (её ещё называют анти-конформацией). Заслоненные конформации А, В, Д различаются тем, что в заслоненном положении находятся заместители CH_3 и Н (В и Д) или заместители CH_3 и CH_3 (А). В последнем случае конформация обладает наивысшей энергией. Конформации Б и Е с торсионным углом 60° между двумя метильными группами называются скошенными, или гош-конформациями.

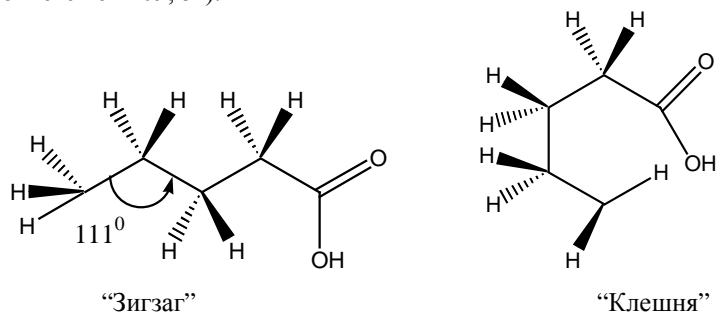
Разница в энергии скошенной и заторможенной конформации составляет 3,5 кДж/моль. Увеличение энергии взаимодействия двух метильных групп при расположении их под углом 60° сравнительно с положением, в котором они не взаимодействуют друг с другом (180°), называется скошенным (гош-) бутановым взаимодействием.

В более длинных углеродных цепях вращение может происходить вокруг

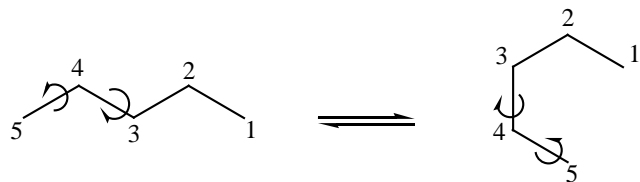
нескольких С-С-связей. В целом углеродная цепь может принимать различные конформации (зигзагообразная, клешневидная и др.)

Решение задачи.

Этап 1. Валериановая кислота содержится в валериановом корне. Атомы С-2 - С-5 имеют тетраэдрическую конфигурацию. На примере атома С-3 изобразим его конфигурацию с помощью стереохимической формулы. При этом если атомы углерода цепи расположить в одной плоскости (плоскости бумаги), то атомы водорода будут выходить из плоскости и располагаться перед и позади неё. В результате вращение вокруг С-С-связей цепь из пяти углеродных атомов может принимать множество конформаций, из которых наиболее реальными являются зигзагообразная и клешневидная конформации. Если все атомы углерода будут расположены в одной плоскости, то исходя из их тетраэдрической конфигурации, они образуют "зигзаг" или "клешню" с величиной углов С-С-С-связей 111° (при наличии неодинаковых лигандов угол отклоняется от $109,5^\circ$).



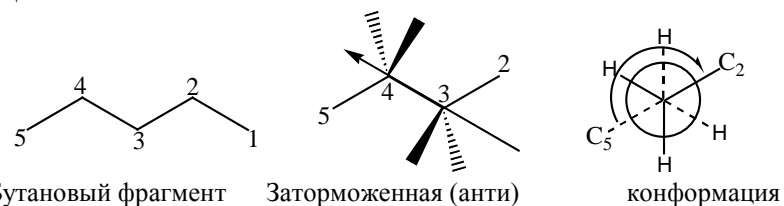
Легко представить, что переход от одной конформации к другой связан с вращением вокруг С-С-связей атомов С-3, С-4, С-5:



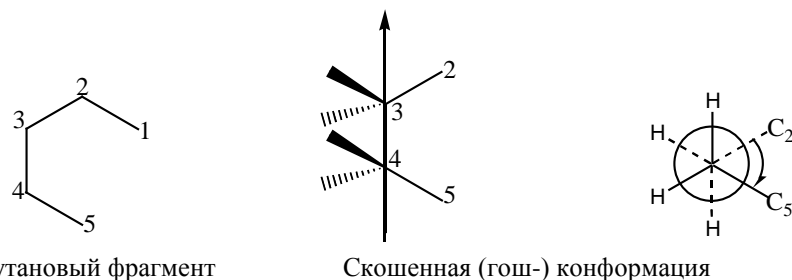
Поэтому для оценки стабильности этих двух конформаций выделим в их цепи бутановый (четырёхуглеродный) фрагмент и рассмотрим его конформационное состояние.

Этап 2. В качестве бутанового фрагмента в зигзагообразной конформации углеводородного радикала пентановой кислоты возьмем участок С-2 - С-5 и запишем его конформацию в виде проекционной формулы Ньюмена, приняв за центральную С3 - С-4-связь (вдоль неё рассматривается бутановый фрагмент).

Из формулы Ньюмена видно, что наиболее объемистые заместители располагаются так же, как CH_3 -группы в заторможенной, антибутановой конформации.



Этап 3. Аналогичным образом рассмотрим конформационное состояние бутанового фрагмента C-2 - C-5 в клешневидной конформации углеводородного радикала пентановой кислоты.



Как свидетельствует формула Ньюмена, в клешневидной конформации пятиуглеродной цепи наиболее объемистые заместители находятся в скошенном положении (гош-конформация) по отношению друг к другу, что на 3,5 кДж/моль менее выгодно по сравнению с антибутановой конформацией в зигзагообразной конформации.

Заключение. Углеводородный радикал в пентановой (валериановой) кислоте предпочтительно будет находиться в зигзагообразной конформации, так как при этом атомы углерода относительно друг друга находятся в энергетически выгодной заторможенной конформации.

Задания для самостоятельного решения.

1. Покажите с помощью проекционных формулы Ньюмена, какое конформационное положение относительно друг друга занимают атомы C-2 и C-5 в зигзагообразной и клешневидной конформациях гексана. Какая конформация цепи будет предпочтительнее?
2. Напишите формулы E- и Z-формы 1-хлоро-1-фторо-2-метилбутена-1. К какому виду стереоизомеров относятся эти соединения?

ЗАНЯТИЕ № 3

Тема: Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических молекулах.

Мотивация темы: Электронное строение атомных орбиталей и их гибридизация, ковалентная связь, сопряжение, электронные эффекты как основной способ передачи взаимного влияния относятся к фундаментальным понятиям и являются основой системных знаний о реакционной способности различных классов органических соединений, дают возможность качественно проводить сравнение термодинамической устойчивости соединений, интерпретировать механизмы реакций.

Цель: Сформировать знания о строении химических связей, об электронных эффектах заместителей в молекулах органических соединений и умение устанавливать диалектическое единство особенностей строения веществ и их химической характеристики.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Характеризовать типы химических связей в молекулах органических соединений 2. Объяснять атомно-орбитальную модель метана, этилена, ацетилена, бутадиена-1,3. 3. Объяснять электронные эффекты заместителей в органических соединениях. 4. Прогнозировать реакционную способность органических соединений с учетом электронных эффектов заместителей.	1. Классифицировать органические соединения по строению углеродного скелета и по функциональным группам. 2. Писать структурные изомеры органических соединений. 3. Называть органические соединения по заместительной и радикально-функциональной номенклатуре (система IUPAC). 4. Определять электроотрицательность элементов по периодической системе Д.И. Менделеева.

Структура занятия:

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. Организационная часть | - 5 мин |
| 2. Проверка исходного уровня знаний | - 10 мин |
| 3. Практическая часть: «Электронное строение химических связей углерода и передача взаимного влияния атомов в молекулах органических соединениях». | |
| 3.1. σ - и π -Связи: электронное строение и основные их характеристики (длина, энергия, полярность) | - 20 мин |
| 3.2. Сопряженные системы. Виды сопряжения. Энергия сопряжения | - 25 мин |

- 3.3. Электронные эффекты заместителей в органических соединениях - 25 мин
- 3.4. Решение ситуационных задач - 40 мин
4. Контроль конечного уровня усвоения темы - 20 мин
5. Оформление протокола занятия - 20 мин
6. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей - 10 мин
7. Выдача задания для самоподготовки - 5 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов.

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Понятие гибридизации.	В чем заключается sp^3 -, sp^2 -, sp гибридизация атомных орбиталей углерода? Объясните, как изменяется электроотрицательность С-атома в зависимости от типа гибридизации. Изобразите форму и пространственную направленность гибридных орбиталей атома углерода.
		Дайте основные характеристики орбитальной связи (длина, энергия, полярность). Определите тип гибридизации атомов углерода в молекулах метана, этена, пропена, бутадиена-1,3, 1-хлоропропана, 2-анинопентена-1, винил-ацетилена, хлоропропена.
2.	Сопряженные системы.	Дайте определение следующих понятий: сопряжение, энергия сопряжения. Укажите на тип сопряжения в бутадиене-1,3, гептатриене-1,3,5, бензоле.

3.	Электронные эффекты.	<p>Дайте определение понятий: электроотрицательность атомов, индуктивный и мезомерный эффекты.</p> <p>Определите вид и знак электронных эффектов заместителей в следующих соединениях: хлорэтан, хлорэтен, хлорбензол, пропановая кислота, бензойная кислота, бензальдегид, анилин, фенол, бензолсульфоновая кислота, нитробензол. Обозначьте эффекты графически.</p> <p>Какие заместители являются электронодонерами (ЭД) и электроноакцепторами (ЭА)? Приведите примеры.</p>
----	----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Литература для самоподготовки:

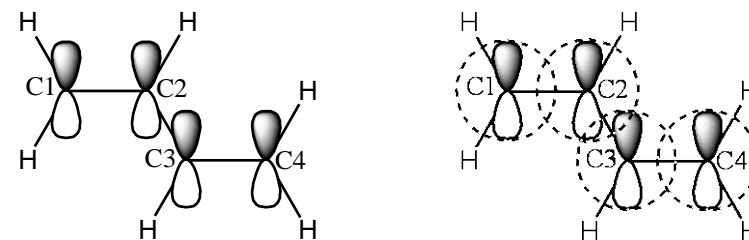
1. Степаненко Б.Н, Курс органической химии, М.: Высшая школа 1981, ч. I.
2. Тюкавкина Н.А. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии, М.: Медицина, 1985.
3. В.П. Черных, Б.С. Зименковский, И.С. Гриценко: Органическая химия учебник для фарм. вузов и факультетов. В 3 кн., Харьков, "Основа", 1993г., Т 1 с. 48-60.
4. В.П. Черных, В.И. Гридасов, И.С. Гриценко Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии, Харьков, Вища школа 1989г., с. 25-30.
5. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача №1

Природные, биологически активные соединения β -каротин, ретинол (витамин А) и ретиналь, по химической структуре представляют собой сопряженные полиены. Они более термодинамически устойчивы, чем полиены с изолированными двойными связями. Объясните, чем обусловлена эта устойчивость и сравните устойчивость названных соединений.

Решение. Диены (а, следовательно, и полиены) по взаимному расположению двойных связей в молекуле делятся на изолированные ($>C=C-(CH_2)_n-C=C<$) кумулированные ($>C=C=C<$) и сопряженные ($>C=C-C=C<$). В сопряженных диенах (полиенах) все атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, образуя плоский σ -скелет. Негибридизованные р-орбитали, располагаясь перпендикулярно σ -скелету и взаимно параллельно, перекрываются, образуя систему с делокализованной π -электронной плотностью (π, π -сопряжение).

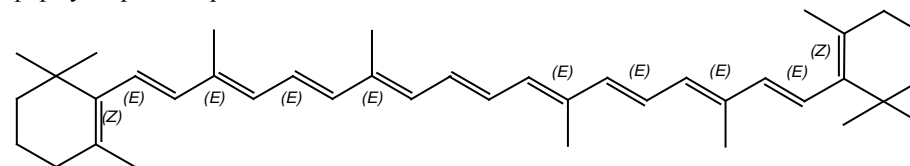


Сопряжение - энергетически выгодный процесс, т.к. при делокализации всегда выделяется энергия, следовательно сопряженная система более термодинамически устойчива (более стабильна).

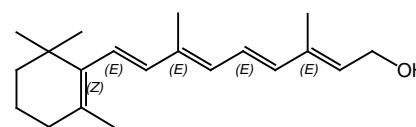
Выигрыш энергии в результате сопряжения двух π -связей в бутадиене-1,3 составляет 15 кДж/моль. С увеличением длины сопряженной цепи возрастает делокализация π -электронов, увеличивается энергия сопряжения и, следовательно, термодинамическая стабильность соединений.

Схема действий:

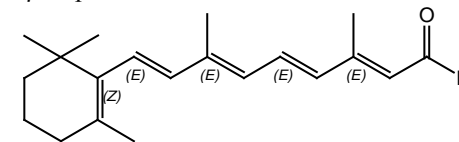
1. Для ответа на поставленный в задаче вопрос необходимо написать формулы рассматриваемых соединений:



β -каротин



Ретинол



Ретиналь

2. Как видно из строений, соединения являются полиеновыми системами с открытой цепью, чем и объясняется их высокая термодинамическая устойчивость.

3. Как было указано, чем больше длина сопряженной цепи, тем больше энергия сопряжения, тем термодинамически устойчивее сопряженная система. В приведенном ряду полиеновая цепочка β -каротина включает 11 сопряженных связей, ретиналя - 6 и ретинола - 5, следовательно, термодинамическая устойчивость возрастает в ряду: ретинол, ретиналь, β -каротин.

Задача №2

Охарактеризуйте взаимное влияние заместителя и циклической сопряженной системы в толуоле, анилине и бензолсульфокислоте.

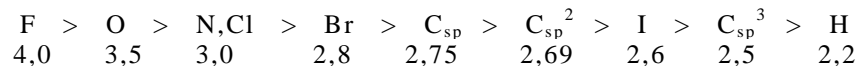
Решение. Взаимное влияние ароматического кольца и заместителей, выражающееся в перераспределении электронной плотности между ними, можно охарактеризовать, используя понятие ароматичности и электронных эффектов.

Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации π -электронов обладают более высокой термодинамической устойчивостью, чем сопряженные системы с открытой цепью. Такие системы были названы *ароматическими*.

Установлено, что ароматические моноциклические системы имеют замкнутый цикл с плоским σ -скелетом и единую сопряженную π -электронную систему, охватывающую все атомы и содержащую 6 π -электронов (ароматический секстет), орбитали которых ориентированы перпендикулярно плоскости σ -связей. Согласно правилу Хюккеля количество π -электронов как в моноциклических, так и в полициклических системах должно быть равно $4n+2$, где n - ряд целых чисел соответствующих количеству циклов.

Взаимное влияние атомов в органических молекулах передается двумя путями: индуктивным и мезомерным электронными эффектами.

Индуктивный эффект - это перераспределение электронной плотности вдоль σ -связей в зависимости от электроотрицательности атомов. Условно индуктивный эффект обозначается как $-I$ (отрицательный) и $+I$ (положительный), а при графическом изображении молекул - векторной стрелой совпадающей с положением валентного штриха (\rightarrow), а её острие направлено в сторону более электроотрицательного атома. Заместитель, повышающий электронную плотность в системе, называется электронодонорным (ЭД), а понижающий - электроноакцепторным (ЭА). В зависимости от электроотрицательности элементы-органогены по Полингу располагаются в следующем порядке:

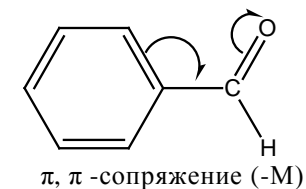
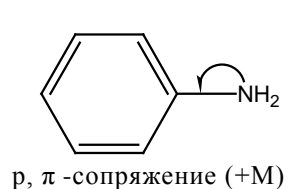
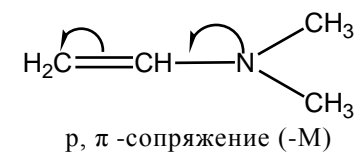
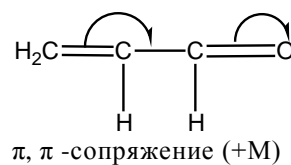


Мезомерный эффект иначе еще называется сопряжением. Это говорит о том, что передача взаимного влияния (эффекта) будет связана с наличием сопряженной системы.

Влияние заместителя, передаваемое по сопряженной системе π -связей с перераспределением электронной плотности, называется *мезомерным эффектом* ($\pm M$ -эффект).

Сопряженная система возникает, когда к Sp - гибридизованному атому

углерода в молекуле присоединен заместитель, содержащий в своей составе двойную связь (π, π -сопряжение) или имеющий р-орбиталь с неподеленной парой электронов (p, π -сопряжение).



Заместитель, отдающий свою электронную пару в общее сопряжение, проявляет положительный мезомерный эффект (+M), а оттягивающий электронную плотность - проявляет отрицательный мезомерный эффект (-M).

При графическом изображении молекул перераспределение электронной плотности в системе π -связей обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает какие р- или π -электроны смещаются.

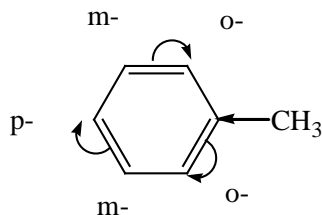
Таблица

Электронные эффекты заместителей.

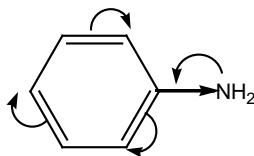
Заместитель	Индуктивный эффект	Мезомерный эффект	Соотношение эффектов в сопряженных системах
Алкилы (-CH ₃ , -C ₂ H ₅)	+I	-	-
O ⁻	+I	+M	ЭД(+I,+M)
-NH ₂ , -N(Alk) ₂	-I	+M	ЭД(+M>>-I)
-ОН	-I	+M	ЭД(+M>- I)
-OAlk	-I	+M	ЭД(+M>-I)
Галогены	-I	+M	ЭА(-I>+M)
=C=O	-I	-M	ЭА(-I,-M)
-COOH	-I	-M	ЭА(-I,-M)
-SO ₃ H	-I	-M	ЭА(-I,-M)

Схема действий:

1. Поскольку алкильные заместители обладают только +I эффектом (см. табл.), то в толуоле пара электронов σ -связи метил-фенильное ядро будет смещена в сторону бензольного цикла. Смещение δ -связи вызовет перераспределение подвижного π -электронного облака кольца, в результате чего электронная плотность несколько повысится в основном в *o*- и *p*-положениях по отношению к метильной группе, что облегчит атаку электрофильными реагентами именно в эти положения.

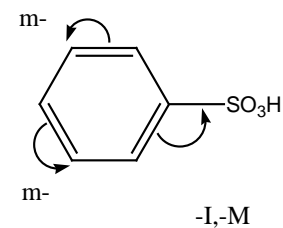


3. В анилине аминогруппа взаимодействует с фенильным ядром, проявля индуктивный и мезомерный электронные эффекты. -I -эффект NH_2 -группы объясняется большой электроотрицательностью атома азота, в сравнении с атомами углерода в sp^2 -состоянии.



Мезомерное взаимодействие NH_2 -группы и фенильного ядра осуществляется путем p, π -сопряжения p -орбитали электронов неподеленной пары электронов азота с π -электронным секстетом бензольного кольца. -I и +M-эффекты аминогруппы противоположны по направлению. Ввиду того, что в данном случае +M-эффект в значительной мере превосходит -I-эффект, аминогруппа является сильным электронодонором и повышает активность фенильного ядра в реакциях электрофильного замещения, особенно в *o*- и *p*-положениях, а также обуславливает способность к окислению.

3. В бензолсульфонокислоте сульфогруппа ($-\text{SO}_3\text{H}$) проявляет -I и -M-эффекты и поэтому является электроноакцепторной, который понижает электронную плотность бензольного цикла, особенно в *o*- и *p*-положениях, дезактивируя его в реакциях электрофильного замещения.



По сравнению с орто-положениями, мета-положения в незначительной мере обладают большей электронной плотностью, поэтому в жестких условиях электрофильные реагенты будут атаковать мета-положение.

Задачи для самоконтроля.

1. Сравните распределение электронной плотности в молекуле геп-тадиен-2,4-овой кислоты и бутадиена-1,3.
2. Охарактеризуйте взаимное влияние альдегидной группы и бензольного кольца в молекуле бензальдегида.
3. Укажите вид и знак электронных эффектов заместителей в молекулах: толуола, фенола, сульфобензола.

ЗАНЯТИЕ №4

Тема: Кислотные и основные свойства органических соединений.
Контрольная работа №1: «Основы строения органических соединений».

Мотивация темы; Кислотность и основность органических соединений относятся к числу фундаментальных понятий, необходимых для изучения большинства разделов курса и специальных дисциплин. Знание этих свойств используется для правильного прогнози-рования механизмов реакций, понимания сущности кислотного и основного катализа, оценки совместимости лекарственных препаратов и т.д.

Цель: Сформировать знания о кислотности и основности органических соединений как важных понятиях, обуславливающих их физико-химические и биологические свойства.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить классификацию органических кислот и оснований по Бренстеду-Лоури и Льюису. 2. Определять кислотность органических соединений, 3. Анализировать силу кислотных и основных свойств соединений во взаимосвязи с электронными эффектами заместителей и стабильностью сопряженных кислот и оснований.	1. Определять электроотрицательность элементов по периодической системе элементов Д.И. Менделеева. 2. Объяснять электронные эффекты заместителей в органических соединениях.
3. Прогнозировать механизмы реакций в условиях основного и кислотного катализа. 4. Решать номенклатурные задачи, проводить структурный и функциональный анализ фармпрепаратов.	

Структура занятия:

1. Организационная часть - 3 мин
2. Проверка исходного уровня знаний - 5 мин
3. Практическая часть:
«Кислотные и основные свойства органических соединений».
Кислотность по Бренстеду-Лоури (СН-, ОН-, NH-, SH-кислоты) - 20 мин
- 3.2. Основность по Бренстеду-Лоури - 15 мин
- 3.3. Кислотность и основность по Льюису - 15 мин
- 3.4. Решение проблемных и ситуационных задач - 30 мин
4. Лабораторная работа - 25 мин
5. Контрольная работа:
«Основы строения органических соединений» - 40 мин
6. Оформление протокола занятий - 15 мин
7. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей - 10 мин
8. Выдача задания для самоподготовки - 2 мин

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов.

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Кислотность.	Дайте определение понятия кислота Бренстеда. Расположите в ряд по уменьшению кислотности такие соединения-метанол, пропанол-2, трет-бутанол, этиленгликоль, глицерин, этанол, фенол, п-нитрофенол, уксусная, щавелевая, муравьиная кислоты. Приведите примеры СН-, ОН-, NH-, SH-кислот.
2.	Основность.	Дайте определение понятия основание Бренстеда. Сравните основность в водном растворе следующих оснований-метиламин, диметиламин, анилин, п-аминофенол, п-аминобензойная кислота.

3.	Теория кислот и оснований Льюиса	Дайте определение кислот и оснований по Льюису. Разделите на кислоты и основания такие соединения - метанол, диэтиловый эфир и бензол.
4.	Жесткие и мягкие кислоты и основания.	Определите понятия жесткая и мягкая кислота, жесткое и мягкое основание.
5.	Водородная связь	Объясните природу водородной связи на примере этанола и уксусной кислоты
6.	Лабораторная работа	Выполнение опытов №18, 42, 111, 127, 128.

Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, М.: Высшая школа, 1981, т. I и 2.
2. В.П. Черных, Б.С. Зименковский, И.С. Гриценко: Органическая химия учебник для фарм. вузов и факультетов. В 3 кн., Харьков, "Основа", 1993г., Т 1 с. 98-105.
3. Рево А.Я., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии, М.: Высшая школа, 1980,
4. В.П. Черных, В.И. Гридасов, И.С. Гриценко Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии, Харьков, Вища школа 1989г., с. 47-52
5. Конспект лекций.

Обучающие задачи эталоны их решения.

Задача №1

Расположите следующие ОН-кислоты Бренстеда в порядке убывания их кислотности в газовой фазе и в водном растворе; вода, метанол, пропанол-2, этанол, 2-метилпропанол-2.

Решение.

Общий подход. По Бренстеду кислоты-это нейтральные молекулы, или ионы, способные отдавать протон основанию; т.е. кислоты - это доноры протонов. Сила кислот количественно оценивается отрицательным логарифмом константы кислотности ($-\lg K_a$), обозначаемым pK_a . Чем меньше pK_a , тем выше кислотность (см. табл.). В зависимости от природы кислотного центра (атом с которым связан протон) бренстедовские кислоты делятся на четыре основных типа:

ОН-кислоты- карбоновые кислоты, спирты, фенолы, оксониевые ионы

SH-кислоты- тиолы, тиофенолы

NH-кислоты- амины, амиды, аммониевые ионы.

СН-кислоты- углеводороды и их производные

Качественно кислотные свойства соединений сравнивают путем сопоставления относительной стабильности соответствующих оснований (анионов). Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота, из которой он образовался. В свою очередь стабильность анионов определяется степенью делокализации отрицательного заряда. В растворе стабильность аниона обусловлена двумя факторами:

1) взаимным влиянием атомов (электроотрицательность и поляризуемость атома в кислотном центре, индуктивный и мезомерный эффекты заместителей);

2) влиянием растворителя (эффект сольватации).

Чтобы однозначно оценить взаимосвязь кислотности со строением молекулы, необходимо исключить влияние растворителя, т.е. рассмотреть кислотность в газовой фазе. Газофазную кислотность ещё называют "собственной" кислотностью соединения, потому что только в газовой фазе электронные эффекты не искажены влиянием растворителя, и кислотность соединения можно корректно соотносить с его строением.

Для кислот Бренстеда с одинаковыми кислотными центрами решающее влияние на стабилизацию аниона оказывают электронные эффекты (I,M) заместителей. Влияние заместителей подчиняется общему правилу;

Электроакцепторные (ЭА) заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анион, повышают кислотность.

Электродонорные (ЭД) заместители обладают противоположным действием.

Следует отметить, что мезомерный эффект заместителя, как правило, оказывает значительно большее влияние на кислотность, чем индуктивный эффект.

При оценке *кислотности в жидкой фазе*, в качестве которой наиболее часто используются протонные растворители (особенно вода), необходимо учесть влияние растворителя на стабильность аниона, которое осуществляется путем ион-дипольного взаимодействия и образования водородных связей (эффект сольватации). **Чем сильнее ион сольватируется**, тем он стабильнее, так как происходит делокализация заряда с помощью молекул растворителя. При прочих равных условиях **сольватация протекает тем сильнее, чем меньше размер иона и чем менее делокализован в нем заряд**. Поэтому наиболее стабилизированы за счет эффекта сольватации маленькие ионы.

Итак, влияние растворителя и влияние заместителей противоположны друг другу, и в зависимости от их соотношения возможны два предельных случая, 1) В молекулах, содержащих близкие по величине углеводородные радикалы (например, замещенные фенолы, ароматические кислоты) эффект сольватации

по силе меньше электронных эффектов и не изменяет последовательность кислотности, наблюдаемую в газовой фазе; меняется лишь степень различий в кислотности. 2) В молекулах с различными углеводородными радикалами (например, спирты, тиолы, алифатические карбоновые кислоты) сольватация вносит больший, чем электронные эффекты, энергетический вклад и изменяет последовательность кислотности, наблюдаемую в газовой фазе, на противоположную.

Таблица.

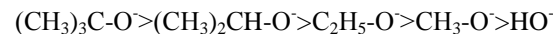
Значения рКа некоторых кислот Бренстеда.

Тип кислоты	Кислоты		рКа (водный раствор)
	Название	Формула	
ОН-	Муравьиная кислота	HCOOH	3,75
	Уксусная кислота		
	Фенол	CH ₃ COOH	4,76
	п-крезол		9,98
	п-метоксифенол		10,14
	п-нитрофенол		10,21
	Вода		7,15
	Метанол	H ₂ O	15,70
	Этанол	CH ₃ OH	16,0
	трет-бутанол	C ₂ H ₅ OH	18,0
	Глицерин		19,0 14,4
SH-	Сероводородная к-та	H ₂ S	7,0
	Этантиол		
	Тиофенол	C ₂ H ₅ SH C ₆ H ₅ SH	10,5 8,46
NH-	Аммиак	NH ₃	33,0*
	Ацетамид		15,1
CH-	Метан	CH ₄	40,0*
	Этан	C ₂ H ₆	42,0*
	Этилен	C ₂ H ₄	36,5*
	Ацетилен	C ₂ H ₂	25,0*
	Бензол	C ₆ H ₆	37,0*

*- косвенная оценка

Этан 1. Сначала определяем собственную кислотность рассматриваемых соединений. Для этого сравним стабильность гидроксид -ОН и алкокси-ионов H₃CO⁻, (CH₃)₂CH-O⁻, C₂H₅O⁻, (CH₃)₃C-O⁻ в газовой фазе. Поскольку кислотный центр всех анионов одинаков, их стабильность определяется влиянием

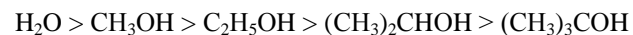
алифатических радикалов. Алкильные радикалы связаны с атомом кислорода, несущим отрицательный заряд и являющимся сильным электронодонором (O⁻ менее электроотрицателен, чем углерод). Поэтому в данном случае алкилы проявляют -I-эффект, т.е. являются электроакцепторами. Они способствуют делокализации отрицательного заряда и стабилизируют анионы тем больше, чем длиннее и разветвленнее алифатический радикал. В связи с этим уменьшение стабильности анионов происходит в следующем порядке:



Итак, в газовой фазе кислотность рассматриваемых соединений убывает в той же последовательности, что и стабильность их анионов:

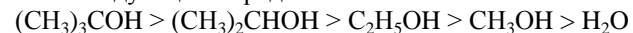


Этап 2. В каждой фазе на устойчивость анионов влияет ещё эффект сольватации. При этом величина энергии сольватации тем больше, чем меньше ион по размеру и чем менее делокализован в нем заряд. Поэтому наиболее стабильным в жидкой фазе из рассматриваемых анионов будет гидроксид-ион OH⁻. Сольватация алкоксид-ионов берет уменьшаться с ростом объема радикала из-за стерических препятствий сольватации-CH₃O⁻, C₂H₅O⁻, (CH₃)₂CHO⁻, (CH₃)₃CO⁻. Поскольку рассматриваемые ионы по размеру резко отличаются друг от друга, эффект сольватации в данном случае будет превосходить по силе электронное влияние алкилов и определять последовательность изменения кислотности: чем меньше сольватация ионов тем меньше кислотность соединений. Таким образом, главным фактором, определяющим относительную кислотность соединений в растворе становится различие в сольватации ионов. В результате по убыванию кислотности в жидкой фазе рассматриваемые соединения расположатся в следующем порядке:

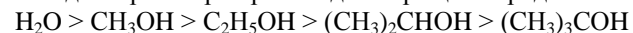


что подтверждают и экспериментальные данные (смотри pK_a этих соединений в таблице).

Заключение. Кислотность рассматриваемых OH-кислот в газовой фазе убывает в следующем порядке:



В водном растворе происходит обращение ряда кислотности:



Задача №2

Сравните основность по Бренстеду аммиака, анилина, дифениламина и трифениламина в газовой фазе и в воде.

Решение.

Общий подход. Основания Бренстеда - нейтральные молекулы или ионы, способные принимать протон от кислоты, т.е. **основания - это акцепторы протонов**. Для образования ковалентной связи с протоном в молекуле должны присутствовать или электроны π -связи или свободная неподеленная пара электронов (p -электроны). В зависимости от названия ионов, которые образуются в результате присоединения протона к центру основности, основания Бренстеда делятся на несколько групп:

- а) аммониевые основания (центр основности-N-, =N)
- первичные RNH_2 , вторичные R_2NH , третичные R_3N амины алифатического и ароматического ряда, азометины $R-CH=NR$, нитрилы $R-CN$ и другие азотсодержащие соединения;
- б) оксониевые основания (центр основности -O-, =O) - к ним относятся спирты $R-OH$, простые эфиры $R-O-R$, альдегиды $R-COH$, кетоны $R-CO-R$, карбоновые кислоты, их функциональные и другие кислородсодержащие соединения;
- в) сульфониевые основания (центр основности -S-) -тиолы RSH , сульфиды, тиоэфиры $R-S-R$;
- г) фосфониевые основания (центр основности -P-) - фосфины $RPnH_2$;
- д) π -основания-соединения с кратными связями (алкены, алкины, алкадиены, арены). Это слабые основания, так как протонируемые электронные пары не свободны.

Для количественной оценки силы оснований используют pK_a сопряженных с ними кислот, обозначаемую как pK_{BH}^+ .

При качественном сравнении основности соединений сопоставляют относительную стабильность сопряженных кислот (катионов). **Чем стабильнее катион, тем сильнее основание.** Подобно стабильности анионов, стабильность катионов зависит от тех же двух факторов:

1) взаимного влияния атомов в молекуле, которое проявляется через электронные эффекты (I, M) заместителей, электроотрицательность и поляризуемость атомов в центре основности;

2) степени сольватации.

Собственная основность соединения (основность в газовой фазе) определяется в основном электронным влиянием заместителей.

Электронодонорные заместители способствуют делокализации положительного заряда, стабилизируют катион и, следовательно, повышают основность.

Электроноакцепторные заместители, дестабилизируя катион, понижают основность.

Влияние растворителя на стабильность катиона при прочих равных условиях подчиняется тому же общему правилу: сольватация иона тем больше, чем меньше его размер и чем менее делокализован в нем заряд. С уменьшением эффекта сольватации основность падает. Как и в случае кислотности, влияние растворителя на основность может быть меньше или больше электронного влияния заместителей. В первом случае сольватация лишь сглаживает различия в основности, не нарушая последовательности её изменения, наблюдаемой в газовой фазе (например, у замещенных анилинов). В случае преобладания эффекта сольватации над влиянием заместителей, что имеет место для сильно различавшихся по размеру соединений, происходит обращение ряда основности.

Этап 1. Согласно общему подходу для качественного сравнения собственной основности рассматриваемых соединений сопоставим стабильность в газовой фазе их сопряженных кислот (катионов).

Наиболее неустойчивы в газовой фазе простейшие катионы, в данном случае ион аммония. В остальных катионах фенильные заместители, будучи соединенными с более электроотрицательными атомами азота, проявляют +I-эффект и стабилизируют ионы за счет делокализации положительного заряда. При этом чем больше таких заместителей, тем больше делокализация заряда, тем стабильнее катион и выше основность. Поэтому в газовой фазе наиболее сильными основанием является трифениламин, а основность остальных соединений падает с уменьшением количества заместителей:



Этап 2. В водной фазе относительная сольватация рассматриваемых катионов будет тем больше, чем меньше их размер и менее делокализован и положительный заряд. Поэтому энергия сольватации иона аммония будет значительно больше, чем других ионов. Таким образом, ион аммония в воде более стабилен и энергетически более выгоден, чем остальные ионы, стабильность которых падает с увеличением числа фенильных групп, стерически препятствующих сольватации:



Итак, фенильные радикалы играют двоякую роль: в газовой фазе они стабилизируют катионы и увеличивает основность, в водной фазе, препятствуя сольватации, понижают основность. Какое из этих взаимодействий будет сильнее? Поскольку рассматриваемые катионы по размеру значительно отличаются друг от друга, разность их энергий сольватации также будет велика. Поэтому эффект сольватации будет превосходить электронное влияние фенилов. Различия в сольватации ионов будет оказывать решающее влияние на формирование основности в растворе: чем больше сольватация, тем сильнее основность. В результате относительная основность в растворе рассматриваемых соединений будет уменьшаться в том же направлении, что и

стабильность катионов в водной среде:



Заключение. Относительная основность аммониевых оснований в газовой фазе уменьшается в следующем порядке:



В водном растворе в результате определяющего влияния эффекта сольватации происходит обращение ряда основности, что подтверждают экспериментальные данные $\text{pK}_{\text{вн}}^+$



Задачи для самоконтроля.

1. Сравните кислотность этанола и 2,2,2-трибромэтана (нарколана).
2. Сравните основность следующих соединений: этанол и диэтилловый эфир.
3. Сравните кислотные свойства: этана, этилена, ацетилена.

Сводные вопросы к контрольной работе № 1

"Основы строения органических соединений"

1. Дайте определения термина "гибридизация АО". Опишите электронное строение и пространственное строение атома углерода в состоянии sp^3 , sp^2 , sp -гибридизации. Дайте определение σ - и π -связи. Приведите схему σ -связей а этане и пропане, схему σ - и π -связей в этане, пропане, этине, пропине. Укажите длину и энергию связи C-C, C=C, C≡C.

2. Дайте определение следующих понятий: сопряжение, энергия сопряжения электроотрицательность атома. Опишите явление сопряжения на примере бутадиена-1,3. Определите тип сопряжения и молекулах гексатриена-1,3,5; диметилвиниламина и нафтиламина. Сравните термодинамическую устойчивость соединений в каждой паре; пентадиен-1,3 и пентадиен-1,4; анилин и бензиламин. Сравните полярность связи C-N в этане, этилене и ацетиле.

3. Дайте определение понятий: индуктивный эффект, мезомерный эффект. Что такое положительный и отрицательный M-эффекты, электронодонорные и электроноакцепторные заместители? Определите вид и знак электронных эффектов заместителей в следующих соединениях: толуол, этиламин, бензонитрил, пропановая кислота, фенол, пропанол-1, этановая кислота, пропаналь, пропеналь, этилхлорид, винилхлорид, п-гидроксибензойная кислота, п-аминобензолсульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота, 1-нитропропан, нитробензол, бензилхлорид.

4. Дайте определение понятиям: хиральность, энантимеры, диастереомеры. Сформулируйте правила преобразования проекционных формул Фишера. Напишите проекционные формулы стереоизомеров

следующих соединений: 3-бromo-2-гидроксибутандиовая кислота, 2-гидроксибутановая кислота, 2-бromo-3-хлоробутан, 4-амино-3-меркаптобутаналь, 3-амино-3-меркапто-3-метилбутановая кислота, 2-гидроксипропановая кислота, 2,3-дигидроксипентандиовая кислота, 2-амино-3-меркаптопропановая кислота, глицериновый альдегид, 2-амино-4-метилтиобутановая кислота, 2-меркаптопропановая кислота, пентанол-2, 2-бromo-3-хлоробутан, бутанамин-2, 2-бромобутанол-1.

Назовите энантиомеры по номенклатурам. Напишите строение π -диастереомеров бутена-2, бутендиовой кислоты.

5. Дайте определение понятий: конформация, конфигурация. Изобразите в виде проекций Ньюмена конформации этанола, 2-бромозэанола-1, этана, 1-хлоропропана, 1,2-дихлорэтана, 2-аминоэтанола-1, этантиола, бутана, пентана, 2-меркаптоэанола-1. Назовите конформации и приведите их энергетическую кривую изобразите дихлорометан, хлороформ стереохимическими формулами.

6. Дайте определение понятий: кислота и основание Бренстеда. Приведите классификации кислот и оснований в зависимости от природы центра кислотности и основности. Сравните кислотность в водном растворе следующих кислот Бренстеда: этантиол и 2-метил-пропантиол-1; этанол и 2-метилпропанол-1; фенол и *p*-нитрофенол, *p*-метилфенол; пропанол-1 и пропантиол-1; метантиол и 3-метил-бутантиол-1; метанол и 2,2-диметилпропанол-1; фенол, *p*-хлорфенол и *p*-метоксифенол; этанол и этиламин.

Сравните основность в водном растворе следующих оснований Бренстеда: диметиламин и триметиламин; этанол и диэтиловый эфир; анилин и дифениламин; диэтиловый эфир и диэтилсульфид; *p*-нитроанилин и анилин, *p*-метоксианилин; этанол и этиламин; пропанол-1 и пропантиол-1, анилин и аммиак.

7. Объясните сущность теории строения органических соединений А.Бутлерова.

ЗАНЯТИЕ 5

Тема: Реакционная способность алканов и циклоалканов.

Мотивация темы: Ациклические и циклические предельные углеводороды широко распространены в природе: входят в состав природного газа, нефти, твердых горючих ископаемых. Они лежат в основе всех классов биологически активных веществ, находят широкое применение в органическом синтезе и медицине.

Цель: Сформировать умение прогнозировать реакционную способность алканов и циклоалканов во взаимосвязи с их строением.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Объяснять механизм реакции радикального замещения S_R в алканах. 2. Объяснять изменение реакционной способности в ряду циклоалканов. 3. Проводить и интерпретировать реакции алифатических и алициклических углеводов. 4. Применять знания и навыки при анализе фармацевтических препаратов и выполнении задания по УИР.	1. Объяснять электронное строение δ - и π -связей. 2. Распознавать и объяснять различные виды стереоизомерии 3. Конструировать название органических соединений по радикало-функциональной и заместительной номенклатуре.

Структура занятия:

- | | |
|----------------------------------------------------------|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Проверка исходного уровня знаний студентов | 10 мин. |
| 3. Практическая часть: "Механизм радикального замещения" | 30 мин. |
| 3.1. Решение обучающих и ситуационных задач | 60 мин. |
| 4. Коррекция занятия | 3 мин. |
| 5. Лабораторная работа и оформление протокола занятия | 25 мин. |
| 6. Контроль конечного уровня усвоения темы | 25 мин. |
| 7. Анализ и коррекция типичных ошибок студентов | 12 мин. |
| 8. Подведение итогов достижения учебных целей | 10 мин. |
| 9. Выдача задания для самоподготовки | 3 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1	Способы получения алканов и циклоалканов.	Перечислите способы получения алканов и циклоалканов. Напишите схемы реакций получения этана, пропана, изобутана по Вюрцу. Из 1,3-дибропропана получите циклопропан, напишите схему реакции.
2	Химические свойства.	Напишите схемы реакций горения, нитрования по Коновалову, галогенирование, окисление при повышенной температуре этана и пропана.
3	Механизм радикального замещения.	Напишите схему хлорирования изобутана, объясните каталитическое действие света. Предскажите преобладающее направление реакции.
4	Химические свойства циклоалканов. Теория напряжения Байера	Напишите схемы реакций циклопропана, циклогексана с бромом, бромистым водородом, водородом. Объясните механизм реакции бромирования.
5	Конформации циклоалканов.	Какая конформация наиболее выгодна для циклогексана и почему? Изобразите аксиально-экваториальное конформационное равновесие для метилциклогексана.
6	Лабораторная работа	1. Получение метана из ацетата натрия (оп №7). 2. Свойства алканов (оп №8). 3. Задание по УИРС – задачи № 1,2,3. Запишите в журнал протоколов тему, ознакомьтесь с методикой выполнения опытов. Напишите уравнение реакций.

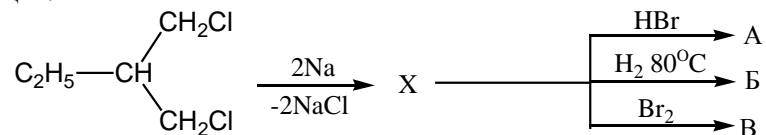
Литература для самоподготовки

1. Органическая химия (Черных В.П., Земенковский Б.С., И.С. Гриценко. Кн. 2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - Х.: Основа, 1995 г., С. 12-26, 70-86.
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии (Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – Х.: Выща шк., Изд-во при ХГУ, 1989 г., С. 96-107.
3. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, М.: Высшая школа, 1981 г., ч. I, С. 99-115; ч. II, С.5-16.
4. Рево А.Я, Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии, М.: Высшая школа, 1980 г.
5. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача № 1.

Заполните схему следующих превращений и объясните механизм данных реакций.



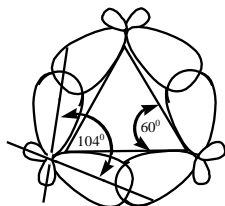
Решение.

Общий подход. Алифатические циклические соединения (алициклы) в зависимости от их реакционной способности условно разделяют на малые (C_3 , C_4), обычные (C_5 , C_6), средние (C_7 - C_{11}) и макроциклы (C_{12} и выше).

Для малых циклов (циклопропан, циклобутан), о которых идет речь в данной задаче, наиболее характерны реакции присоединения. Причина столь неожиданного на первый взгляд химического поведения кроется в строении ковалентной С-С-связи малых циклов. Валентные углы атомов углерода в циклопропане и циклобутане, графически изображаемых в виде правильного треугольника и квадрата, сильно отличаются от нормального тетраэдрического угла (60° и 90° соответственно против $109,5^\circ$). Исходя из этого обе молекулы должны испытывать громадное угловое напряжение и быть мало стабильными.

Угловое напряжение (напряжение Байера) – это напряжение, обусловленное любым отклонением валентных углов цикла от нормального тетраэдрического угла.

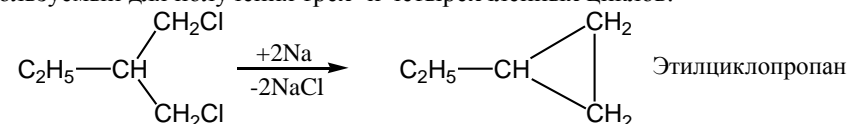
Однако даже плоский циклопропан – достаточно устойчивое соединение. Расчетами показано, что в циклопропане угловое напряжение не так велико, поскольку реальные валентные углы равны 104° . Возникновение таких углов, значительно снижающих угловое напряжение, стало возможным за счет того, что гибридные АО атомов углерода цикла перекрываются не по прямой между атомами, как при образовании обычной σ -связи, а под некоторым углом к ней с внешней стороны треугольника.



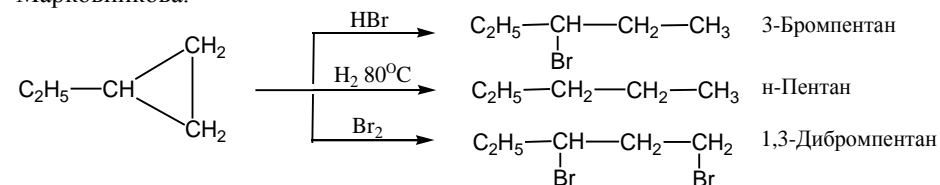
Такая связь, получившая название τ -связи, или банановой, менее прочная, чем σ -связь, и имеет некоторое сходство с π -связью. В результате циклопропан по своим молекулярным параметрам занимает промежуточное положение между пропаном и этиленом и, как следствие этого, проявляет двойственную реакционную способность. С одной стороны, как алкан, вступает в реакции

радикального замещения (например, галогенирование), а с другой стороны, дает реакции присоединения водорода, галогеноводородов и галогенов. Естественно, что реакции присоединения у циклопропана протекают труднее и в более жестких условиях, чем в ряду этилена. Циклобутан в реакциях присоединения менее реакционноспособен, чем циклопропан, и дает только реакцию с водородом.

Этап 1. Реакция, протекающая при действии металлического натрия на моногалогенопроизводные, является одним из лабораторных способов получения алканов и носит имя французского химика Ш.А. Вюрца. В данном случае при действии натрия на дигалогеналкан осуществляется внутримолекулярный вариант реакции Вюрца, приводящий к циклизации и используемый для получения трех- и четырехчленных циклов.



Этап 2. Циклопропан и его производные дают реакции присоединения, протекающие с раскрытием цикла. Движущей силой этих реакций является снятие углового и торсионного напряжения. Реакция присоединения к алкилциклопропану протекает с разрывом одной из τ -связей наиболее замещенного атома углерода. Присоединение несимметричных реагентов, таких, как галогеноводороды, происходит в соответствии с правилом Марковникова.



Этилциклопропан, как представитель малых циклов, вступает с указанными реагентами в реакции присоединения, которые протекают за счет разрыва τ -C-C - связей, являющихся менее прочными, чем σ -связи в алканах.

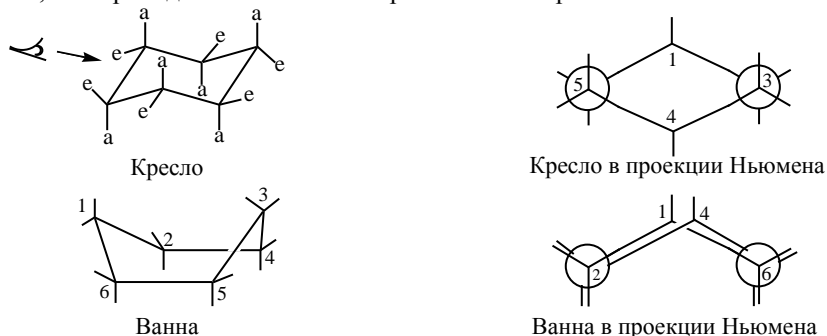
Задача №2

Изобразите возможные конформации (конформеры) цис- и транс-1-метил-3-этилциклогексана и сравните их относительную устойчивость.

Решение.

Общий подход. Алициклическим углеводородам присущи все виды изомерии: структурная, диастереомерия (цис-, транс-) и энантиомерия. Кроме того алициклы, за исключением циклопропана, стремясь избежать углового и торсионного напряжения, реально существуют в виде неплоских, менее напряженных конформаций. Для циклогексана характерны две основные

конформации: кресла и ванны (или лодки). Из них наиболее энергетически выгодной является кресловидная конформация. В ней связи С-Н находятся в благоприятном заторможенном (анти-) положении, а связи С-С- в скошенных (гош-) бутановых конформациях (две из которых отмечены жирными линиями), тогда как в конформации ванны заслоненное расположение связей у атомов С-2, С-3, С-5, С-6 приводит к появлению торсионного напряжения.

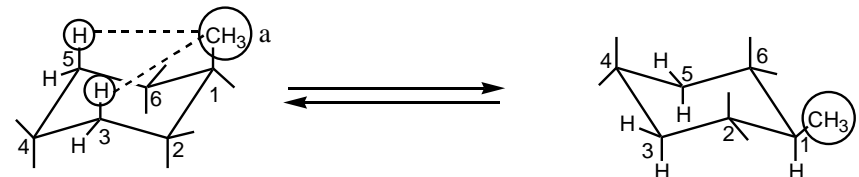


В конформации кресла 12 связей С-Н делятся на две группы: связи, параллельные оси симметрии и направленные попеременно вверх и вниз, называются аксиальными (а), другие шесть связей, направленные под углом $109,5^\circ$ к оси симметрии, носят название экваториальных (е). Путем внутреннего вращения без разрыва химических связей одна конформация кресла переходит в другую, при этом экваториальные связи становятся аксиальными и наоборот. Такой процесс называется инверсией цикла.

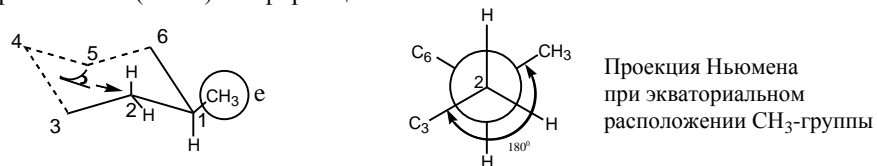


Для незамещенного циклогексана эти конформации неотличимы. Однако при введении в кольцо заместителя конформации различаются по свободной энергии в зависимости от того, в аксиальном или экваториальном положении находится заместитель. Сравним устойчивость этих конформеров на примере метилциклогексана, учитывая стерическое взаимодействие валентнонесвязанных атомов и групп. При аксиальном расположении CH_3 -группы имеет место взаимное отталкивание между метильной группой и двумя аксиальными атомами водорода в 3-м и 5-м положениях, расположенными с ней по одну и ту же сторону кольца. Такое стерическое взаимодействие, приводящее к возникновению напряжения Ван-дер-Ваальса, получило

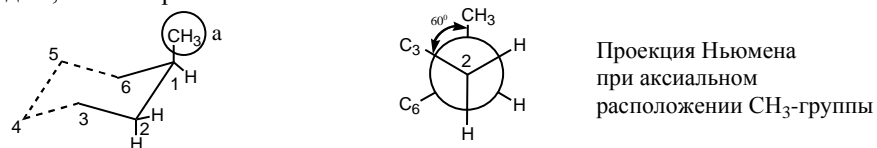
специальное название - **1,3-диаксиальное взаимодействие** (условно показано пунктиром). Наличие такого напряжения делает энергетически менее выгодным аксиальное расположение заместителя, и путем инверсии цикла он переводится в экваториальное положение, при котором отсутствует 1,3-диаксиальное взаимодействие. Поэтому для CH_3 -группы, как и для любых заместителей, больших по размеру, чем атом водорода, более выгодным будет экваториальное расположение. Это означает, что аксиально-экваториальное конформационное равновесие будет смещено в сторону экваториального конформера.



Большую устойчивость молекул с заместителем в экваториальном положении можно также объяснить, рассматривая проекции Ньюмена выделенных бутановых фрагментов конформеров с аксиальным и экваториальным расположением CH_3 -группы относительно связи $\text{C}_1\text{-C}_2$. При экваториальном расположении метильная группа и атом C-3 находятся в заторможенной (анти-) конформации.



В аксиальном конформере эти заместители (CH_3 -группа и атом C-3) находятся в скошенной (гош-) конформации, которая энергетически менее выгодна, чем заторможенная.



Объемные заместители преимущественно располагаются в экваториальном положении конформации кресла. Опираясь на это правило можно проводить конформационный анализ и более сложных соединений.

Этап 1. Сначала изобразим конформации цис-1-метил-3-этилциклогексана. Согласно общему подходу рассматриваем только наиболее выгодные конформации кресла. В цис-форме оба заместителя (CH_3 - и C_2H_5 -

группы) располагаются по одну сторону от остова цикла. Поэтому графически изображаем такой конформер, в котором обе связи заместителей с кольцом направлены в одну сторону: либо обе вниз, либо - вверх. Затем проводим инверсию цикла.

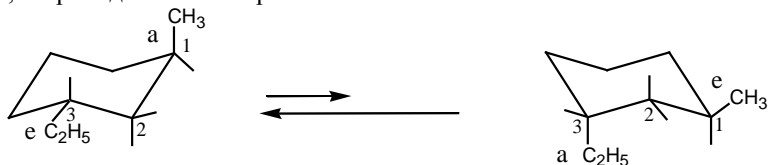


Конформер aa

Конформер ee

Таким образом, цис-1-метил-3-этилциклогексан существует в виде равновесия двух конформеров aa и ee. В соответствии с общим правилом об энергетической выгодности экваториального расположения заместителей в конформации кресла конформер ee будет значительно более устойчив, чем конформер aa ($ee > aa$), благодаря отсутствию 1,3-диаксиального взаимодействия.

Этап 2. Для транс-1-метил-3-этилциклогексана изображаем любой конформер, в котором заместители находятся по разные стороны от остова цикла, и проводим его инверсию.

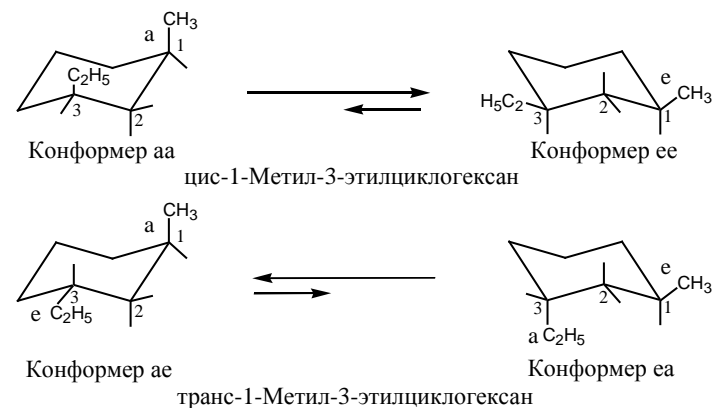


Конформер ae

Конформер ea

Из них более предпочтительным будет тот конформер, у которого наиболее объемистый заместитель (этил) расположен экваториально, т.е. (ae) стабильнее (ea) ($ae > ea$).

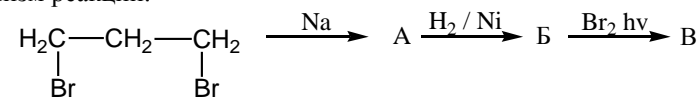
Заключение. Цис- и транс-изомеры 1-метил-3-этилциклогексана существуют в двух конформациях кресла каждый.



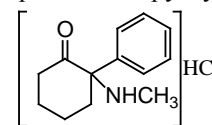
Относительная устойчивость конформеров следующая: ee>ae>ea>aa

Контрольные задачи:

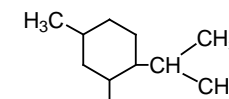
1. Напишите реакции взаимодействия циклобутана с хлором, водородом, хлороводородной кислотой. Чем объясняется склонность циклобутана к реакциям присоединения, характерным для алкенов?
2. Изобразите структурные формулы цис- и транс-изомеров 1-метил-2-этилциклопропана. Будет ли это соединение обладать оптической активностью?
3. Заполните схему следующих превращений. Назовите продукты и объясните механизм реакции:



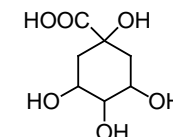
4. Изобразите возможные конформации цис- и транс-изомеров 1,2-диметилциклогексана и сравните их относительную устойчивость.
5. Проведите структурный анализ соединений:



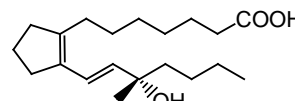
Кетамин



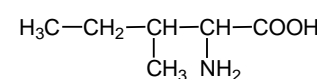
Ментол



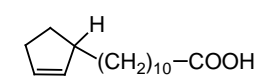
Хиная кислота



Простагландин



Изолейцин



Гиднокарповая кислота

ЗАНЯТИЕ 6

Тема: Реакции электрофильного присоединения в ненасыщенных ациклических углеводородах.

Мотивация темы: Ненасыщенные ациклические углеводороды характеризуются высокой реакционной способностью и часто используются в качестве исходных продуктов для получения веществ, применяемых в технике, медицине, фармации. Алкены и алкадиены являются мономерами, занимающими видное место в химии высокомолекулярных соединений, широко применяемых как основа для различных лекарственных форм, упаковочный материал, предметы санитарии и гигиены, хирургический материал и т.д.

Цель: Сформировать знания о химическом поведении непредельных алифатических углеводородов во взаимосвязи с электронным строением атома углерода и его химических связей.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Проводить и интерпретировать характерные и качественные реакции алкенов, алкадиенов. 2. Иллюстрировать примерами взаимосвязь "структура – химические свойства" непредельных ациклических углеводородов. 3. Решать проблемные задачи по химическому взаимопревращению классов.	1. Объяснять sp - и sp^2 -гибридные состояния атома углерода. 2. Объяснять строение π -связи. 3. Применять понятие сопряжения при классификации сопряженных систем. 4. Объяснять электронные эффекты заместителей.

Структура занятия:

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Организационная часть | 2 мин. |
| 2. Проверка исходного уровня знаний студентов | 10 мин. |
| 3. Практическая часть "Реакции электрофильного присоединения в ненасыщенных ациклических углеводородах" | |
| 3.1. Реакции электрофильного присоединения в алкенах в зависимости от электронного и пространственного строения непредельных соединений | 15 мин. |
| 3.2. Реакция бромирования алкенов, её механизм, пространственная направленность и практическое значение. Особенности бромирования диенов с сопряженными связями | 15 мин. |
| 3.3. Реакция гидратации алкенов, механизм реакции, роль кислотного катализа. Правило Марковникова | 10 мин. |

3.4. Решение ситуационных задач	40 мин.
4. Коррекция занятия	3 мин.
5. Лабораторная работа	25 мин.
6. Контроль конечного уровня усвоения темы	20 мин.
7. Оформление протокола занятия	25 мин.
8. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей	15 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Номенклатура ненасыщенных ациклических углеводородов.	Напишите формулы следующих ненасыщенных углеводородов и назовите их по международной номенклатуре: этилен, метилэтилен, симметричный диметилэтилен, изопрен, ацетилен, метилфтор-пропилацетилен.
2.	Способы получения ненасыщенных углеводородов.	Напишите схемы реакций получения бутена-1, пропена дегидратацией предельных спиртов, отщеплением галогеноводорода от соответствующих галогенопроизводных; ацетилена из карбида кальция.
3.	Химические свойства алкенов. Реакция электрофильного присоединения.	Напишите реакции галогенирования (хлорирования), гидрогалогенирования (гидробромирования), гидратации в кислой среде; реакции с серной кислотой и HOCl этилена, пропена, 2-метилпропена, бутена-1, бутена-2. Назовите продукты реакций. Каков механизм этих реакций? Дайте обоснование правилу Марковникова на примере гидратации и гидрогалогенирования пропена и 2-метилпропена. Рассмотрите влияние электронных эффектов алкильных групп на стабильность первичного, вторичного и третичного карбкатионов, расположите их в ряд по уменьшению стабильности. Напишите реакции галогенирования, гидрогалогенирования и гидрирования бутадиена-1,3. Объясните их особенности, связанные с электронным строением диена.

	Реакция гидрирования	Напишите реакции каталитического гидрирования этилена, пропена, 2-метилпропена.
	Реакции окисления	Напишите реакции окисления перманганатом калия в щелочной среде (гидроксилирования) этилена, пропена. Какое практическое значение имеет эта реакция? Напишите реакции озонирования и эпоксидирования этилена, пропена, 2-метилпропена, бутена-1 и бутена-2. Какое значение имеют эти реакции?
	Реакции полимеризации	Напишите реакции полимеризации этилена, пропена, хлорэтена (винилхлорида), бутадиена-1,3, изопрена, хлоропрена, а также реакции димеризации и тримеризации ацетилен.
4	Химические свойства алкинов	Напишите реакции галогенирования, гидрогалогенирования и гидратации ацетилен. Сравните реакционную способность алкинов и алкенов в реакциях электрофильного присоединения. Напишите реакции ацетилен и пропина с хлоридом меди (I) Cu_2Cl_2 аммиачном растворе. Какое практическое значение имеет эта реакция?
5	Лабораторная работа	Выполнение опытов: 1) получение и свойства этилена (опыт 9) 2) получение ацетилен и его свойства (опыт 10) 3) решение неизвестных задач (задание по УИРС)

Литература для самоподготовки

1. Органическая химия (Черных В.П., Земенковский Б.С., И.С. Гриценко. Кн. 2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - Х.: Основа, 1996 г., С. 28-69.
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии (Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – Х.: Вища шк., Изд-во при ХГУ, 1989 г., С. 108-115.
3. Степаненко Б.Н. Курс органической химии.- М.: Высшая школа, 1981 г., ч. I, С. 116-143.
4. Рево А.Я, Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии. -М.: Высшая школа, 1980 г.
5. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача № 1.

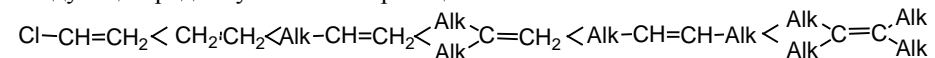
Какой продукт получается в результате реакции гидратации 2-метилпропена в присутствии серной кислоты? Сравните реакционную способность 2-метилпропена и этилена в этой реакции.

Общий подход. Реакция гидратации алкенов, т.е. присоединение H_2O по двойной связи, имеет большое практическое значение, так как лежит в основе промышленного способа получения спиртов из нефтяных фракций ненасыщенных углеводородов. Так получают из этилена этиловый спирт, широко используемый в медицине и фармации: из пропилена - изопропиловый спирт, из диметилэтилена- -фтор- и третбутиловый спирты, являющиеся хорошими растворителями.

Взаимодействие алкенов с водой является реакцией электрофильного присоединения. Электрофильное присоединение в ряду алкенов можно рассматривать как кислотно-основное взаимодействие, в котором алкен ведет себя как π -основание, а реагент - как кислота. Целый ряд протонных кислот и кислот Льюиса способен присоединиться к алкенам: галогеноводороды, серная кислота, вода, галогены, кислородсодержащие кислоты галогенов в низших степенях окисления и др. Свободные галогены являются потенциальными кислотами Льюиса, поскольку они могут быть поляризованы электрофильными растворителями или катализаторами.

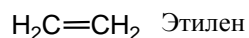
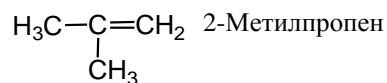
Электрофильные реакции присоединения протекают тем лучше, чем более сильный кислотный характер имеет реагент, точнее, чем он электрофильнее, и чем более основные (более нуклеофильные) свойства имеет алкен. Поэтому заместители, обладающие +M и +I-эффектами, повышают реакционную способность алкена, так как они увеличивают электронную плотность (основность) двойной связи. Заместители с -M и I-эффектами уменьшают электронную плотность (основность) двойной связи и, вместе с этим, её реакционную способность.

На основании экспериментальных данных алкены можно расположить в следующий ряд по увеличению реакционной способности:



Реакционная способность присоединяемых реагентов увеличивается с повышением кислотности к электрофильности, например, у галогеноводородных кислот в ряду $HF \ll HCl < HBr < HI$, у галогенов - в ряду $I_2 < Br_2 < Cl_2$.

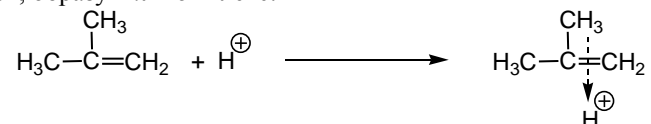
Этан 1. Напишем структурные формулы 2-метилпропена и этилена и, исходя из их строения, выскажем предположения о реакционной способности в реакциях электрофильного присоединения (A_E).



2-Метилпропен можно рассматривать как производное этилена, у которого атомы водорода у одного углеродного атома замещены метильными группами. Метильные группы, обладая положительным индуктивным эффектом, увеличивают электронную плотность двойной связи и тем самым усиливают реакционную способность 2-метилпропена в реакциях электрофильного присоединения по сравнению с этиленом. Следовательно, 2-метилпропен будет более активен в реакции гидратации, чем этилен.

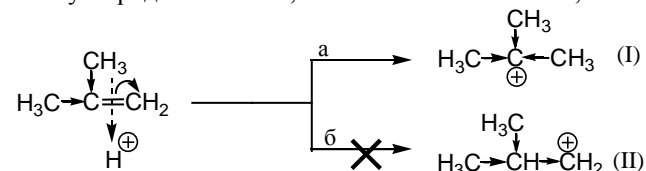
Эман 2. Взаимодействие алкена с водой, как всякая реакция электрофильного присоединения, протекает стадийно.

1-я стадия - образование π -комплекса. Вода является слабой кислотой и поэтому не может протонировать 2-метилпропен. Поставщиком электрофильных частиц - протонов является серная кислота, используемая как катализатор. Протон взаимодействует с π -электронной плотностью двойной связи, образуя π -комплекс.

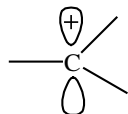


2-я стадия - превращение π -комплекса в σ -комплекс.

Из-за малого размера протона не образуется мостиковый ион, подобный бромониевому в реакции алкена с бромом. Протон образует σ -связь только с одним из углеродных атомов, и возникает σ -комплекс, или карбокатион.



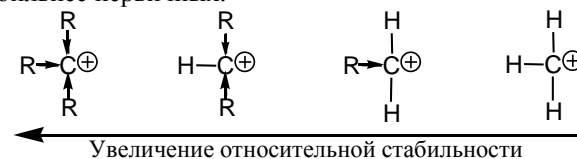
Карбокатион - положительно заряженный ион типа $-\text{C}^+$. Атом углерода находится в состоянии sp^2 -гибридизации и обладает вакантной p-орбиталью:



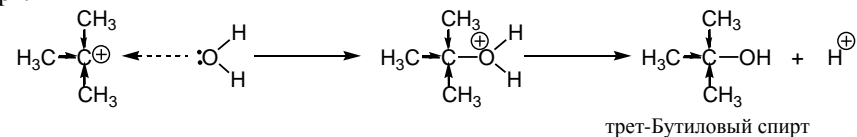
Из двух возможных случаев (а) и (б) присоединение протона происходит к крайнему углеродному атому с образованием σ -комплекса I. Этому способствует, во-первых, распределение электронной плотности в нереагирующей молекуле, т.е. сказывается статический фактор. За счет +I-эффекта двух метильных групп в статическом состоянии в молекуле происходит перераспределение электронной плотности между атомами

углерода, связанными двойной связью таким образом, что на крайнем углеродном атоме возникает частичный отрицательный заряд. К нему и присоединяется протон.

Во-вторых, оценка относительной устойчивости карбокатионов I и II, т.е. динамический фактор, говорит в пользу образования карбокатиона I. Относительная устойчивость карбокатионов определяется возможностью делокализации заряда. В частности, алкильные группы за счет +I-эффекта обладают способностью понижать положительный заряд у соседнего атома углерода. Поэтому третичные карбокатионы стабильнее вторичных, а вторичные - стабильнее первичных.



Таким образом, образование третичного карбокатиона I будет более выгодным процессом по сравнению с первичным карбокатионом II. 3-я Стадия - нуклеофильная атака карбокатиона. Нуклеофилом в данной реакции выступает молекула воды, которая атакует карбокатион I и образует 0-протонированный спирт:



Выброс протона из протонированного спирта приводит к конечному продукту - третичному бутиловому спирту.

Реакция присоединения воды к 2-метилпропену протекает региоселективно, т.е. приводит к одному из двух возможных изомерных продуктов. Она протекает по правилу Марковникова, т.е. идет через образование более стабильного карбокатиона. Так же по правилу Марковникова происходит присоединение к алкенам галогеноводородов HX (где X - F, Cl, Br, I) и серной кислоты.

Заключение. Реакция гидратации 2-метилпропена является реакцией электрофильного присоединения (A_E). Так как молекула H_2O является слабой кислотой, в качестве источника электрофильной частицы - протона H^+ - используется минеральная кислота, чаще всего серная (кислотный катализ). Двойная связь в 2-метилпропене активирована влиянием двух метильных групп, поэтому гидратация его протекает легче, чем этилена.

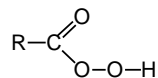
Задача № 2.

Одним из способов получения пропантриола-1,2,3 $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ (глицерина) является окисление аллилового спирта $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ пероксикислотами с последующим гидролизом α -оксида в кислой среде. Напишите уравнения происходящих при этом химических реакций, используя в качестве окислителя пероксобензойную кислоту.

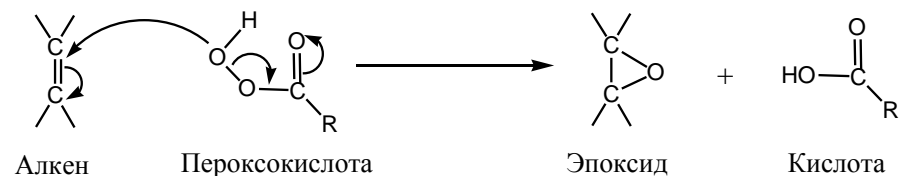
Решение

Общий подход. Реакция окисления алкенов с образованием эпоксидов лежит в основе получения vicинальных диолов (гликолей), т.е. спиртов, имеющих две гидроксильные группы у рядом стоящих углеродных атомов.

Образование α -оксидов (эпоксидирование) относится к реакции электрофильного присоединения. В качестве электрофильного агента служит молекулярный или химически связанный кислород карбоновых пероксикислот:



Ниже представлен механизм реакций эпоксидирования, в которых окислителем выступает кислород пероксикислот:



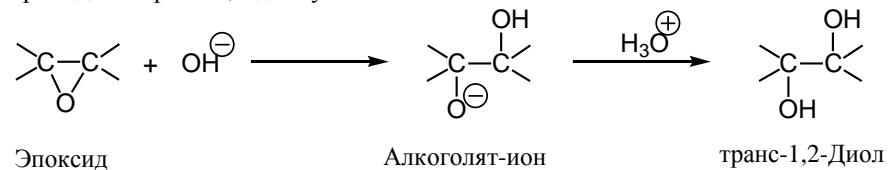
Поскольку обе углерод-кислородные связи в эпоксиде возникают одновременно, эпоксид имеет ту же конфигурацию, что и алкен. Иными словами, из цис-алкенов образуются цис-эпоксиды, а из транс-алкенов - транс-эпоксиды. Эпоксидирование является примером цис-присоединения по двойной связи.

Эпоксиды - очень реакционно способные соединения. Они легко вступают в реакции нуклеофильного присоединения, в результате которых разрывается трехчленное оксидное кольцо. Если роль нуклеофила выполняет молекула воды H_2O , происходит введение двух гидроксильных групп в молекулу исходного алкена, т.е. гидроксирование.

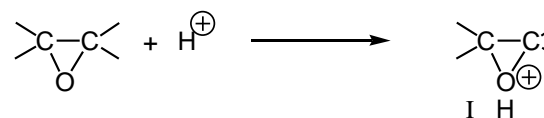
Нуклеофильным реагентом (нуклеофилом) называют анионы или молекулы, которые представляют свою пару электронов на образование новой связи.

В нейтральной или щелочной среде происходит атака гидроксид-ионом атома углерода эпоксида со стороны, противоположной оксидному кислороду.

Осуществляется процесс, аналогичный раскрытию циклического бромониевого иона в реакции бромирования алкена. Образуется алколят-ион, который приводит к транс-1,2-диолю:

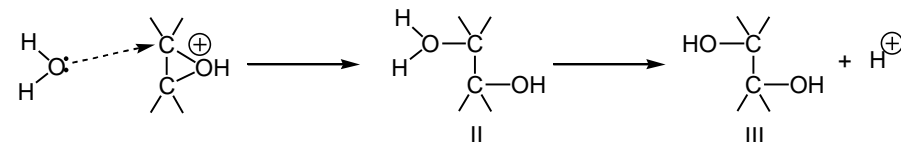


В кислой среде при взаимодействии с протоном кислоты образуется циклический оксониевый ион I, представляющий собой пространственно фиксированную систему:

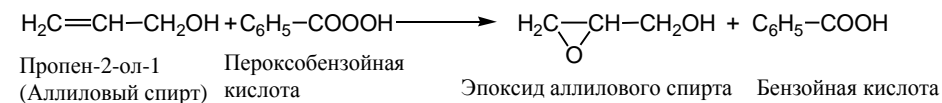


Этот ион подвергается нуклеофильной атаке молекулой воды также со стороны, противоположной "мостику", с образованием о-протонированного спирта II. Реакция заканчивается выбросом протона и образованием транс-гликоля III.

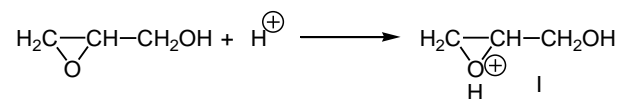
Итак, последовательность в реакции алкен – эпоксид – 1,2-диол приводит к транс-присоединению двух гидроксильных групп по двойной связи:



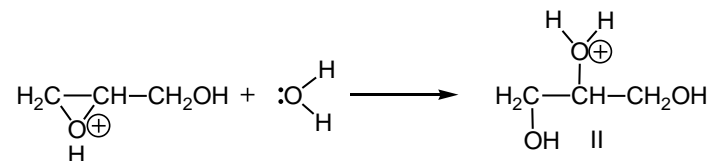
Этан 1. Аллиловый спирт, являясь непредельным соединением, вступает в реакцию эпоксида при действии на него пероксобензойной кислоты:



Этан 2. Образовавшийся эпексид подвергают гидролизу. В кислой среде сначала происходит протонирование эпексиды с образованием циклического оксониевого иона I:

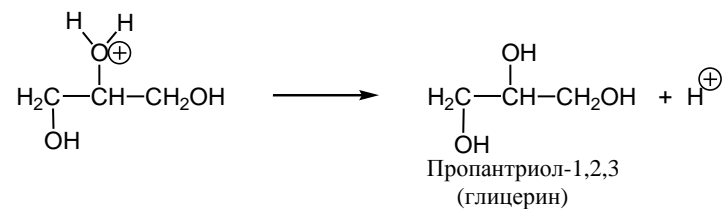


Затем осуществляется нуклеофильная атака молекулой воды со стороны, противоположной оксидному циклу с образованием о-протонированного спирта II:

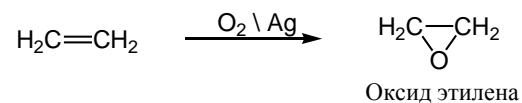


Реакция заканчивается выбросом протона (возврат катализатора). Образуется трехатомный спирт глицерин.

Глицерин используется в фармации как основа для мазей и как растворитель для приготовления некоторых лекарственных форм (раствор Люголя).

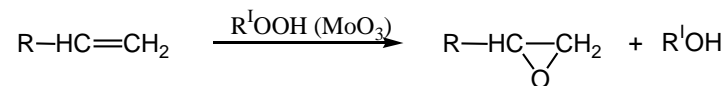


Традиционные промышленные способы получения эпексидов путем окисления пероксокислотами все больше вытесняются каталитическим окислением алкенов молекулярным кислородом или пероксидами. Важное значение имеет окисление этилена кислородом воздуха в оксид этилена на серебряном катализаторе:



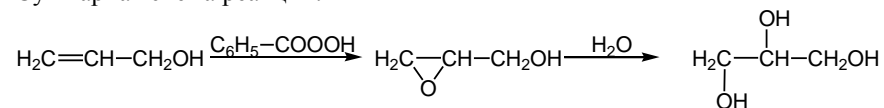
Гомологи этилена также эпексидируются в относительно мягких условиях

гидропероксидами в присутствии молибден-, вольфрам- или ванадийсодержащих катализаторов.



Заключение. Реакция эпексидирования аллилового спирта является реакцией электрофильного присоединения. Образующийся в результате реакции оксид аллилового спирта при гидролизе в кислой среде превращается в трехатомный спирт глицерин.

Суммарная схема реакции:



Контрольные задачи:

1. Экономичным способом получения этилового спирта в промышленности является гидратация этилена, получающегося при крекинге нефти. Реакция протекает в присутствии серной или фосфорной кислоты. Напишите реакцию взаимодействия этилена с водой, опишите механизм, объясните роль кислотного катализатора.
2. Проведите реакцию гидратации ацетилена (реакция М.Г. Кучерова). Какой продукт образуется в результате реакции? В чем заключается своеобразие данной реакции?
3. Оксид этилена (эпоксид) используется для стерилизации медицинских изделий из полимерных материалов, теряющих свои свойства после термической обработки. Напишите уравнение реакции эпексидирования этилена: а) пероксоуксусной кислотой; б) кислородом в присутствии серебра. Какой продукт получается в результате гидролиза полученного эпексида?

Пропен легко окисляется в эпексид гидропероксидами в присутствии соединений металлов IV и V групп. Напишите уравнение реакции эпексидирования пропена, используя в качестве окислителя трет-бутилгидропероксид.

ЗАНЯТИЕ 7

Тема: Реакции электрофильного замещения в аренах. Синтез сульфаниловой кислоты.

Мотивация темы: Арены и их функциональнозамещенные производные широко используются в промышленном органическом синтезе (получение красителей, полимерных материалов, взрывчатых веществ и т.д.). На их основе разработано производство ряда важнейших фармацевтических препаратов. Знание электронной структуры бензола, свойств характеристических групп, их химического потенциала необходимы для глубокого и успешного изучения соответствующих разделов фармацевтической химии, фармакологии и приобретения профессиональных навыков.

Цель: Сформировать знания особенностей строения ароматических соединений, умение прогнозировать химическое поведение аренов в соответствии со структурой молекулы и электронными эффектами заместителей.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Объяснять понятие ароматичности бензола, его линейных и конденсированных гомологов. 2. Объяснять механизм реакций электрофильного замещения аренов и ориентирующее, активирующее (дезактивирующее) влияние заместителей в реакциях S_E. 3. Проводить и интерпретировать характерные реакции бензоидных ароматических соединений. 4. Использовать знания методов и технических приемов в синтезе лекарственных препаратов. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Объяснять гибридное состояние атома углерода. 2. Интерпретировать природу σ- и π-связи. 3. Определять полярность и поляризуемость ковалентной связи. 4. Объяснять и графически изображать электронные эффекты заместителей.

Структура занятия:

- | | |
|---------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Организационная часть | 3 мин. |
| 2. Проверка исходного уровня знаний | 10 мин. |
| 3. Практическая часть: "Реакции электрофильного замещения в аренах" | |
| 3.1. Ароматичность бензола | 15 мин. |
| 3.2. Электрофильное замещение – основной тип реакций аренов | 15 мин. |
| 3.3. Решение задач | 15 мин. |
| 4. Лабораторная работа | 90 мин. |

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 5. Контроль конечного уровня усвоения темы | 15 мин. |
| 6. Анализ типичных ошибок студентов и подведение итогов достижения учебных целей | 17 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1	Номенклатура аренов	Напишите формулы и назовите по заместительному методу ИЮПАК следующие соединения: толуол, п-ксилол, м-ксилол, дифенил, нафталин, трифенилметан, α-изопропилнафталин, фенантрен.
2	Способы получения аренов	Перечислите известные способы получения ареновых углеводородов. Напишите схемы реакций получения бензола путем тримеризации ацетилена, дегидрирования соответствующих алканов и циклоалканов, декарбоксилированием бензойной кислоты; толуола, дифенилметана, трифенилметана по Фриделю-Крафтсу, получите эти же соединения по Вюрцу-Фиттигу.
3	Понятие ароматичности	Дайте определение понятию "ароматичность". Приведите и объясните электронное строение бензола. Объясните изменение ароматичности в ряду бензол-нафталин-антрацен, дайте общую характеристику изменения реакционной способности в данном ряду. Покажите диалектическую взаимосвязь между диеновыми и ареновыми углеводородами.
4	Механизм реакции электрофильного замещения S _E	Напишите и объясните в общем виде механизм реакции электрофильного замещения. Обоснуйте роль катализатора. Напишите схемы реакций алкилирования, ацилирования, нитрования, сульфирования, галогенирования бензола.
5	Ориентирующее действие заместителей в реакциях S _E	Обоснуйте направленность реакций S _E при наличии в кольце электронодоноров или электроноакцепторов. Приведите примеры активирующих и дезактивирующих заместителей. Объясните особенности реакции S _E нафталина, фенантрена, антрацена. Напишите схемы сульфирования, нитрования, галогенирования нафталина. Назовите продукты реакций.

6	Реакция окисления аренов	Напишите и объясните схемы следующих реакций: окисления бензола, пропилбензола, о-даметилбензола; окисления нафталина, фенантрена, антрацена.
7	Реакция восстановления аренов	Напишите схему каталитического гидрирования бензола, нафталина, антрацена, фенантрена. Назовите продукты исчерпывающего гидрирования.
8	Лабораторная работа	
8.1	Синтез сульфаниловой кислоты	Изучите литературу и объясните химизм реакции получения сульфаниловой кислоты. Рассмотрите технические приемы и технику безопасности при синтезе сульфаниловой кислоты. Дайте сравнительную оценку, укажите достоинства и недостатки метода запекания и сульфирования в жидкой фазе (избыток H_2SO_4). С помощью уравнения реакции в пересчете на анилин рассчитайте теоретический выход сульфаниловой кислоты.
8.2	Малый практикум: а) получение бензола из бензоата натрия (опыт 101) б) свойства бензола (опыт 102) в) окисление боковых цепей гомологов бензола (опыт 103)	

Литература для самоподготовки:

1. Органическая химия (Черных В.П., Земенковский Б.С., И.С. Гриценко. Кн. 2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - Х.: Основа, 1996 г., С. 88-133.
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии (Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – Х.: Вища шк., Изд-во при ХГУ, 1989 г., С. 116-124.
3. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.: Высшая школа, 1981 г., ч. II, С. 50-85.
4. Рево А.Я, Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии. М.: Высшая школа, 1980 г.
5. Конспект лекций.

Темы рефератов к занятию № 8:

1. Небензоидные ароматические соединения (синтез и некоторые свойства).
2. Практическая значимость небензоидных ароматических соединений.

Литература для рефератов:

1. Мочалин В.Б., Поршневу Ю.Н. Успехи химии азулена. Успехи химии. 1977, № 6, с. 1002-1040
2. Терней А. Современная органическая химия. -М.: Мир, 1981., т.1.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача № 1.

В синтезе многих лекарственных средств исходными продуктами является бензол и его производные. Какой тип реакций по направлению и механизму характерен для бензола? Опишите механизм этих реакций в общем виде.

Решение

Общий подход. Органические реакции можно классифицировать различным образом, например:

- по направлению, т.е. учитывая результат реакции (присоединение, замещение, элиминирование, перегруппировки);
- по механизму, т.е. необходимо принимать во внимание характер атакующей частицы (реагента): радикал, нуклеофильный или электрофильный агент.

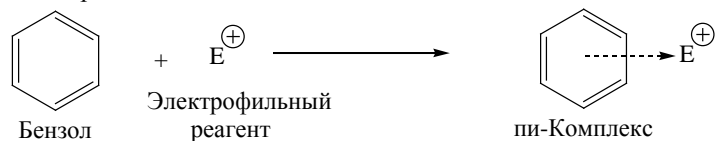
Направление и механизм реакции любого органического соединения определяется его электронным строением.

Этап 1. Бензол имеет плоский δ -скелет (все 6 атомов углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации) и **повышенную электронную плотность** над и под плоскостью кольца. В связи с этим он проявляет π -донорную активность и реагирует, прежде всего, **с электрофильными реагентами.**

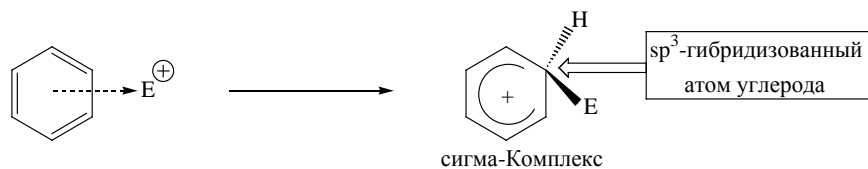
Прогнозируя направление реакции, нужно учитывать, что бензол является ароматическим соединением (энергия стабилизации 150,5 кДж/моль), поэтому в нем, прежде всего будет, происходить **замещение** атома водорода на электрофильную частицу с сохранением в конечном продукте ароматической системы.

Таким образом, для бензола характерными реакциями являются реакции электрофильного замещения (S_E). Важнейшие реакции этого вида – нитрование, сульфирование, галогенирование, алкилирование, ацилирование по Фриделю-Крафтсу. Электрофильное замещение начинается с образования комплекса, в котором электрофильная частица (E^+) связывается со всем π -электронным

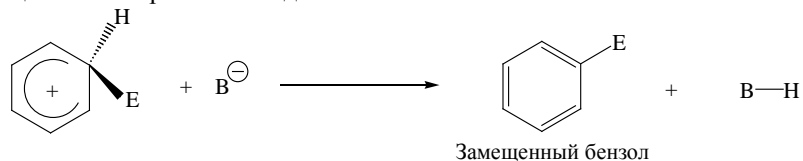
секстетом ароматического кольца.



Затем электрофильная частица "вырывает" два электрона из π -электронного облака бензольного кольца, за счет которых образует δ -связь с одним из атомов углерода кольца. Этот атом углерода переходит из состояния sp^2 - в состояние sp^3 -гибридизации. Оставшиеся 4 π -электрона делокализируются между пятью sp^2 -гибридизованными атомами углерода; в кольце возникает дефицит электронной плотности (положительный заряд). Таким образом, π -комплекс перегруппировывается в δ -комплекс, существование которого доказано спектроскопически с применением изотопов.



Стабилизация δ -комплекса происходит не путем присоединения нуклеофильной частицы, так как это привело бы к потере ароматичности, а путем выброса протона. При этом δ -комплекс переходит в энергетически выгодную ароматическую систему, а протон, соединяясь с нуклеофильной частицей – в нейтральное соединение.



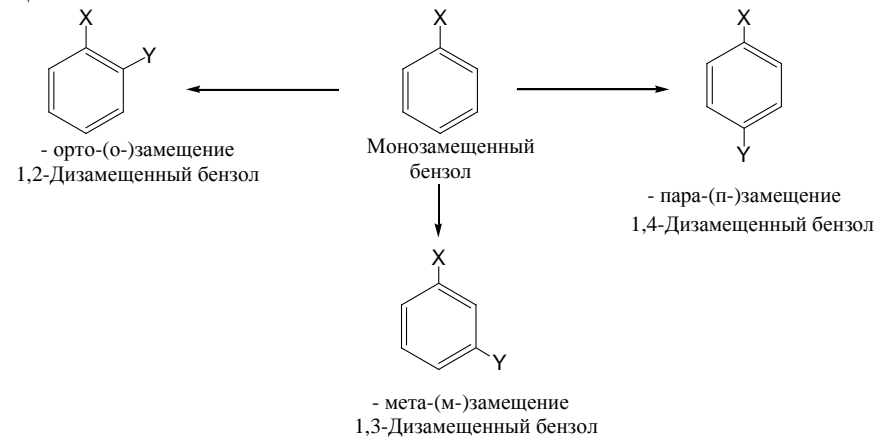
Заключение. Вследствие ароматичности бензола для него наиболее характерны реакции электрофильного замещения (S_E), протекающие через образование π - и δ -комплексов и приводящие к образованию стабильных ароматических соединений.

Задача №2

Промежуточным продуктом в синтезе лекарственных средств анестезина и новокаина является п-нитротолуол. Объясните, почему для получения этого соединения целесообразно использовать толуол, а не нитробензол?

Решение.

Общий подход. Введение в монозамещенное бензольное кольцо второго заместителя в общем случае должно привести к образованию трех продуктов замещения:



При последующем замещении уже имеющийся заместитель влияет на направление и скорость реакции электрофильного замещения (S_E).

В связи с тем, что заместители участвуют в распределении электронной плотности в молекуле, они оказывают влияние на реакционную способность бензольного ядра в реакциях электрофильного замещения.



Оценивая влияние заместителей необходимо учитывать электронное взаимодействие замещающей группы и ароматического кольца, которое выражается как суммарный результат индуктивного (J) и мезомерного (M) эффектов (см.табл.).

Как видно из таблицы, большинство заместителей I рода содержат лишь одинарные связи, а большинство заместителей II рода – кратные (двойные и тройные) связи.

Орто-, пара-ориентанты можно разделить на следующие группы по характеру электронных эффектов:

а) +J-эффект (Alk-, Ar-)

Смещают электронную плотность δ -связи в сторону ароматического ядра, **активируют** его в реакциях электрофильного замещения.

б) +M > -J (-OH, -NH₂, -OR)

Несут на ключевом атоме неподеленную электронную пару, вступающую в сопряжение с π -электронным облаком ароматической системы (+M-эффект). Мезомерный эффект превышает индуктивный. По сумме мезомерного и индуктивного эффектов эти заместители являются электронодонорами, **активируют** ароматическое кольцо, особенно в о- и п-положениях.

в) +M-эффект < -J-эффект (Hal)

Сопряжение углерод-галоген не так эффективно, как сопряжение углерод-азот или углерод-кислород, потому что происходит перекрывание электронов различных квантовых уровней (например, 2p-орбиталей атома углерода и 3p-орбиталей атома хлора). Индуктивный эффект галогенов превышает мезомерный эффект. Электронная плотность смещается в сторону заместителя, ароматическая система **дезактивируется** в реакциях электрофильного замещения.

Таблица

Влияние заместителей на последующее электрофильное замещение в ароматическом ядре.

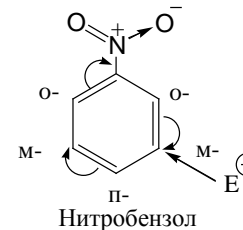
ОРТО-, ПАРА-ОРИЕНТАНТЫ заместители I рода		МЕТА-ОРИЕНТАНТЫ заместители II рода	
активирующие	электронные эффекты	дезактивирующие	электронные эффекты
-OH	+M > -I	-CN	-I, -M
-NH ₂ , NHR, NR ₂	+M > -I	-COOH	-I, -M
-OR	+M > -I	-COOR	-I, -M
-NH-C(O)-R	+M > -I	-COH	-I, -M
Alk	+I	-COR	-I, -M
Ar	+I	-NO ₂	-I, -M
дезактивирующие	электронные эффекты	-SO ₃ H	-I, -M
Hal	+M < -I	-N ⁺ R ₃	-I

Мета-ориентанты обладают отрицательным индуктивным и мезомерным эффектами, т.е. оттягивают электронную плотность от ароматического ядра по системе δ - и π -связей. Заместители II рода являются электроноакцепторами, **дезактивируют** все положения ароматического кольца в реакциях электрофильного замещения, причем, м-положение менее дезактивировано, чем о- и п-положения.

Ориентирующее влияние заместителей объясняется перераспределением электронной плотности в соединении, еще не вступившем в реакции (статический подход). Кроме того, необходимо учитывать, что самой медленной стадией реакции электрофильного замещения является образование δ -комплекса, стабильность которого определяет, в какое положение бензольного ядра (о-, п- или м-) вступает новый заместитель (динамический подход).

Этап 1. п-Нитротолуол содержит метильную (CH_3 -) и нитрогруппу (NO_2 -). В бензольное кольцо эти заместители могут быть введены путем реакций электрофильного замещения: алкилированием по Фриделю-Крафтсу и нитрованием.

Если взять в качестве исходного соединения нитробензол, то под влиянием электроноакцепторной нитрогруппы в молекуле будет происходить следующее перераспределение электронной плотности (статический подход): в орто- и пара-положениях – дефицит электронной плотности; и сравнительно большая электронная плотность в мета-положениях, что и способствует м-замещению.

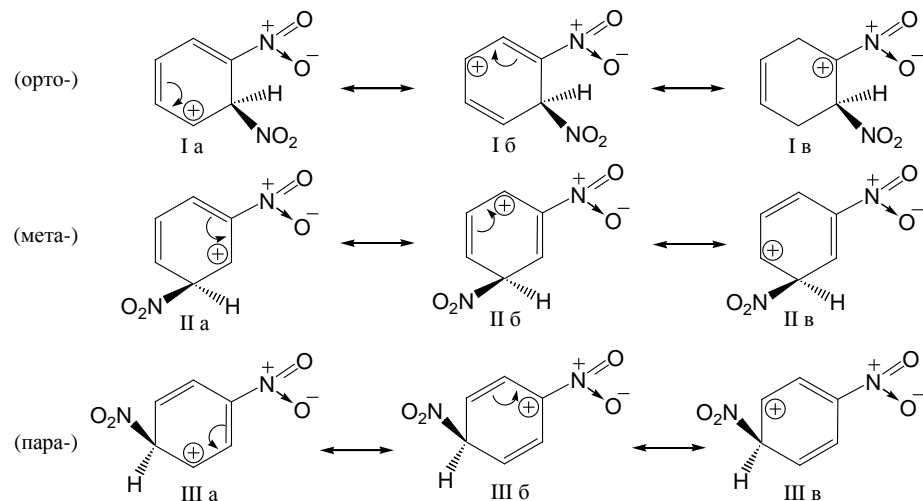


Ориентирующее влияние нитрогруппы с учетом стабильности образующегося δ -комплекса (динамический подход) можно изобразить, используя метод резонанса.

ОРИЕНТАЦИЯ ЗАМЕЩЕНИЯ

Относительное содержание орто-, мета-, и пара-изомеров, образующихся при реакции электрофильного замещения, зависит от природы уже имеющегося в ароматическом кольце заместителя. Направляющее действие определяется влиянием этого заместителя на энергетические уровни каждого из переходных состояний, соответствующих атакам орто-, мета- и пара-положений, а следовательно, скорости образования каждого из изомеров. Таким образом, ориентирующее влияние заместителя является по своей природе кинетическим. Поскольку переходное состояние обычно сильно не отличается по энергии от соответствующего неустойчивого промежуточного соединения или δ -

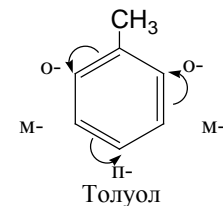
комплекса, можно предположить, что в структурном отношении они также сильно не отличаются. Исходя из этого, можно считать, что структурные особенности, способствующие стабилизации определенного δ -комплекса, должны стабилизировать также и соответствующее переходное состояние. Рассмотрим три возможности нитрования ароматического кольца в случае, когда оно содержит группу, обладающую способностью сильно оттягивать электроны, например NO_2 -группа, т.е. случай нитрования нитробензола.



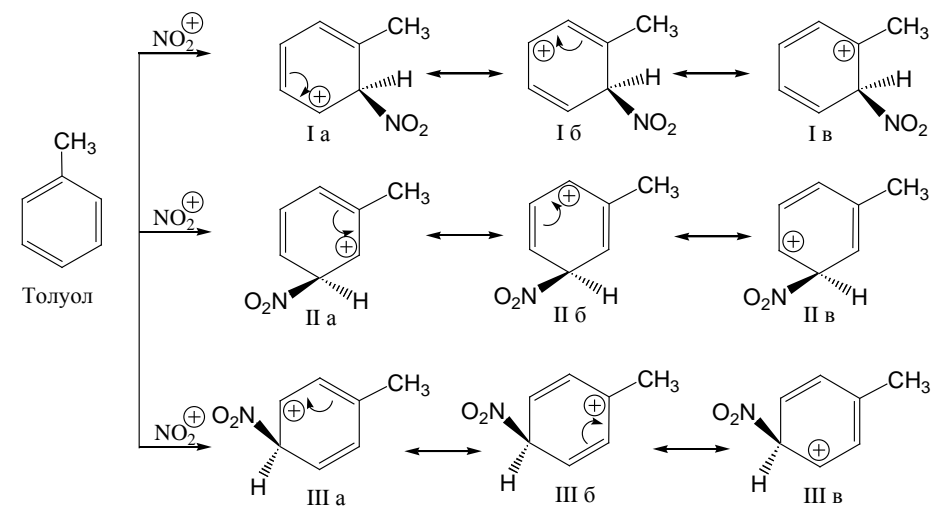
Все эти три альтернативных δ -комплекса могут быть стабилизированы за счет делокализации положительного заряда на ароматическом кольце. Очевидно, однако, что такая делокализация будет менее эффективна в случае замещения орто- и пара-положений по отношению к уже имеющейся NO_2 -группе, так как в каждом из этих двух случаев одна из структур (соответственно I в или III б) будет нести положительный заряд на атоме углерода, который уже связан с положительно заряженным атомом азота, что энергетически невыгодно. Для δ -комплекса, соответствующего мета-замещению (II а-в), это ограничение отсутствует и промежуточное соединение, возникающее при атаке мета-положения, должно быть более устойчивым (энергетический уровень соответственно более низким) по сравнению с промежуточными соединениями, возникающими при атаках орто- и пара-положений. Таким образом, скорость образования мета-изомера должна быть относительно самой высокой и его концентрация в реакционной смеси, следовательно, максимальной, что и наблюдается на опыте. Следует, однако, иметь при этом в виду, что все три δ -комплекса, возникавшие при нитровании нитробензола, стабилизированы несколько слабее, чем δ -комплекс, возникающий при нитровании самого

бензола, и атака даже мета-положения в молекуле нитробензола осуществляется при одних и тех же условиях труднее, чем любого из атомов углерода в незамещенном бензоле.

Этап 2. Получить п-нитротолуол можно путем нитрования толуола. Под влиянием +I-эффекта метильной группы в молекуле толуола происходит перераспределение электронной плотности: электронная плотность ароматического кольца повышена, особенно в орто- и пара-положениях, что приводит к образованию орто- и пара-замещенных.



Образующийся при нитровании толуола δ-комплекс можно изобразить в виде следующих резонансных структур:



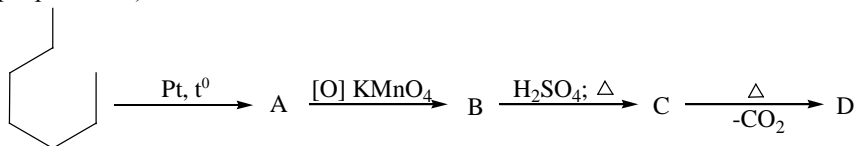
Метильная группа, обладая +I-эффектом, максимально стабилизирует положительный заряд образующегося δ-комплекса, когда этот заряд находится на атоме углерода, связанном с метильной группой. Такие резонансные структуры возможны при атаке орто- (структура I в) и пара-положений (структура III б). В связи с этим CH₃-группа является орто-, пара-ориентантом.

Следует подчеркнуть, что, смещая электронную плотность δ -связи к бензольному кольцу, метильная группа тем самым компенсирует возникающий положительный заряд δ -комплекса, а следовательно, ускоряет реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом. Так, толуол нитруется в орто- и пара-положения в 40 раз быстрее, чем бензол, при этом на долю о- и п-изомеров приходится 96% продуктов реакции.

Заключение. Для синтеза п-нитротолуола в качестве исходного продукта целесообразно использовать толуол, так как он содержит метильную группу, ориентирующую последующее замещение нитрогруппой в орто- и пара-положения и ускоряющую процесс нитрования.

Контрольные задачи:

- Приведите механизм реакции бромирования толуола и назовите полученные продукты:
 - в присутствии FeBr_3 .
 - под действием УФ-света.
- Подлинность салициламида (противоревматическое средство) доказывается реакцией с бромной водой по выпадению белого хлопьевидного осадка дибромпроизводного. Укажите наиболее вероятные положения для атаки электрофильным реагентом в салициламиде.
- Решите задачу на взаимопревращаемость соединений (расшифруйте схему превращений):



ЗАНЯТИЕ 8

Тема: Сравнение реакционной способности алифатических и ароматических углеводородов. I Коллоквиум: "Углеводороды". Продолжение синтеза.

Цель: Закрепить и творчески развить знания и умения прогнозировать способность основных групп углеводородов вступать в реакции гомолитического и гетеролитического взаимодействия.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. На основе электронного строения и типа химических связей углерода прогнозировать способность углеводородов вступать в реакции радикального или электрофильного замещения и электрофильного присоединения. 2. Объяснить ориентирующее действие заместителей в ароматических углеводородах (аренах) (активирующие, дезактивирующие заместители с совпадающей и несовпадающей ориентацией). 3. Творчески развивать знания и умения в решении ситуационных и проблемных задач, в выполнении синтезов продуктов (полупродуктов) лекарственных средств. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определять тип гибридизации и тип химической связи углерода, полярность и поляризуемость δ-,π-связей. 2. Сформулировать понятия: гомолитические и гетеролитические реакции, сопряжение, ароматичность. 3. Объяснять электронные эффекты заместителей. 4. Описывать механизмы реакций радикального или электрофильного замещения и электрофильного присоединения. 5. Определять понятие СН-кислотности.

Структура занятия:

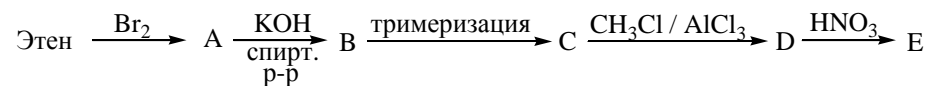
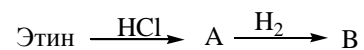
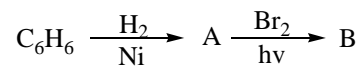
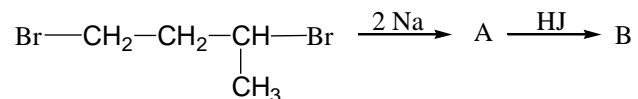
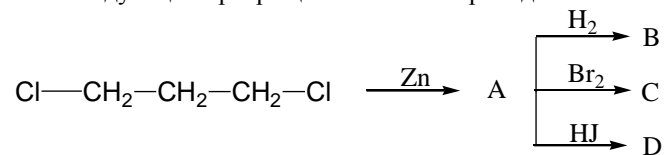
1. Организационная часть	2 мин.
2. Обсуждение рефератов	15 мин.
3. Решение проблемных и ситуационных задач	20 мин.
4. Моделирование молекул углеводородов по Бриггс-Стюарту	20 мин.
5. Анализ типичных ошибок студентов	10 мин.
6. Индивидуальная коррекция знаний студентов и решение ситуационных задач	30 мин.
7. Продолжение синтеза сульфаниловой кислоты	40 мин.
8. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию	3 мин.

Сводные вопросы к I коллоквиуму "Углеводороды"

1. Проведите классификацию органических реакций по направлению (присоединение, замещение, отщепление).
2. Определите типы реагентов (нуклеофильные, электрофильные, радикальные).
3. Приведите способы получения алканов и циклоалканов.
4. Обоснуйте способность алканов к реакциям радикального замещения (S_R). Дайте определение понятию "цепной процесс". Укажите на значение работ Н.Н. Семенова, посвященных радикальным реакциям. Опишите механизм реакций:
 - бромирования пропана;
 - хлорирования 2-метилпропана;
 - нитрования (реакция Коновалова) пропана, 2-метилпропана;
5. Опишите реакционную способность алициклов (присоединения, замещения) в зависимости от размера цикла. Теория напряжения Байера.
6. Приведите электронное строение циклопропана и укажите особенность его химического поведения.
7. Перечислите способы получения алкенов. Напишите уравнения соответствующих реакций.
8. Обоснуйте реакционную способность алкенов к реакциям электрофильного присоединения (A_E). Опишите механизмы реакций:
 - бромирования этена, циклопентена;
 - гидробромирования (гидрохлорирования) пропена, бутена-1;
 - гидратации бутена-1;Сформулируйте правило Марковникова и объясните его с позиции современных электронных представлений (статический и динамический факторы). Сравните реакционную способность в A_E -реакциях пропена с этеном.
9. Проведите качественные реакции на двойную связь.
10. Проведите классификацию диенов с кумулированными, сопряженными и изолированными двойными связями.
11. Напишите реакцию получения бутадиена-1,3 по способу Лебедева; схему его полимеризации; реакцию взаимодействия с бромом. По какому механизму протекает последняя реакция? Укажите особенности её протекания (1,2- и 1,4-типы присоединения).
12. Приведите фрагмент структурной формулы изопренового, хлоропренового каучуков и поясните стереорегулярность их строения.
13. Перечислите способы получения алкинов. Напишите уравнения соответствующих реакций.
14. Объясните появление $C\equiv N$ -кислотного центра у алкинов. Напишите схему реакции, доказывающей $C\equiv N$ -кислотность этина.

15. Напишите для этина схемы общих качественных реакций на кратную связь и специфическую качественную реакцию.
16. Объясните электронное строение бензола (сопряженные системы с замкнутой цепью, энергия стабилизации, условия ароматического состояния, правило Хюккеля). Сравните изменение ароматичности в ряду: бензол, нафталин, антрацен.
17. Перечислите способы получения аренов.
18. Обоснуйте способность аренов к реакции электрофильного замещения (S_E). Опишите механизмы реакций:
 - алкилирования по Фриделю-Крафтсу бензола, толуола, нафталина;
 - ацилирования по Фриделю-Крафтсу бензола, azulena;
 - бромирования бензойной кислоты, 2-метилнафталина;
 - хлорирования хлорбензола;
 - сульфирования анилина;
 - нитрования бензальдегида, фенола, нафталина, α -нафтола.
19. Проведите классификацию заместителей в соответствии с их электронными эффектами (орто-, мета-, пара-ориентанты). Объясните влияние заместителей: гидроксильной группы, карбонильной группы, хлора на направление и скорость S_E -реакций в бензольном кольце (статический и динамический факторы активизирующие и дезактивирующие заместители с совпадающей и несовпадающей ориентацией).
20. Сравните реакционную способность в S_E -реакциях бензойной кислоты, нитробензола, толуола, этилбензола, этилфенилкетона с бензолом.
21. Приведите реакции галогенирования (бромирования, хлорирования) толуола: а) в боковую цепь; б) в бензольное кольцо. Укажите условия протекания и механизм реакций.
22. С помощью каких качественных реакций можно различить:
 - бутан, бутен-1, бутин-1;
 - пропан, пропин;
 - бутин-1, бутин-2.
23. Охарактеризуйте отношение к окислению:
 - алканов, алкенов, алкинов, аренов;
 - бензола, нафталина, антрацена;
 - бензола и алкилбензолов.
24. Напишите формулы дифенила, дифенилметана, трифенилметана. Напишите трифенилметильные катион, анион, радикал. Укажите факторы, влияющие на стабилизацию органических ионов и радикалов.
25. Роль свободных радикалов в метаболизме живого организма и органическом синтезе.
26. Приведите структурные формулы циклопентадиениланиона, ферроцена, тропилий-катиона, azulena и объясните их ароматичность.

27. Используя знания реакционной способности углеводородов, осуществите следующие превращения по нижеприведенным схемам:



28. Укажите на значение углеводородов как исходных продуктов в синтезе лекарственных средств.

Лабораторная работа.

Изучите методы очистки твердых органических соединений и их идентификацию.

Определите практический выход сульфаниловой кислоты. Проведите перекристаллизацию и определите температуру плавления сульфаниловой кислоты.

ЗАНЯТИЕ №9

Тема: Галогенопроизводные углеводородов. Реакции нуклеофильного замещения (S_N) и элиминирования (E).

Мотивация темы: Галогенопроизводные углеводородов широко используются как исходные соединения в органическом синтезе и, в частности, в производстве лекарственных средств. Физиологическое действие алкилгалогенидов основано на их способности растворяться в жирах, вызывая физические и коллоидные изменения в липоидах нервной ткани и тем самым производят анестетический эффект (хлороформ, этилхлорид, фторэтан). Знание электронного строения и механизмов химических процессов позволяет определять оптимальные условия синтеза, прогнозировать стереохимическую направленность реакции в случае оптически активных субстратов, оценивать возможность метаболизма галогеносодержащих фармпрепаратов в живых организмах.

Цель: Сформировать знания и выработать умение прогнозировать реакционную способность галогенопроизводных углеводородов в конкурентных реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Объяснять химическую активность во взаимосвязи с типом гибридизации атома углерода в алкил-, алкенил- и арилгалогенидах.	1. Сформулировать понятие гибридизации углерода.
2. Описывать механизм реакций нуклеофильного замещения (S_N).	2. Объяснять электронные эффекты заместителей.
3. Объяснять механизм реакций элиминирования (E).	3. Объяснять полярность и поляризуемость ковалентных связей.
4. Проводить и интерпретировать характерные реакции галогенопроизводных углеводородов.	4. Определять типы химических реакций.
5. Творчески применять знания в решении ситуационных и проблемных задач, анализе фармпрепаратов.	

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний – 5 мин.
3. Практическая часть «Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования в ряду галогенопроизводных углеводов»
 - а) обучение алгоритмам: – 30 мин.
 - сравнение реакционной способности галогена в алкил-, алкенил- и арилгалогенидах;
 - описание механизма реакции S_N ;
 - описание механизма реакции E.
 - б) решение ситуационных и проблемных задач – 43 мин.
4. Контроль усвоения темы – 20 мин.
5. Лабораторная работа – 55 мин.
6. Контроль выполнения лабораторной работы – 15 мин.
7. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию – 10 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки.

	Учебное задание	Конкретизация задания
	Практическая часть.	
1.	Способы почучения галогенопроизводных алканов, алкенов, аренов.	Цапиайте уравнения реакций получения: галогенированием углеводов по реакции замещения из спиртов, альдегидов, кетонов.
2.	Сравнение реакционной способности галогена в алкил-, алкенил- и арилгалогенидах.	Напишите структурные формулы хлористого этила, хлористого бензила, винилхлорида. Определите электронные эффекты в молекулах и сравните в них химическую активность хлора.
3.	Реакции нуклеофильного замещения (S_N). Гидролиз, алкоголизм, аммонолиз. Получение нитрилов, нитропроизводных углеводов, реактив Гриньяра:	Напишите схемы перечисленных реакций для хлорэтана.
	а) механизм реакции биомолекулярного нуклеофильного замещения (S_{N2});	Опишите механизм реакций бромистого этила с KCN, бензилбромид с этилатом натрия, пропилхлорида с аммиаком, бромциклогексана с $AgNO_3$.

	б) механизм реакций мономолекулярного нуклеофильного замещения (S_{N1}). Стабилизация карбокатиона.	Опишите механизм реакции S_N третично бутилбромида с водным раствором КОН. Объясните стабильность карбокатиона.
4.	Реакции эдаминирования (E) (дегидрогалогенирование, дегалогенирование). Правило А.М.Зайцева.	Напишите механизм реакций E 2-бромобутана, 1-бromo-1-фенилэтана, хлороциклопентана.
5.	Конкурентные реакции элиминирования и нуклеофильного замещения как иллюстрация философской категории детерминантности.	Объясните зависимость реакций E и S_N от соотношения основности и нуклеофильности реагента.
6.	Значение галогенопроизводных углеводородов для фармации.	Объясните, какое применение в фармации хлороформа, этилхлорида, фторэтана.
	Лабораторная работа	Запишите в протокол тему, название опыта, уравнение реакции, рисунки.
1.	Получение хлористого этила (оп.11).	
2.	Получение хлороформа из хлорангидрита (оп.12).	
3.	Определение доброкачественности хлороформа (оп.13)	
4.	Получение йодоформа из этилового спирта (оп.14) .	
5.	Различие в свойствах галогена, стоящего в ароматическом ряде и в боковой цепи (оп.107)	

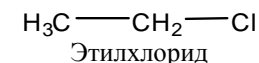
Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача №1.

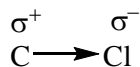
Галогенсодержащее вещество – этилхлорид применяется для ингаляционного наркоза, как общеуспокаивающее и легкое наркотическое средство. Какое соединение образуется при гидролизе этого вещества и по какому механизму протекает эта реакция?

РЕШЕНИЕ

Общий подход. Рассмотрим структурную формулу соединения:

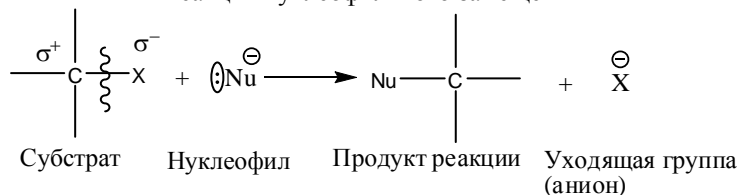


Этилхлорид как представитель галогенопроизводных углеводородов отличается от изученных ранее углеводородов наличием ковалентной связи углерод-галоген. Эта связь из-за различия электроотрицательности элементов сильно поляризована, что приводит к появлению электронодефицитного центра-атома углерода, несущего частичный положительный заряд (σ^+).



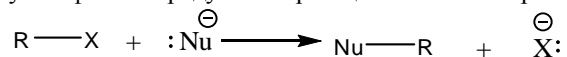
Такой атом является электрофильным и может подвергаться атаке нуклеофильным реагентом. Вследствие сильной поляризации связи в процессе реакции происходит ее гетеролитический разрыв и замещение галогена на нуклеофил:

Реакция нуклеофильного замещения



Образование новой связи C-Nu происходит за счет пары электронов нуклеофильного реагента. В качестве нуклеофилов могут выступать атомы или группа атомов, способные предоставить свободную пару электронов для связи с электрофильным атомом углерода. Такому условию удовлетворяет как анионы, так и нейтральные молекулы, имеющие неподелённую пару электронов у гетероатома (H₂O, ROH, NH₃, RNH₂ и др).

Типичные нуклеофилы и продукты их реакции с галогено-производными RX

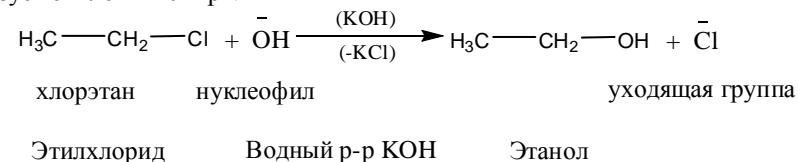


	Нуклеофилы	Источники нуклеофилов	Продукты реакции
	Анионы		
$\bar{\text{O}}\text{H}$	Гидроксид-ион	KOH(водный раствор)	ROH Спирты
$\bar{\text{S}}\text{H}$	Тиолят-ион		RSH Тиолы
$\bar{\text{S}}\text{R}$	Алкилтиолят-ион		RSR Тиоэфиры (сульфиды)
$\bar{\text{C}}\text{N}$	Цианид-ион	KCN, HCN	RCN Нитрилы
$\bar{\text{O}}\text{R}$	Алкоксид-ион	NaOH	ROR Простые эфиры
	Нейтральные молекулы		
$\text{H}_2\ddot{\text{O}}$	Вода	H ₂ O	ROH Спирты
$\ddot{\text{N}}\text{H}_3$	Аммиак	NH ₃	RNH ₂ Первичные амины
$\text{R}\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	Первичный амин	RNH ₃	R ₂ NH Вторичные амины
$\text{R}_2\ddot{\text{N}}\text{H}$	Вторичный амин	R ₂ NH ₃	R ₃ N Третичные амины
$\text{R}_3\ddot{\text{N}}$	Третичный амин	R ₃ N	R ₄ N ⁺ X ⁻ Четвертичные аммониевые соли

Как видно из таблицы, из галогеноалканов в результате реакции нуклеофильного замещения могут быть получены представители различных классов органических соединений.

Гидролиз галогеноалканов проводят кипячением с водой или водным раствором щелочи. Отрицательно заряженные ионы являются более сильными нуклеофилами, чем нейтральные молекулы. Поэтому скорость реакции гидролиза в цепочной среде в присутствии гидроксил ионов OH^- выше (особенно для первичных и вторичных алкилгалогенидов), чем при кипячении с водой.

Этап 1. Этилхлорид при взаимодействии с водным раствором щелочи образует этиловый спирт.



Реакция нуклеофильного замещения осуществляется только в том случае, если уходящий анион стабильнее вступающего.

Этап 2. При гидролизе этилхлорида образование связи с нуклеофилом и разрыв связи с уходящей группой происходит одновременно. Эту реакцию определяют как согласованный (синхронный) процесс, протекающий по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения.



В активированном комплексе (переходное состояние) правило октена не нарушается, так как электроны принадлежат углероду только частично (показано пунктиром). Скорость реакции прямо пропорциональна концентрации субстрата и нуклеофила.

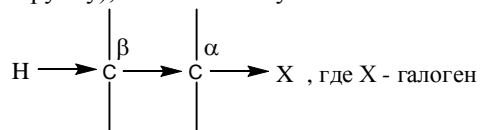
Заключение.

Гидролиз этилхлорида протекает по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения ($\text{S}_{\text{N}}2$) с образованием спирта этанола.

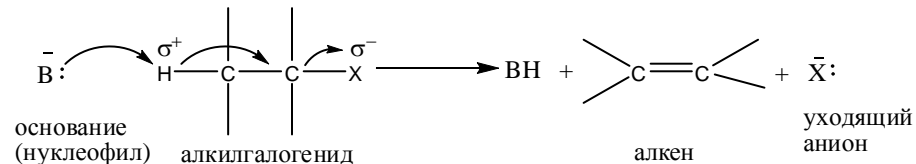
Задача № 2.

При дегидрогалогенировании 2-бромобутана в спиртовом растворе гидроксида калия образуется бутен-1 и бутен-2. Приведите уравнения реакций и механизм. Объясните, образование какого из алкенов предпочтительней?

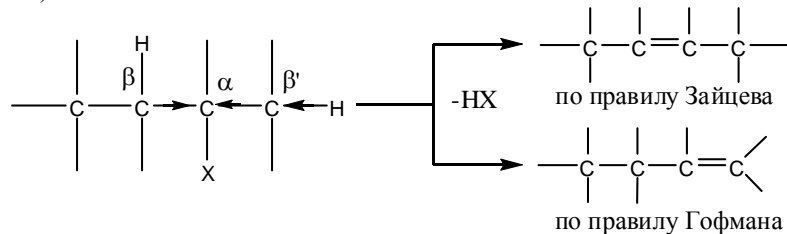
Общий подход. Реакция нуклеофильного замещения алкилгалогенидов конкурирует с реакциями элиминирования E (отщепления). Соответствующий подбор реагентов и условий реакции может привести к тому, что большее количество исходного соединения подвергнется элиминированию, чем замещению. Под влиянием атома галогена происходит поляризация σ -связей (затухающий I-эффект). Для обозначения атомов углеродного скелета алкилгалогенидов используют греческий алфавит. Атом, несущий галоген (типично уходящую группу), обозначают буквой.



У соседнего β -углеродного атома водород становится более подвижным (возникает CH -кислотный центр). Под действием основания (донора электронной пары), которое одновременно является и нуклеофилом наряду с вытеснением галогена может происходить элиминирование (отщепление) протона от β -углеродного атома с образованием алкена:



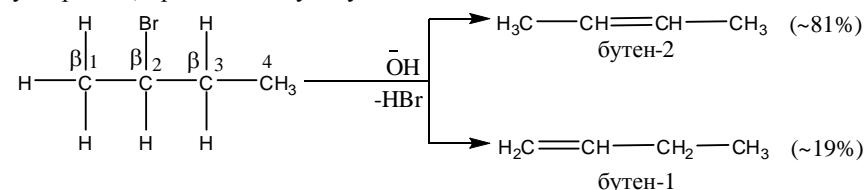
При наличии нескольких β -углеродных атомов, содержащих подвижный атом водорода, дегидрогалогенирование может осуществляться по двум направлениям: с образованием наиболее замещенного алкена, (правило Зайцева) или с образованием наименее замещенного алкена (правило Гофмана).



Одним из факторов, определявших направление реакции элиминирования,

являются основания, например, этоксид-ион $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ способствует дегидрогалогенированию по правилу Зайцева, а триалкиламин R_3N - по правилу Гофмана.

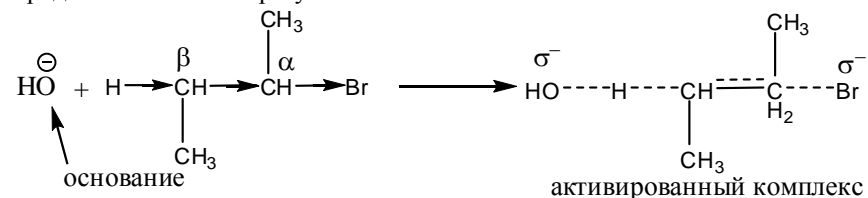
Этап 1. В молекуле 2-бромобутана имеется два различных типа β -СН-кислотных центров. При отщеплении протона, связанного с β_1 -углеродом, образуется бутен-1, в то время как отщепление протона, связанного с β_3 -углеродом, приводит к бутену-2.



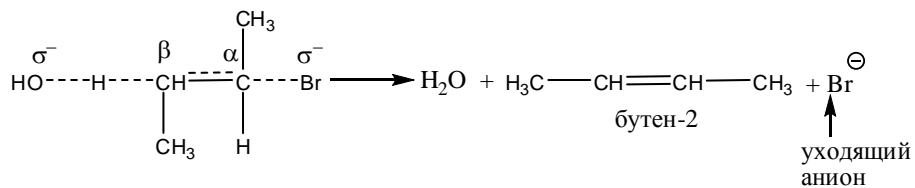
Дегидробромирование протекает в соответствии с правилом Зайцева, так как увеличение числа алкильных групп при двойной связи увеличивает стабильность этой связи.

Этап 2. Представленная реакция является бимолекулярной (согласованный или синхронный процесс образования и разрыва связей). Сокращенно механизм такой реакции обозначается E_2 (механизму $\text{S}_{\text{N}2}$, соответствует E_2 , механизму $\text{S}_{\text{N}1} - \text{E}_1$)

Механизм В реакции E_2 вторичнобутилбромида основание-гидроксид-ион атакует электронной парой, находящейся на кислороде, атом водорода в β -положении к уходящей группе (Br^-). Одновременно бром вытесняется вместе с парой электронов связи $\text{C}-\text{Br}$. В результате этого процесса между α и β -углеродными атомами образуется π -связь.



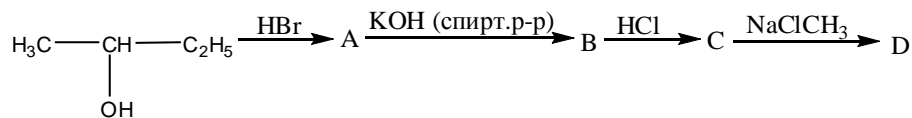
Активированный комплекс для этой реакции характеризуется наличием образовавшихся связей $\text{O}\cdots\text{H}$ и $\text{C}_\alpha\cdots\text{C}_\beta$ (π -связь) и частично распавшихся связей $\text{H}\cdots\text{C}_\beta$ и $\text{C}_\alpha\cdots\text{Br}$. Лимитирующим фактором реакции E_2 является скорость образования активированного комплекса. Связи, разрывающиеся в активированном комплексе реакций E_2 , должны быть в транс-положении по отношению друг к другу (стереоэлектронные требования).



Заключение. Дегидробромирование 2-бромобутана в спиртовом растворе гидроксида калия протекает в соответствии с правилом Зайцева с предпочтительным образованием бутен-2 по механизму E₂.

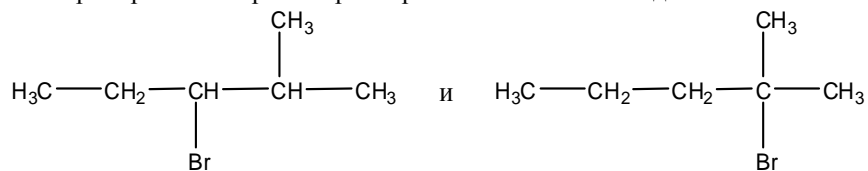
Задания для самоконтроля.

- Какие из названных галогенпроизводных углеводородов легко вступают в реакции S_N: 2-бромпропан, 2-бромобутен-1, бенилхлорид, толилхлорид?
- Определите, по механизму S_N1 или S_N2 будут протекать реакции 2-бромобутана и аллилбромид.
- Напишите продукт реакции элиминирования (E) вторичнопентилбромид.
- Дополните схему превращений:



Определите, по какому механизму протекают реакции на каждой стадии указанных превращений. Назовите исходное, промежуточные и конечное соединения.

- Приведите структурную формулу алкена, предпочтительно образующегося при обработке спиртовым раствором KOH алкилгалогенидов:



Назовите по системе IUPAC приведенные галогеноалканы и соответствующие им алкены.

Литература для самоподготовки:

- Б.Н. Степаненко, "Курс органической химии", М., 1981 г., ч.1, стр.144-159, т.11 стр.74-77.
- А.Я. Рево, В.В. Зеленкова. Малый практикум по органической химии. М., 1980г., оп. 11-14, 108.
Конспект лекций.

ЗАНЯТИЕ №10

Тема: Реакционная способность спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов. Малый практикум.

Мотивация темы: Представители классов спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов являются важными природными и синтетическими лекарственными средствами наркотического (низшие спирты), антисептического (тимол, карвалол, резорцин), противогистаминного (димедрол) действия. Функциональные группы перечисленных классов соединений содержатся в витаминах, алкалоидах, гормонах, незаменимых аминокислотах, сердечных гликозидах и других биологически важных соединениях. Спирты, фенолы, простые эфиры и их тиоаналоги широко используются в органическом синтезе. Знание взаимосвязи химического строения и свойств рассматриваемых классов дает возможность решать вопросы идентификации и совместимости фармпрепаратов, прогнозировать условия их синтеза, анализа и хранения.

Цель: Сформировать знание реакционной способности спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов, обуславливающих протекание многих химических реакций в живых организмах. Выработать умение прогнозировать химическое поведение органических соединений в связи с их химическим строением.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Давать диалектико-материалистическое объяснение изменений реакционной способности спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов во взаимосвязи с их химическим строением.	1. Сформулировать понятие электроотрицательности по Полингу.
2. Писать уравнения реакций окисления.	2. Определять электронные эффекты заместителей.
3. Проводить и интерпретировать качественные и характерные реакции.	3. Классифицировать химические реакции и описать их механизмы (S_R , S_E , S_N , A_E , E).
4. Применять знания в решении ситуационных и проблемных задач и анализе фармпрепаратов.	4. Сформулировать понятие радикал, нуклеофил, электрофил.
	5. Определять кислотность и основность по Бренстеду-Лоури и Льюису.

Структура занятия:

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Организационная часть | – 2 мин. |
| 2. Проверка исходного уровня знаний | – 5 мин. |
| 3. Практическая часть: «Реакционная способность соединений, содержащих гидроксильную и сульфогидрильную (меркапто-) группы, характерные для биологически важных веществ» | |
| 3.1. Обучение алгоритмам | – 25 мин. |
| 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач | – 25 мин. |
| 3.3. Функциональный анализ фармпрепаратов | – 15 мин. |
| 4. Коррекция занятия | – 3 мин. |
| 5. Лабораторная работа | – 64 мин. |
| 6. Контроль конечного уровня усвоения темы | – 15 мин. |
| 7. Анализ типичных ошибок студентов | – 5 мин. |
| 8. Оформление протоколов | – 15 мин. |
| 9. Подведение итогов достижения учебных целей | – 3 мин. |
| 10. Выдача задания дня самоподготовки | – 3 мин. |

Вопросы для самостоятельной подготовки:

	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Способы получения:	Получите:
	А) спиртов	бутанол-2 из соответствующего алкена; изобутиловый спирт гидролизом соответствующего алкилхлорида. Какие спирты образуются при восстановлении пропаналя и гидролизе изопропил-ацетата?
	Б) фенолов	Напишите схемы реакции получения фенола и β -нафтола из солей соответствующих сульфокислот, галогенопроизводных углеводов, солей арильдиазония. Назовите исходные соединения
	В) простых эфиров	Получите: метилфениловый эфир действием алкилхлорида на фенолят натрия; диизопропиловый эфир межмолекулярной дегидратацией спиртов. Назовите эфиры по системе IUPAC
2.	Влияние молекулярной водородной связи на физические свойства соединений.	Сформулируйте понятие молекулярной водородной связи и объясните её влияние на физические свойства этанола.

3.	Реакции окисления. Окислительные агенты.	Напишите реакции окисления пропанола-1, пропанола-2, гидрохинона, этантиола. Объясните устойчивость к окислению третичных спиртов.
4.	Реакции элиминирования (E).	Напишите уравнение реакции вторичного бутилового спирта с концентрированной H_2SO_4 при нагревании. Опишите её механизм (E). В чем замечается правило Зайцева?
5.	Реакции электрофильного замещения (S_E).	Напишите уравнения реакций нитрования, сульфирования, бромирования фенола. Назовите продукты реакции.
6.	Лабораторная работа. Малый практикум:	Запишите тему, уравнения реакций и рисунки в протокол.
	а) окисление и дегидрирование этилового спирта (опыт № 19);	
	б) образование этилата натрия (опыт №18);	Обратите внимание на правило работы с натрием.
	в) получение этилацетата (уксусноэтилового эфира) (опыт № 21);	
	г) реакция глицерина с гидроксидом меди (II) в щелочной среде (опыт №24)	
	д) определение доброкачественности диэтилового эфира (опыт №27);	Перечислите правила работы с легковоспламеняющимися жидкостями
	е) образование трибромофенола (опыт № 126);	Охарактеризуйте правила работы с ядовитыми веществами,
	ж) цветные реакции фенолов с хлоридом железа(III) (опыт № 130).	

Обучающие задачи и эталоны их решения

Обучающая задача.

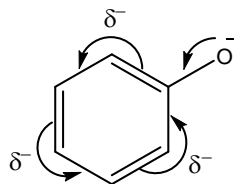
Сравните кислотно-основные свойства этанола и фенола и приведите соответствующие реакции.

Решение.

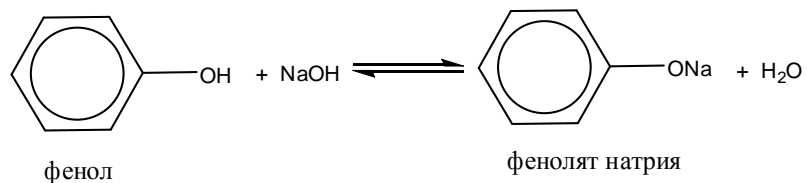
Общий подход. Сравнение кислотных и основных свойств соединений проводится путем сопоставления стабильности соответствующих анионов и катионов. Чем стабильнее анион и катион, тем выше соответственно кислотность и основность. Стабильность ионов в растворе определяется двумя факторами: 1) взаимным влиянием атомов и 2) степенью сольватации. Стабильность ионов рассматриваемых соединений зависит главным образом от электронных эффектов заместителей, а эффект сольватации меняет лишь степень различий и его можно не рассматривать.

Этап 1. Для качественного сравнения кислотности этанола и фенола сопоставим стабильность соответствующих им сопряженных оснований

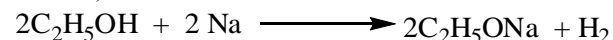
(анионов): этоксид-иона $C_2H_5O^-$ и феноксид-иона $C_6H_5O^-$. Поскольку кислотные центры обоих соединений одинаковые, стабильность их анионов определяется степенью делокализации отрицательного заряда под влиянием электронных эффектов радикалов: фенильный радикал, в отличие от этильного, делокализует отрицательный заряд не только индуктивным, но и мезомерным путем.



В результате в феноксид-ионе отрицательный заряд распределен по атомам углерода кольца в большей степени, чем в этоксид-ионе, что обуславливает и большую стабильность феноксид-иона. Следовательно, фенол - более сильная кислота, чем этанол. Экспериментальные данные подтверждают этот вывод: pK_a фенола 9,93. pK_a этанола 18,0, т.е. фенол как кислота на два порядка сильнее этанола. Повышенная кислотность фенола проявляется в реакции солеобразования с водными растворами щелочей:

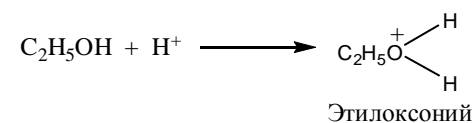


В то же время спирты как более слабые кислоты образуют соли (алкоголяты) с активными металлами:

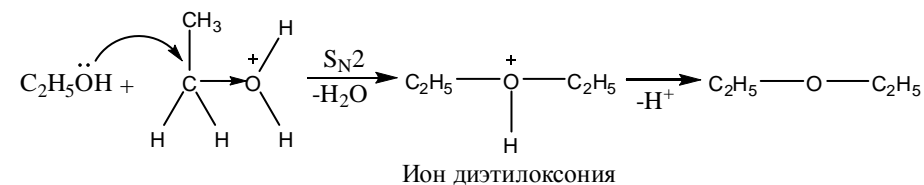


Этап 2. Основные свойства спиртов и фенолов связаны со способностью предоставлять для связи с протоном неподеленную электронную пару атома кислорода ОН-группы. Однако, доступность этой пары в разных соединениях неодинакова и зависит от электронных эффектов радикалов. Это и обуславливает различную основность. Так, в феноле неподеленная пара электронов атома кислорода включена в p, π -сопряжение с бензольным кольцом, что уменьшает её доступность для протона и, следовательно, снижает основность фенола. В то же время в этаноле благодаря +I-эффекту этильной группы электронная плотность на кислороде повышена и неподеленная пара легче образует ковалентную связь с протоном. Поэтому этанол и вообще спирты более сильные основания, чем фенолы. Оба класса соединений относятся к разряду слабых органических оснований (pK_{BH^+} этанола -2, pK_{BH^+} фенола ~ -7), их основные свойства нельзя измерить рН-метром, поэтому они могут координироваться только с сильными кислотами. Тем не менее данные о слабых основаниях необходимы для понимания различий в реакционной способности. Например, спирты взаимодействуют с галогеноводородными кислотами, а фенолы - нет.

С различием в основности связана и реакция межмолекулярной дегидратации, протекающая только в ряду спиртов. Эта реакция, позволяющая получать симметричные простые эфиры, возможна благодаря высоким основным свойствам спиртов и начинается с протонирования спирта сильной кислотой (катализатор):



Затем ион этилоксония подвергается нуклеофильной атаке молекулой спирта, в избытке которого проводится реакция:

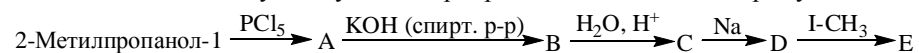


Третичные спирты дегидратируются по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму.

Заключение. Таким образом, фенол обладает более сильными кислотными свойствами, чем этанол, но уступает ему по основности. Обладая кислотными и основными свойствами, спирты и фенолы являются амфотерными соединениями, что проявляется в способности образовывать межмолекулярные водородные связи.

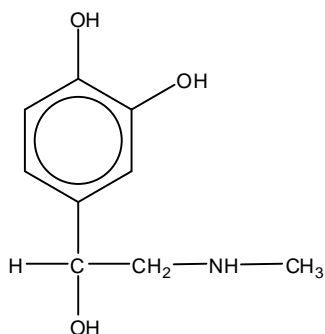
Задания для самоконтроля.

1. Объясните, по какому механизму протекает дегидратация изопропилового спирта при нагревании с небольшим количеством концентрированной серной кислоты.
2. Напишите схемы реакций окисления изобутилового и вторичного бутилового спиртов, этиленгликоля, фенола. Назовите продукты реакции.
3. Приведите качественные реакции на одноатомные и многоатомные спирты.
4. Заполните схему следующих превращений и назовите продукты:

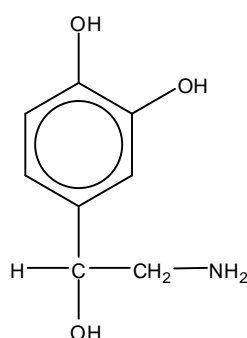


5. Проведите структурный и функциональный анализ фармпрепаратов:

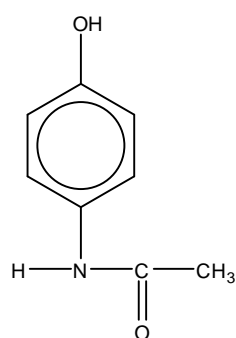
Адреналин



Норадренолин



Фенацетин



Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, М.: Высшая школа, 1981, ч. 1, с. 160-189, 433-436, ч. 2, с. 85-100.
 2. Конспект лекций
 3. Рево А.Я., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии, М.: Высшая школа, 1980.
- Дополнительная литература:*
1. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии, М., ч. 1, П, 1969-70.
 2. Дж.Роберте, М.Касерио. Основы органической химии, М., 1978, ч. 1, П
 3. А.Терней. Современная органическая химия, М., 1981, т. 1, 2.

ЗАНЯТИЕ №11

Тема: Оксопроизводные. Реакции нуклеофильного присоединения (A_N).
Малый практикум.

Мотивация темы: Высокая реакционная способность карбонилсодержащих соединений (альдегидов и кетонов) обусловила их разностороннее использование в органическом синтезе, в частности, в получении эффективных фармпрепаратов. Функциональные группы альдегидов и кетонов содержатся в многочисленных биологически активных соединениях растительного и животного происхождения (витамины, гормоны, кортикостероиды, сердечные гликозиды, сапонины и др.). Знание детерминантности химического строения и свойств альдегидов и кетонов является базисным в решении вопросов идентификации лекарственных средств, прогнозирования их совместимости и условий хранения.

Цель: Сформировать знания химических реакций оксосоединений, имеющих важное значение в биологических системах и широко используемых в синтезе и анализе лекарственных средств, и умения проводить характерные качественные и специфические реакции с отдельными представителями альдегидов и кетонов.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Объяснять изменение реакционной способности альдегидов и кетонов в зависимости от структурных и электронных факторов.	1. Давать определение понятиям основности и нуклеофильности.
2. Описать механизм реакций нуклеофильного присоединения к карбонилу (A_N).	2. Определять нуклеофильные реагенты.
3. Проводить и интерпретировать качественные характерные реакции на отдельные представители альдегидов и кетонов.	3. Объяснять электронные эффекты заместителей.
4. Применять знания в решении ситуационных и проблемных задач и функциональном анализе фармпрепаратов.	4. Объяснять факторы, обуславливающие стабильность карбкатиона и карбаниона.

Структура занятия:

1. Организационная часть – 3 мин.
2. Проверка исходного уровня знаний – 5 мин.
3. Практическая часть: "Биологически важные реакции карбонильных соединений"
 - 3.1. Обучение алгоритмам – 25 мин.
 - 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач и функциональный анализ фармпрепаратов – 25 мин.
4. Коррекция занятия – 5 мин.
5. Контроль конечного уровня усвоения темы – 20 мин.
6. Лабораторная работа – 65 мин.
7. Анализ типичных ошибок студентов – 15 мин.
8. Оформление протокола занятия – 15 мин.
9. Подведение итогов достижения учебных целей – 3 мин.
10. Выдача задания для самоподготовки – 3 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки.

	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Способы получения алифатических и ароматических альдегидов и кетонов.	Напишите уравнения следующих реакций получения альдегидов и кетонов: а) окисление изобутилового и вторичного бутилового спиртов; б) гидролиз бензилиденхлорида и этилиденхлорида; в) гидратация этина и пропина; г) получите по Фриделю-Крафтсу этилфенилкетон. Назовите оксосоединения по системе IUPAC
2.	Строение и химическая активность оксогруппы $>C=O$ в альдегидах и кетонах.	Дайте диалектико-материалистическое объяснение взаимосвязи электронного строения $C=O$ и влияния электронных эффектов радикалов с её химической активностью на примере: а) формальдегид, уксусный альдегид, ацетон; б) этаналь, хлорэтаналь.

3.	Реакции окисления.	Напишите уравнения реакций окисления метанала и этанала оксидом серебра в водном растворе аммиака (реакция "серебряного зеркала") и гидроксидом меди (II). Охарактеризуйте условия окисления бутанона. В чем сущность правила Попова?
4.	Реакции нуклеофильного присоединения (A_N) к оксогруппе (карбонилу).	Напишите уравнения реакций: а) уксусного альдегида и метилэтилкетона с алюмогидридом лития $LiAlH_4$ (восстановление); б) пропанала с этиловый и изопропиловым спиртом; в) получение бисульфитного производного бензальдегида.
5.	Реакция гидратации.	Напишите уравнения реакции формальдегида, бензальдегида, трихлоруксусного альдегида (хлораля). Какие из них дают устойчивые гидратные формы и почему?
6.	Механизм реакции нуклеофильного присоединения (A_N).	Напишите уравнения реакций ацетона и бензальдегида с синильной кислотой HCN в щелочной среде. Опишите механизм реакции A_N .
7.	Реакция альдольного присоединения (альдольной конденсации).	Напишите уравнения реакции альдольной конденсации для ацетальдегида и пропионового альдегида. Опишите механизм. Объясните, будут ли вступать в эту реакции триметилуксусный альдегид и бензальдегид.
8.	Реакция диспропорции (реакция Канницаро).	Напишите уравнения реакций для формальдегида и бензальдегида. Опишите механизм.
9.	Реакции с аминок компонентами как качественные реакции на карбонильную группу.	Напишите уравнения реакций уксусного и бензойного альдегидов с метиламином, аминокбензолом (анилином), гидроксил-амином, фенилгидразином, семикарбазидом. Напишите реакцию получения гексаметилентетрамина (уротропина). Какое он имеет медицинское значение и применение?

10.	Реакции галоформного расщепления.	Напишите иодоформную реакцию для ацетальдегида, ацетона. Объясните, какое из соединений даст иодоформную пробу: диэтилкетон и метилэтилкетон.
11.	Хиноны.	Напишите уравнения реакций, характеризующих бензохинон как α , β -непредельный циклический дикетон. Назовите по системе IUPAC продукты всех выше перечисленных реакций.
12.	Лабораторная работа.	Запишите в протокол тему, название опыта, уравнение реакции, рисунки.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Окисление формальдегида аммиачным раствором оксида серебра (реакция "серебряного зеркала") (опыт №28). 2. Окисление формальдегида гидроксидом меди (II) в щелочной среде (опыт №29). 3. Реакция дисмутации водных растворов формальдегида (реакция Канниццаро) (опыт №30). 4. Открытие ацетона посредством перевода его в йодоформ (опыт №35). 5. Цветная реакция ацетона с нитропруссидом натрия (опыт №36). 6. Образование 2,4-динитрофенилгидразона формальдегида. В пробирку поместите 5 капель раствора 2,4-динитрофенилгидразина. Добавьте 1-2 капли формалина до появления желтого осадка. 	

Обучающие задачи и эталоны их решения:

Какие продукты получаются при взаимодействии ацетальдегида с этиламино?

Решение:

Общий подход. Реакционная способность (карбонильная активность) альдегидов и кетонов зависит от электронных эффектов заместителей и стерических (пространственных) факторов.

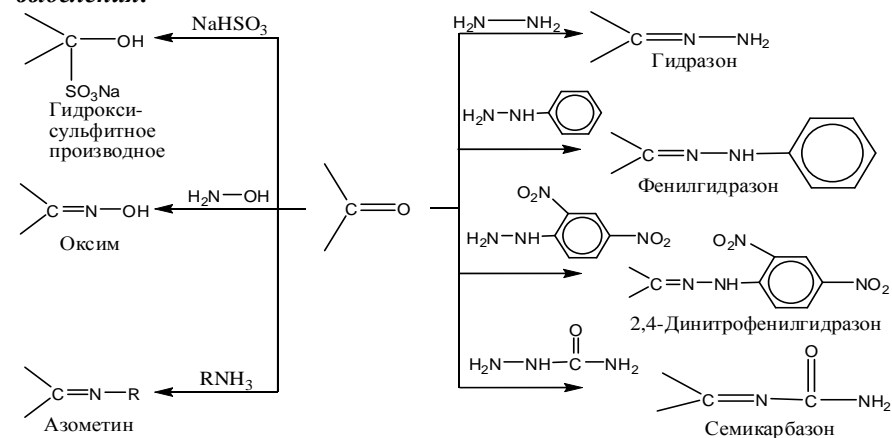
Легкость нуклеофильной атаки определяется величиной частичного положительного заряда δ^+ на карбонильном атоме углерода. Электронодонорные заместители, связанные с карбонильной группой, понижают δ^+ , и, следовательно, снижают её реакционную способность; электрооакцепторные заместители, увеличивая положительный заряд, повышают реакционную способность карбонильной группы.

Объемистые заместители затрудняют подход нуклеофила к карбонильному атому углерода, из-за чего снижают реакционную способность карбонильных

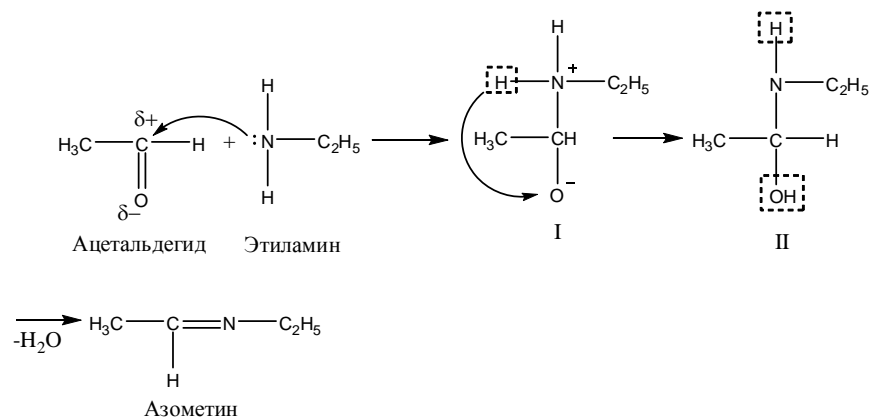
соединений в реакциях нуклеофильного присоединения (A_N).

При взаимодействии карбонильных соединений с аммиаком образуются неустойчивые незамещённые имины, содержащие группу $>C=NH$, при взаимодействии с соединениями типа H_2N-X – устойчивые замещённые имины, или основания Шиффа, содержащие группу $>C=N-X$. Реакция карбонильных соединений с гидросиламином приводит к образованию оксимов, содержащих группу $>C=N-OH$. Получение азотсодержащих производных используется для выделения альдегидов и кетонов из реакционных смесей, поскольку большинство из них является кристаллическими веществами с характерными температурами плавления.

Производные альдегидов и кетонов, используемые для анализа и выделения:



Этап 1. Взаимодействие этанала с этиламином является реакцией присоединения нуклеофильного реагента с неподелённой парой электронов у атома азота электрофильному (электронодефицитному) карбонильному атому углерода:



Атомы водорода, связанные с аммониевым атомом азота в биполярном ионе, имеют кислый характер и один из них мигрирует в виде протона к атому кислорода с наибольшей электронной плотностью с образованием соединения II.

В этом соединении атом углерода одновременно связан с двумя электроноакцепторными группами, что делает его неустойчивым. В соединении II у атома азота имеется "кислый" атом водорода, что создает возможность отщепления молекулы воды и тем самым повышения стабильности соединения.

Заключение. Образование азометина (основание Шиффа) из ацетальдегида и этиламина протекает как реакция присоединения-отщепления, т.е. происходит нуклеофильное присоединение к карбонильной группе амина с последующим отщеплением воды.

Задания для самоконтроля.

- Опишите механизм превращения уксусного альдегида в диметилацеталь. Объясните роль кислого катализатора и отношение ацеталя к гидролизу.
- Дополните схемы превращений и назовите все соединения:
 - $$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \xrightarrow[\text{спирт. р-р}]{\text{KOH}} \text{A} \xrightarrow{\text{HBr}} \text{B} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} (\text{H}^+)} \text{C} \xrightarrow{-\text{O}} \text{D} \xrightarrow{\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5} \text{E}$$

опишите механизм образования соединений A и B;
 - $$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2 \xrightarrow[\text{спирт. р-р}]{\text{изб. KOH}} \text{A} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} (\text{H}_2\text{SO}_4)} \text{B} \longrightarrow \text{C} \xrightarrow{\text{H}_2\text{N}-\text{OH}} \text{D}$$
 - $$\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow{\text{BrCH}_3} \text{A} \xrightarrow{\text{Cl}_2, \text{h}\nu} \text{B} \xrightarrow{\text{Cl}_2, \text{h}\nu} \text{C} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} (\text{OH}^-)} \text{D} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \text{E} \xrightarrow{\text{NaHSO}_3} \text{Г}$$
- Определите, функциональные группы каких классов органических соединений находятся в молекулах следующих веществ:

ЗАНЯТИЕ №12

Тема: Контрольная работа № 2: «Галогено-, гидрокси-, тио- и оксопроизводные углеводов».

Мотивация темы: Галогено-, гидрокси-, тио- и оксопроизводные углеводов оказывают своеобразное действие на регуляторные процессы живых организмов, затрагивающие все уровни метаболизма. К тому же они являются полупродуктами для синтеза различных биологически активных веществ и лекарственных средств. Среди производных данных классов найдено больше количество соединений, применяющихся в различных отраслях народного хозяйства (производстве пластмасс, ядохимикатов, гербицидов и т.д.).

Цели: Закрепить и обобщить знания о структуре и химическом поведении галогено-, окси-, оксо- и тиопроизводных углеводов, а также их производных, выполняющих важную роль в метаболизме биологических систем.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Прогнозировать на основе электронного строения и типа химических связей реакцию способность галогено-, гидрокси-, оксо- и тиопроизводных углеводов.	1. Определять электроотрицательность атомов во Полингу, графически изображать электронные эффекты заместителей.
2. Проводить и интерпретировать характерные и качественные реакции на изучаемые классы соединений.	2. Объяснить кислотность и основность как функцию структуры.
3. Проводить функциональный анализ фармпрепаратов.	3. Приводить классификацию реакций по механизму (A_N , S_N , S_E , E).
4. Решать химические задачи по взаимопревращению изучаемых классов соединений.	4. Уметь объяснять электронное строение окси-, оксо-, тиольных групп.

Структура занятия:

1. Организационная часть – 3 мин.
2. Решение проблемных задач – 40 мин.
3. Контрольная работа – 60 мин.
4. Моделирование представителей изучаемых классов соединений при помощи моделей Стюарта-Бриглеба – 20 мин.
5. Анализ типичных ошибок и коррекция знаний студентов – 20 мин.
6. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания для самоподготовки – 2 мин.

Сводные вопросы к контрольной работе №2

«Галогено-, гидрокси-, тио- и оксопроизводные углеводов».

I. Галогенопроизводные углеводов.

1. Изложите схему действия при конструировании радикало-функциональных и заместительных названий галогенопроизводных углеводов.
2. Перечислите способы получения алкил-, алкенил-, арилгалогенидов. Напишите схемы реакций.
3. Обмените механизм реакций S_{N1} и S_{N2} , E_1 и E_2 .
4. Выполните следующие указания:
 - получите винилхлорид и аллилхлорид. Объясните причины их различной реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения. Опишите механизм гидролиза аллилхлорида;
 - объясните, почему галогеналкилы легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения (S_N), а спирты только в присутствии кислотного катализатора. В чем заключается каталитическая роль кислоты?
 - получите хлоробензол, бензилхлорид и сравните подвижность галогена в ароматическом ядре и в боковой цепи. Опишите нуклеофильное замещение галогена в ядре (реакции присоединения-отщепления).
5. Объясните практическую значимость галогенопроизводных.

II. Спирты, фенолы и их тиоаналоги.

1. Приведете способы получения спиртов, фенолов и их тиоаналогов:
 - получите пентанол-2 из 1-бромопентана. Получите из соответствующего галогеноалкана пропанол-1, проведите его метилирование и опишите механизм данной реакции;
 - синтезируйте из этанола этиленгликоль. Как можно отличить конечный спирт от исходного?
 - получите из соответствующего непредельного углеводорода 2-метилпентанол-2 и проведите с ним следующие реакции:
 - а) с хлористым тиоилом;
 - б) с уксусной кислотой;
 - в) с H_2SO_4 при нагревании;
 - получите из уксусного альдегида этанол. Проведите его внутримолекулярное дегидратацию и опишите её механизм;
 - получите из толуола бензиловый спирт. Проведите реакцию бензилового спирта с HBr и опишите ее механизм;
 - синтезируйте из о-бензохинона 4-нитро-1,2-диметоксибензол;
 - синтезируйте из бензола п-нитрофенол, 2-нитро-1,4-диметоксибензол, 4-нитрорезорцин, флороглюцин;
 - синтезируйте из нафталина 1-нитро-2-метоксинафталин, 1-нитро-2-нафтол, 2-нафтилацетат;

- получите пропантиол и диэтилсульфид, проведите их мягкое и жесткое окисление;
- получите диметилсульфид и напишите его реакцию с этилйодидом;

III. Химические свойства спиртов, фенолов и их тиоаналогов:

- покажите на конкретных примерах, что такое водородная связь и как она влияет на физические свойства спиртов;
- сравните основные и нуклеофильные свойства фенола и этанола, приведите примеры реакций, подтверждавшие их различие;
- сравните кислотные свойства фенола, п-нитрофенола и этанола; приведите реакции, подтверждающие их различия в кислотности;
- сравните активность метанола, пропанола-2 и 2-метилпропанола-2 в реакции с металлическим натрием. Результат объясните;
- сравните кислотно-основные свойства спиртов и тиолов; напишите соответствующие реакции;
- сформулируйте правило Зайцева и объясните причину неустойчивости винилового спирта;
- приведите качественные реакции обнаружения фенолов;
- напишите реакции, позволявшие различить этантиол и диметилсульфид;
- с помощью каких реакций можно различить этанол и глицерин?
- напишите структурную формулу вещества состава $C_4H_{10}O$, если известно, что оно реагирует с металлическим натрием с выделением водорода при дегидратации образуется бутен-1, а при мягком окислении - альдегид состава C_4H_8O . Напишите схемы реакций;
- объясните, как гидроксил в феноле влияет на реакционную способность бензольного кольца, поведете примеры реакций;
- сравните отношения к окислителям тиолов и спиртов, напишите реакции окисления;
- приведите примере спиртов, фенолов и их тиоаналогов, имеющих важное значение для медицины.

IV. Простые эфиры.

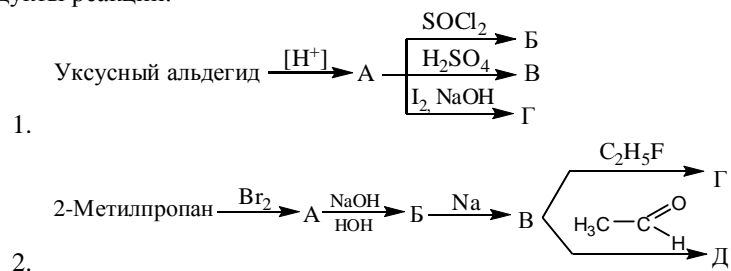
1. Приведите известные способы получения простых эфиров, укажите механизм реакций.
2. Химические свойства простых эфиров:
 - сравните основность диэтилового эфира, анизол, дифенилового эфира, диэтилсульфида и оцените их способность к расщеплению ионоводородной кислотой;
 - объясните, почему простая эфирная связь расщепляется сильными кислотами и устойчива к действию щелочей. Напишите реакции расщепления диэтилового эфира, фенола иодоводородной кислотой;
 - при расщеплении метил-трет-бутилового эфира иодоводородной кислотой образуется метиловый спирт и третбутилиодид. Объясните

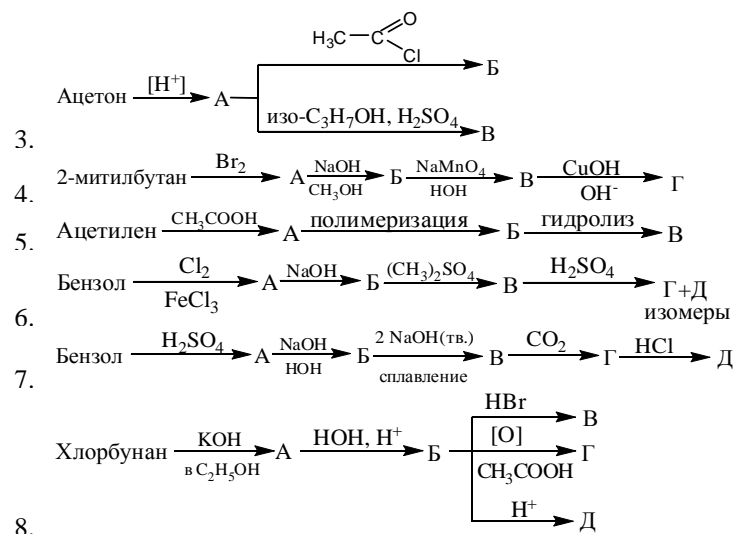
- результат реакции о точки зрения ее механизма;
- при расщеплении метилпропилового эфира иодоводородной кислотой образуется метилиодид и пропиловый спирт. Объясните результат реакции с точки зрения её механизма (S_N).

V. Оксипроизводные углеводородов.

- Приведите способы получения оксипроизводных углеводородов:
 - подучите из бензола ацетофенон, бензофенон;
 - синтезируйте из п-нитротолуола 2,4-динитробензальдегид. Напишите его реакции с гидросульфитом натрия, гидросиламином, анилином.
- Реакционная способность оксипроизводных углеводородов:
 - объясните повышенную подвижность атомов водорода при α -углеродном атоме в пропионовом альдегиде и напишите реакцию его альдольной конденсации;
 - напишите структурную формулу соединений состава $C_3H_6O_2$, если известно что оно даёт гидросульфитное производное, оксим и реакцию «серебряного зеркала»;
 - какие факторы влияют на реакционную способность альдегидов и кетонов в реакциях нуклеофильного присоединения (A_N)?
 - расположите в ряд по убыванию реакционной способности следующие соединения: бензальдегид, ацетон, уксусный альдегид;
 - напишите реакции, происходящие о формальдегидом при растворении в воде и при длительном хранении его в водных растворах. Получите из формальдегида уротропин;
 - опишите на примере бензальдегида механизм реакции Канницаро; альдольной конденсации, ацетализации на примере пропанала; получение гидразона, 2,4-динитрофенилгидразона, семикарбазона, основание Шиффа, гидросульфитного соединения, циангидрина, оксима бутанала. Назовите продукты реакций.

Осуществите следующие схемы химических превращений и назовите продукты реакций:





Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, М.: Высшая школа, 1981, ч.1, с. 144-158, 160-189, 433-436, 218-220, 221-231, 246-252, 265-273, 307-314, 365-396, ч.2, с. 74-77, 95-100, 114-117, 121-123.
2. Конспект лекций.

ЗАНЯТИЕ №13

Тема: Карбоновые кислоты и их функциональные производные. Реакции нуклеофильного замещения (S_N).

Мотивация темы: Высокая реакционная способность карбоновых кислот, их функциональных производных широко используется в органическом синтезе, промышленности лекарственных средств и фармацевтическом анализе. Карбоновые кислоты играют исключительно важную роль в обменных процессах растительных и животных организмов. Будучи промежуточными соединениями в ходе окисления углеводов, жиров, белков, они участвуют в биосинтезе аминокислот, стероидов, алкалоидов, сапонинов и т.п. К тому же, карбоновые кислоты известны как безвредные природные консерванты, защитные растительные вещества и составные компоненты многих эфирных масел, бальзамов, обладающие комплексом ценных биологических свойств.

Цель: Сформировать знания закономерностей и особенностей химического поведения карбоновых кислот и их функциональных производных во взаимосвязи с их строением.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Объяснять изменение порядка кислотности в гомологическом ряду карбоновых кислот на основе законов и категорий марксистско-ленинской философии.	1. Конструировать названия карбоновых кислот по системе IUPAC.
2. Давать прогностическую оценку кислотных свойств при определении химического потенциала органических соединений, решение химических задач лекарствоведения.	2. Прогнозировать взаимное влияние атомов в органических молекулах. Графически изображать электронные эффекты заместителей.
3. Проводить и интерпретировать характерные качественные реакции карбоновых кислот.	3. Определять типы органических кислот.
	4. Объяснять кислотность органических соединений как функций структуры.
	5. Проводить классификацию органических реакций по направлению и типам реагентов.

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Проверка исходного уровня знаний студентов – 10 мин.
3. Практическая часть: «Реакционная способность карбоновых кислот и их функциональных производных»
 - 3.1. Обучение алгоритму прогнозирования силы кислоты как функции структуры кислоты и её сопряженного основания – 10 мин.
 - 3.2. СН-кислотность диэтилового эфира малоновой кислоты. Использование диэтилмалоната в органическом синтезе – 10 мин.
 - 3.3. Решение проблемных задач – 20 мин.
4. Коррекция занятия – 3 мин.
5. Лабораторная работа. Оформление протоколов – 75 мин.
6. Контроль конечного уровня усвоения темы – 20 мин.
7. Функциональный анализ фармпрепаратов. Решение ситуационных задач – 15 мин.
8. Анализ типичных ошибок студентов – 10 мин.
9. Выдача задания для самоподготовки – 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки.

	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Способы получения карбоновых кислот.	Напишите уравнения реакций получения карбоновых кислот.
2.	Понятие кислотности. Изменение рКа кислот как иллюстрация диалектической связи «структура-химическое поведение».	Приведите электронное строение СООН-группы и карбоксилат-аниона. Покажите влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в радикале на изменение кислотности на примерах: $\text{НСООН} - \text{СН}_3\text{СООН}$; $\text{СН}_3\text{СООН} - \text{Сл}_3\text{С-СООН}$; $\text{СН}_3\text{СООН} - \text{НООС-СООН}$; $\text{СН}_3\text{СООН} - \text{С}_{17}\text{Н}_{35}\text{СООН}$; $\text{СН}_3\text{СООН} - \text{С}_6\text{Н}_5\text{-СООН}$. Объясните кислотность малонового эфира.
3.	Функциональный анализ –СООН-группы.	Напишите схемы получения: солей уксусной, стеариновой кислот; сложных эфиров, хлорангидридов, ангидридов уксусной, малоновой, бензойной, фталевой кислот; амидов пропионовой, бензойной кислот.

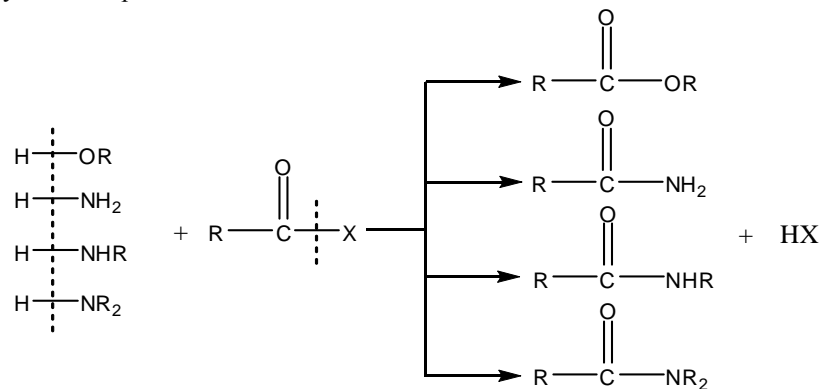
4.	Механизм реакции нуклеофильного замещения (S_N).	Опишите механизм реакции нуклеофильного замещения (S_N) у тригонального атома углерода на примере реакции этерификации этилового спирта и уксусной кислоты, кислотного гидролиза этилового эфира уксусной кислоты, бензамида.
5.	Реакция декарбоксилирования.	Напишите реакцию декарбоксилирования щавелевой, малоновой кислот.
6.	Реакция галогенирования кислот.	Определите I-, M-эффекты $COOH$ -группы. Напишите реакцию хлорирования пропионовой кислоты молекулярным хлором. Присоедините HCl по двойной связи пропеновой кислоты.
7.	Реакции электрофильного замещения.	Объясните дезактивирующее, мета-ориентирующее влияние карбоксигруппы в реакциях S_E бензойной кислоты. Напишите схемы реакций нитрования, сульфирования бензойной кислоты. Назовите продукты.
8.	Лабораторная работа. 1. Получение муравьиной кислоты из хлороформа и её открытие (опыт № 39). 2. Диссоциация уксусной кислоты (опыт № 42). 3. Открытие уксусной кислоты, получение комплексной железной соли и разложение её при кипячении. (опыт № 44). 4. Открытие щавелевой кислоты в виде кальциевой соли (опыт № 46). 5. Разложение щавелевой кислоты при нагревании (опыт № 47). 6. Получение фенолфталеина (опыт № 144).	Запишите в протокол тему, название опыта, уравнения реакций.

Обучающие задачи и эталон их решения.

Задача №1

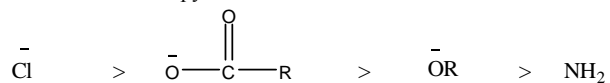
Напишите схему образования метилбензоата.

Общий подход. Синтез сложных эфиров и амидов считается процессом ацилирования, т.к. ацильные группы замещают водород в спиртах и аминах соответственно. В общем виде реакции ацилирования изображаются следующим образом:



Хлористые ацилы - это наиболее широко используемые ацилирующие агенты. Ангидриды карбоновых кислот также используются в реакциях ацилирования, но уступают хлорангидридам по ацилирующей активности. Относительная реакционная способность ацильных соединений (хлорангидридов, ангидридов, эфиров, амидов кислот) как ацилирующих агентов зависит от реакционной способности замещаемых групп в процессах нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода. На рисунке 1 показан обычный порядок изменения реакционной способности.

Замещаемые группы:



Субстраты:

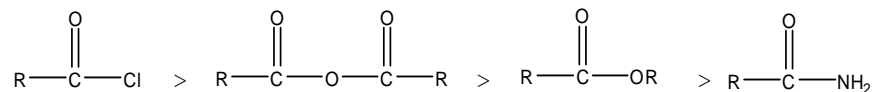
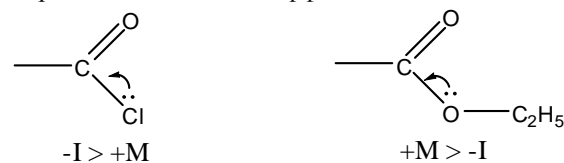


Рис 1. Реакционная способность замещаемых групп при нуклеофильном замещении у ненасыщенного атома углерода.

Реакция S_N осуществляется только в том случае, если уходящий анион стабильнее вступавшего.

Различие в ацилирующей активности хлорангидридов и сложных эфиров можно объяснить следующим образом:

1. Поляризация связи C-Cl больше, чем C-O, так как -I-эффект у атома хлора преобладает над +M- эффектом.



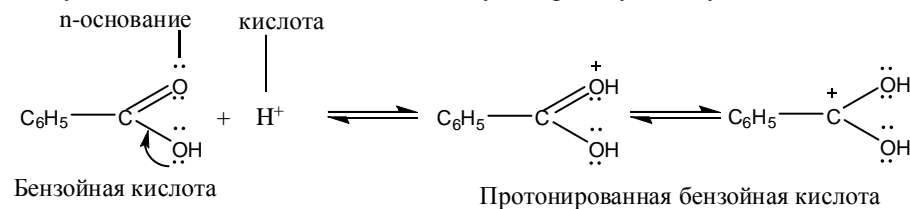
2. Стабильность уходящего хлорид-иона выше, чем стабильность этоксид-иона за счет большей поляризуемости - делокализации заряда атома хлора.



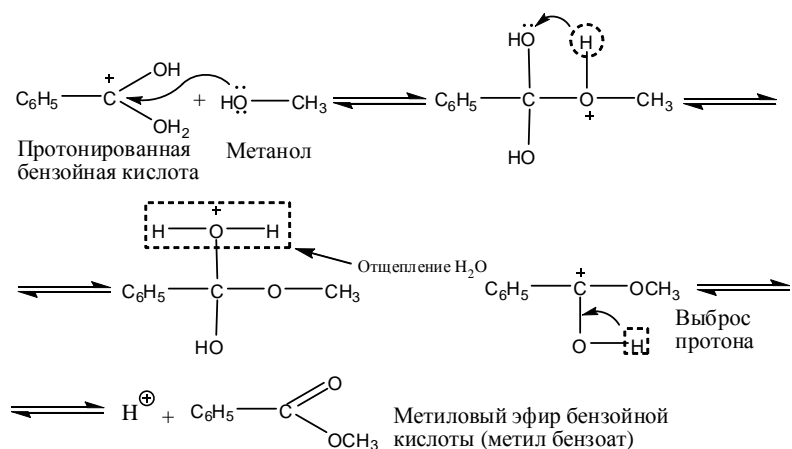
Реакция этерификации (взаимодействие карбоновой кислоты со спиртом) является частным случаем реакции ацилирования и протекает по механизму нуклеофильного замещения (S_{N}). Эта реакция проводится в присутствии кислотного катализатора (серная, хлороводородная кислоты).

Этап 1. Этерификация осуществляется только в присутствии каталитических количеств минеральных кислот, повышающих электрофильность карбонильного углерода (ацидирующую активность карбоновой кислоты).

Катализатор (протон) присоединяется по $\text{>C}^{\delta+}=\overset{\delta-}{\text{O}}$ к карбонильному атому кислорода, в результате чего частичный $\delta+$ заряд на атоме углерода переходит в полную $+$, что облегчает в дальнейшей нуклеофильную атаку.



Этап 2. Протонированная бензойная кислота взаимодействует с метанолом, обладающим нуклеофильными свойствами за счет неподелённой пары электронов атома кислорода.



Заключение. В результате приведенных выше превращений OH^- в карбоксильной группе бензойной кислоты замещается на метоксид-ион, т.е. происходит нуклеофильное замещение с образованием метилбензоата.

Задача для самостоятельного решения.

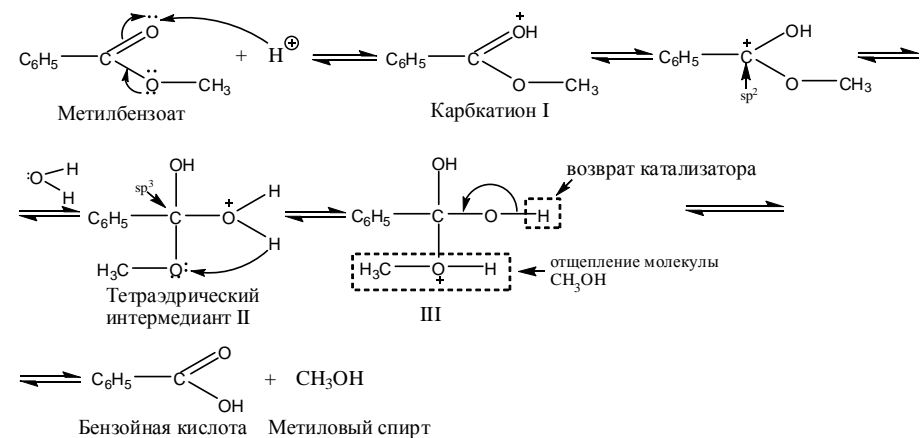
1. Напишите уравнение реакции получения этилового эфира бутановой кислоты, используя хлорангидрид, ангидрид. Какой из ацилирующих агентов наиболее активен и почему?

Задача №2

Гидролиз сложных эфиров и амидов широко используется в фармацевтическом анализе. Сравните реакционную способность метилбензоата и бензамида в реакции гидролиза.

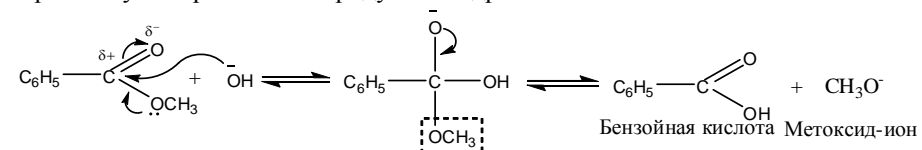
Общий подход. Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот (в том числе сложных эфиров и амидов) осуществляется по механизму нуклеофильного замещения, включая стадии присоединения-отщепления. Гидролитическое расщепление водой протекает в условиях катализа кислотами или щелочами.

Этап 1. Реакция гидролиза идет с образованием промежуточного тетраэдрического интермедиата. Роль кислотного катализатора заключается в присоединении протона H^+ к карбонильному кислороду, что приводит к образованию активного карбокатиона I. При взаимодействии последнего с молекулой воды образуется тетраэдрический интермедиат II, в котором атом углерода переходит из sp^2 - и sp^3 -гибридизованное состояние:

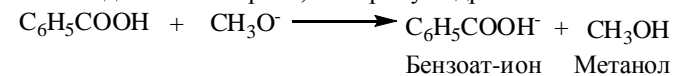


Миграция протона приводит к соединению III, диполь-дипольное взаимодействие в котором провоцирует выброс молекулы спирта и окончательной стабилизации продуктов реакции. Гидролиз сложных эфиров в кислой среде - процесс обратимый.

Этап 2. Омыление сложных эфиров - это гидролиз, катализируемый основаниями (гидроксид калия или натрия). В водно-щелочном растворе гидролиз является необратимым процессом. Присутствие ЭА-заместителей как в ацильной, так и алкокси-группах сложного эфира, ускоряет гидролиз. ЭА-заместители стабилизируют отрицательно заряженный тетраэдрический интермедиат I. К тому же, присутствие ЭА-заместителей в алкокси-группе приводит к снижению энергии уходящего алкоксид-аниона, что благоприятствует образованию продуктов гидролиза.

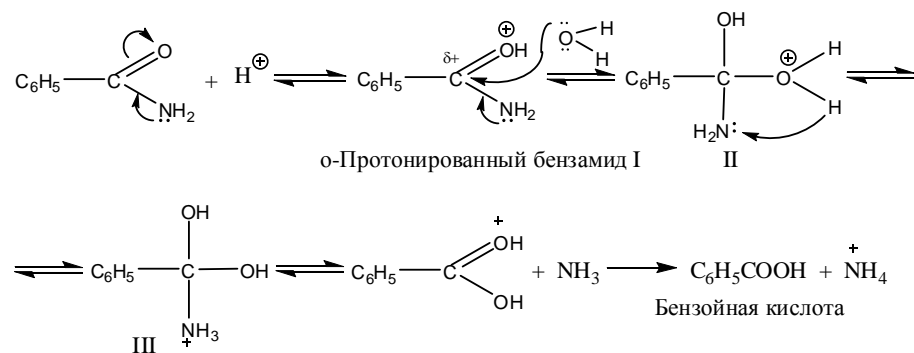


Заключительная стадия этой реакции - перенос протона от бензойной кислоты к метоксид-иону. Реакция необратима, так как карбоксилат-ион более слабое основание (более стабильный анион), чем алкоксид-ион, вследствие чего равновесие сдвигается вправо, в сторону гидролиза.

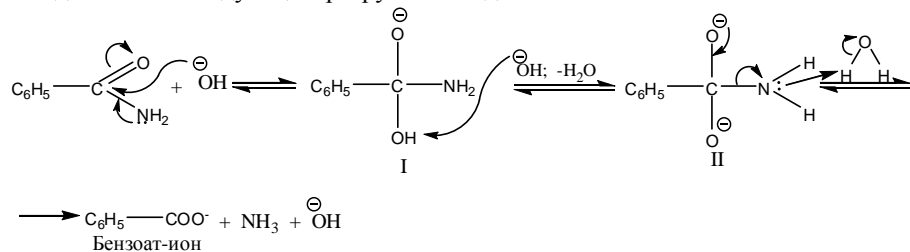


Этап 3. Гидролиз амидов, как и сложных эфиров, может протекать в присутствии кислот и оснований. Кислотно катализируемый гидролиз амидов включает атаку протонированного амида I молекулой воды. Образующийся

тетраэдрический интермедиат II стабилизируется переносом протона на II-атом. В результате образуется аммонийный катион III, в котором имеется хорошая уходящая группа - молекула аммиака. Отщепление аммиака приводит к бензойной кислоте.



Этап 4. Гидролиз амидов в присутствии основания начинается нуклеофильной атакой гидроксид-ионом карбонильного атома углерода. Тетраэдрический интермедиат I переходит в дианион II под влиянием второго гидроксид-иона с последующим разрушением до бензоат-иона и аммиака.



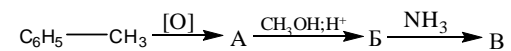
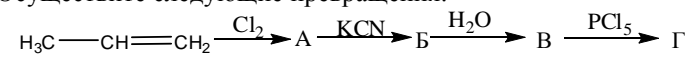
Этап 5. Амиды кислот гидролизуются труднее соответствующих сложных эфиров, так как амид-ион (NH₂) является плохой уходящей группой даже по сравнению с алкоксид-ионом (RO⁻).

Заключение. Гидролиз метилбензоата и бензамида может протекать в присутствии кислоты или основания. В обоих случаях реакция осуществляется по механизму нуклеофильного замещения (S_N) с регенерацией бензойной кислоты.

Задачи для самостоятельного решения.

1. Напишите уравнение реакции омыления этилпропионата, катализируемую основанием. Опишите механизм реакции.
2. Напишите схему гидролиза пропанамида в кислой среде. Опишите механизм реакции.

3. Осуществите следующие превращения:



Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, М.: Высшая школа, 1981, ч. 1, с. 217-220, 222-234, 237-253, 260-270. ч. 2, с. 114-117, 121-125.
2. Конспект лекций.
3. Рево А.Я., Эленкова В.В. Малый практикум по органической химии, М.: Высшая школа, 1980.

ЗАНЯТИЕ №14

Тема: Гетерофункциональные кислоты (галогено-, гидрокси-, amino- и оксокислоты). II коллоквиум "Кислоты".

Мотивация темы: Гетерофункциональные кислоты (окси-, оксо-, аминокислоты) играют важную роль в протекании естественных биохимических процессов живых организмов, осуществляют энергетические, структурные и пластические функции клетки. Галогенокислоты во многих случаях оказывают ингибирующее действие на работу клеточных ферментов (ингибиторы β -окисления жирных кислот)

Многие из соединений указанного класса являются лекарственными препаратами. К тому же, гетерофункциональные кислоты являются полупродуктами в синтезе лекарственных препаратов.

Цель: Сформировать знания о химическом поведении галогено-, amino- и оксокислот с учетом взаимного влияния функциональных групп и умение осуществлять взаимный переход изучаемых классов как основы их метаболических превращений и синтеза лекарственных препаратов.

Конкретные цели:	Исходный уровень знаний:
Уметь:	
1. Проводить и интерпретировать характерные и качественные реакции гетерофункциональных кислот.	1. Объяснять реакционную способность галогенопроизводных углеводородов, спиртов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот.
2. Решать задачи по взаимному превращению гетерофункциональных кислот.	2. Объяснять кислотность, основность органических соединений как функцию их структуры.
3. Характеризовать значение превращений гетерофункциональных кислот в биологических системах.	3. Объяснять механизм реакций A_N, S_N

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Проверка исходного уровня знаний – 10 мин.
3. Практическая часть "Гетерофункциональные кислоты" (галогено-, гидрокси-, amino- и оксокислоты). – 50 мин.
 - 3.1 Таутомерия оксокислот, синтетические возможности ацетоуксусного эфира.
 - 3.2 Специфические свойства оксо- и аминокислот.
 - 3.3 Решения проблемных задач.
4. Контрольная работа – 45 мин.
5. Лабораторная работа – 40 мин.
6. Оформление и защита протоколов – 10 мин.
7. Анализ типичных ошибок студентов – 20 мин.
8. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания для самоподготовки. – 3 мин.

Вопросы для самоподготовки:

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
I. Гомофункциональные карбоновые кислоты и их функциональные производные.		
1.	Номенклатура карбоновых кислот.	Напишите формулы и назовите по международной номенклатуре: уксусную, пропионовую, масляную, валериановую, щавелевую, бензойную, фталевые кислоты.
2.	Способы получения карбоновых кислот.	Напишите уравнения реакций получения карбоновых кислот (из нитрилов, путём окисления углеводородов, окисления оксо- и гидроксипроизводных, из тригалогенопроизводных углеводородов).
3.	Понятие о кислотности. Изменение рКа кислот как иллюстрация связи "структура – химическое поведение".	Приведите электронное строение – COOH группы и карбоксилат-аниона. Объясните влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в радикале на изменение кислотности в ряду кислот: HCOOH, CH ₃ COOH, Cl ₃ C-COOH, HOOC-COOH, Cl ₂ CHCOOH, ClCH ₂ COOH, CH ₃ CH ₂ COOH.
4.	Реакционная способность карбоновых кислот.	Опишите механизм реакции нуклеофильного замещения (S _N) у тригонального атома углерода на примере этерификации этилового спирта уксусной кислотой, кислотного гидролиза этилового эфира уксусной кислоты, бензамида. Напишите реакцию декарбосилирования щавелевой, малоновой кислоты. Определите I-, M- эффекты COOH- группы, напишите реакции хлорирования пропионовой кислоты молекулярным хлором. Присоедините HCl по двойной связи

		<p>пропеновой кислоты.</p> <p>Объясните дезактивирующее (мета-ориентирующее) влияние карбоксигруппы в реакциях (S_E) бензойной кислоты.</p> <p>Напишите схемы реакций нитрования, сульфирования бензойной кислоты. Назовите продукты.</p>
	II. Гетерофункциональные карбоновые кислоты алифатического ряда.	
1.	Номенклатура гетерофункциональных кислот.	<p>Напишите формулы следующих гетерофункциональных кислот и назовите их по международной номенклатуре: молочная, пировиноградная, ацетоуксусная, ϵ-аминокапроновая, β-аминомасляная, дихлоруксусная, α-, β- и γ-аминовалериановая, гликолевая кислоты.</p>
2.	Способы получения галогено-, гидроксид-, оксо- и аминокислот.	<p>Напишите схемы получения хлоруксусной гликолевой, пировиноградной, молочной, аминоксусной, α-, β- и γ-аминовалериановой кислот.</p>
3.	Химические свойства гетерофункциональных кислот.	<p>Приведите характерные реакции на карбонильную, карбоксильную, гидроксильную группы. Какие продукты образуются при нагревании лимонной и молочной кислот с концентрированной серной кислотой?</p> <p>Напишите реакции взаимодействия β-гидроксипропионовой, α-аминоуксусной, β-гидроксимасляной, β-гидроксивалериановой, γ-аминомасляной, винной кислот с NaOH, C_2H_5OH, CH_3COCl. Напишите реакции пировиноградной, α-кетоглутаровой, β-кетомасляной (ацетоуксусной), β-кетоянтарной (щавелевоуксусной) кислот с HCN, $NaHSO_3$.</p>

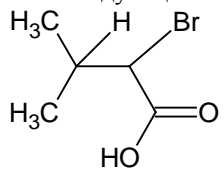
4.	Специфические свойства гетерофункциональных кислот.	Напишите схему реакций, протекающих при нагревании (ангидризации) α -, β - и γ -окси и аминокислот. Объясните образование внутренних солей аминокислот.
5.	Таутомерия ацетоуксусного эфира.	Объясните явление кето-енольной таутомерии ацетоуксусного эфира. Докажите химическим путём существование таутомерных форм ацетоуксусного эфира.
6.	Синтезы на основе ацетоуксусного эфира.	Напишите схемы кислотного и кетонного расщепления ацетоуксусного эфира. С помощью ацетоуксусного эфира получите масляную, валериановую кислоты, ацетон и метилизобутилкетон.
7.	Прикладная значимость гетерофункциональных кислот.	Приведите примеры гетерофункциональных кислот, имеющих значение в народном хозяйстве и медицине. Объясните роль данных производных в биохимических процессах.
8.	Лабораторная работа: а) доказательство строения молочной кислоты (оп. 1); б) доказательство строения виннокаменной кислоты (оп. 2); в) доказательство строения ацетоуксусного эфира (оп. 3);	Запишите в журнал протоколов тему, ознакомьтесь с методикой выполнения опытов. Напишите схемы уравнения реакций.

Литература:

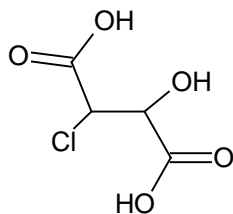
1. Органическая химия (Черных В.П., Земенковский Б.С., И.С. Гриценко. Кн. 2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - Х.: Основа, 1996 г., с. 417-445.
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии (Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – Х.: Выща шк.,Изд-во при ХГУ, 1989 г., с. 212 – 213.
3. Конспект лекций.

Задачи для самоконтроля:

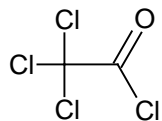
1. Напишите специфические реакции, протекающие при нагревании с α -, β - и γ -гидрокси- и аминопентановыми кислотами.
2. Напишите реакцию гидролиза в кислой среде лактона γ -гидроксибутановой (γ -гидроксимасляной) кислоты.
3. С помощью проекционных формул Фишера напишите D-яблочную, L-аминомасляную кислоты.
4. Напишите структурные формулы следующих кислот:
 - а. 3-бром-3-метилпропановой;
 - б. α, α' – дибром'янтарной;
 - в. 2,5 – диаминогептановой;
 - г. 4-гидрокси-бутен-2-овой;
 - д. о-аминобензойной;
 - е. п-ацетаминобензойной;
5. Назовите следующие соединения:



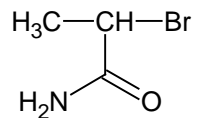
а.



б.



в.

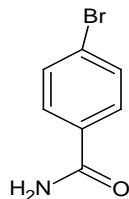


г.

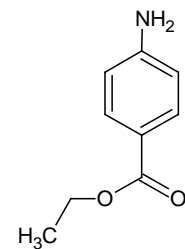
д. $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$

е. $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$

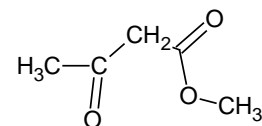
ж. $\text{H}_2\text{NOCCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CONH}_2$



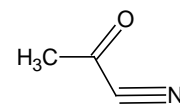
з.



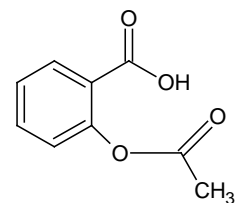
и.



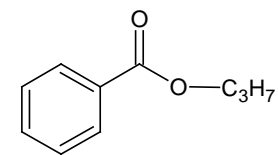
л.



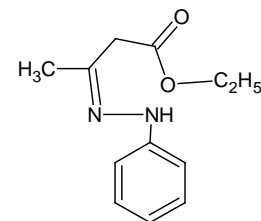
н.



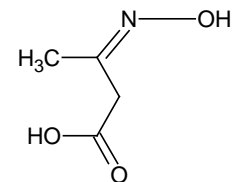
п.



к.



м.



о.

6. Напишите реакции салициловой кислоты с указанными реагентами:
 NaHCO_3 (H_2O);
 NaOH (H_2O);
 $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$;
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (H^+);
 PCl_5 , затем $\text{C}_6\text{H}_5\text{ONa}$;
 HNO_3 (H_2SO_4);
 Назовите продукты реакции.

ЗАНЯТИЕ №15

Тема: Амины. Синтез гелиантина.

Мотивация темы: Азотосодержащие органические соединения участвуют в образовании биополимеров – белков и нуклеиновых кислот, без которых невозможно существование живой материи. Большинство лекарственных средств содержат ионогенные $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$ - группы, благодаря чему наиболее основные лекарственные средства ионизированы или способны к ионизации при физиологических значениях pH. На основе алифатических и ароматических аминов получен ряд практически ценных лекарственных средств гипотензивного, диуретического, нейрорепитического, анальгезирующего и других видов действия.

Цель: Сформировать знания об основных и нуклеофильных свойствах аминов во взаимосвязи с их строением.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Объяснять влияние алкильных и арильных заместителей на основные свойства аминов.	1. Объяснять и графически изображать электронные эффекты функциональных групп и радикалов.
2. Объяснять активирующее и ориентирующее влияние аминогруппы в реакциях электрофильного замещения ароматических аминов.	2. Объяснять основность органических соединений как функцию структуры.
3. Проводить и интерпретировать характерные и качественные реакции аминов.	3. Объяснять механизмы реакций нулеофильного присоединения (A_N) и нуклеофильного замещения (S_N).
4. Проводить функциональный анализ фармацевтических препаратов.	

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Проверка исходного уровня знаний. – 7 мин.
3. Практическая часть "Основные и нулеофильные свойства аминов"
 - 3.1 Обучение алгоритму прогнозирования силы оснований и их классификация по принципу ЖМКО. – 20 мин.
 - 3.2 Решение проблемных задач. – 30 мин.
4. Коррекция занятия. – 2 мин.
5. Лабораторная работа: синтез гелиантина и малый практикум. – 60 мин.
6. Контроль конечного уровня знаний студентов. – 23 мин.

- | | |
|------------------------------------------------|-----------|
| 7. Анализ типичных ошибок студентов. | – 6 мин. |
| 8. Оформление протокола занятий. | – 20 мин. |
| 9. Подведение итогов достижения учебных целей. | – 8 мин. |
| 10. Выдача задания для самоподготовки. | – 2 мин. |

Вопросы для самоподготовки студентов:

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация темы
1.	Номенклатура, классификация алифатических и ароматических аминов.	Назовите по заместительной и радикалофункциональной номенклатуре следующие соединения и проведите их классификацию $C_2H_5-NH-C_6H_5$, CH_3-NH_2 , $HOCH_2-CH_2-NH_2$, $C_6H_5-NH-C_6H_5$, $C_2H_5-NH-C_2H_5$, $C_6H_5-NH_2$.
2.	Способы получения алифатических и ароматических аминов. Реакция Зинина.	Напишите схемы реакций получения CH_3-NH_2 , $C_2H_5NH_2$ из соответствующих галогенопроизводных и амида кислоты. Напишите восстановление нитробензола в щелочной и кислой среде. Объясните практическую значимость реакции Зинина.
3.	Основные свойства аминов.	Сравните "собственную" основность и основность в воде следующих соединений: $CH_3-NH-CH_3$, $C_2H_5-NH_2$, $C_6H_5-NH_2$, CH_3-NH_2 , $C_6H_5-NH-CH_3$, $HO-C_6H_4-NH_2$. Объясните факторы, влияющие на изменение основности алифатических и ароматических аминов. Напишите реакцию их нейтрализации.
4.	Амины как нуклеофильные реагенты.	Напишите схемы реакций и объясните механизм реакций этиламина, пропиламина, анилина с этанолом, ангидридом уксусной кислоты, пропаналем.
5.	Качественные реакции аминов.	Напишите схемы реакций пропиламина, метилэтиламина, триэтиламина, анилина, дифениламина, диэтилфениламина с азотистой кислотой. Укажите на их различие. Приведите схему взаимодействия метиламина, анилина с хлороформом в концентрированном растворе щелочи.

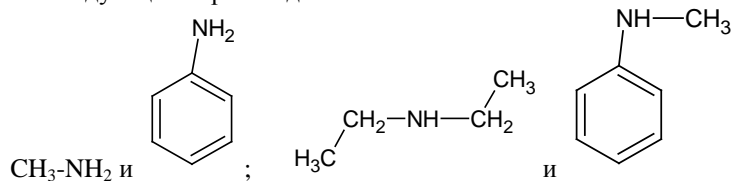
6.	Реакции электрофильного замещения ароматических аминов.	Объясните активирующее, о-, п-ориентирующее влияние аминогруппы в реакциях галогенирования, сульфирования, нитрования анилина. Напишите схемы указанных реакций, назовите продукты.
7.	Лабораторная работа: а) Растворимость анилина и его солей в воде и основные свойства аминов. (оп. 2). б) Отношение анилина к бромной воде. (оп. 3). в) Взаимодействие аминов с азотистой кислотой. (оп. 7). г) Окисление первичной аминогруппы в ароматическом ряду. (оп. 9). д) Синтез гелиантина.	Запишите в журнал протоколов тему, ознакомьтесь с методикой выполнения опытов. Напишите схемы уравнения реакций. Изучите методику синтеза гелиантина и химизм реакций. Запишите в протокол схему реакций.

Литература:

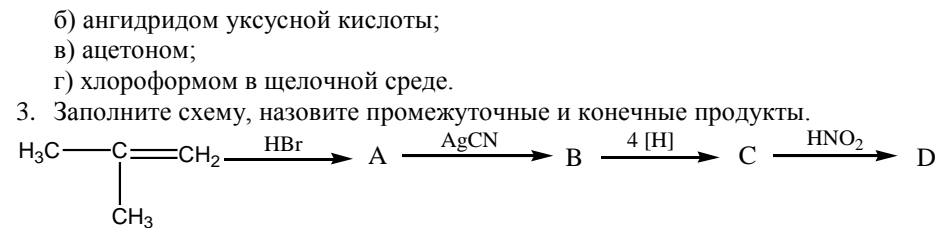
1. Органическая химия (Черных В.П., Земенковский Б.С., Гриценко И.С. Кн. 2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - Х.: Основа, 1996 г., с. 196 -224.
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии (Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – Х.: Выща шк.,Изд-во при ХГУ, 1989 г., с.231-232, 244.
3. Конспект лекций.

Задачи для самоконтроля:

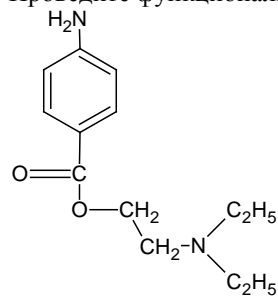
1. Расположите в порядке уменьшения основности в водном растворе следующие пары соединений:



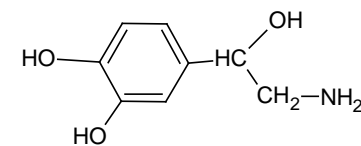
2. Напишите схему взаимодействия этиламина, анилина с:
а) этилийодидом;



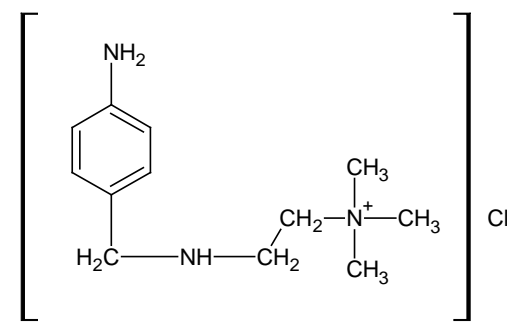
4. Проведите функциональный анализ фармпрепаратов.



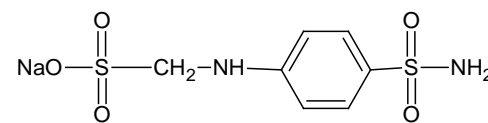
Новокаин



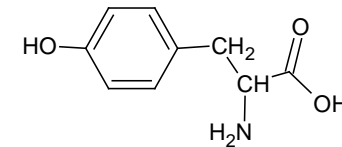
Норадреналин



гидрохлорид новокаинамида



стрептоцид растворимый



тирозин

ЗАНЯТИЕ №16

Тема: Диазосоединения. Продолжение синтеза. Контрольная работа №3 "Амины и диазосоединения".

Мотивация темы: Возникновение больших разделов органической химии – химии диазосоединений и химии азокрасителей связано с открытием реакции диазотирования. Диазосоединения используются как продукты при синтезе лекарственных средств, а также для идентификации фенолов и аминов в фармацевтическом анализе.

Цель: Сформировать знания условий реакции диазотирования, строения и химической активности диазосоединений.

Конкретные цели	Исходный уровень
Уметь:	
1. Объяснять строение диазосоединений и их химическую активность.	1. Объяснять основные свойства аминов.
2. Интерпретировать реакции азосочетания и объяснять их чувствительность к рН среды.	2. Объяснять механизм нуклеофильного, радикального и электрофильного замещения.
3. Излагать основные положения теории цветности. Применять знания свойств диазосоединений при решении практических задач.	3. Проводить и объяснять качественные реакции на первичные, вторичные и третичные амины.

Структура занятия:

1. Организационная часть. – 3 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний. - 5 мин.
3. Практическая часть: "Получение и химические свойства диазосоединений". – 20 мин.
4. Контрольная работа. – 60 мин.
5. Продолжение синтеза гелиантина. – 60 мин.
6. Коррекция типичных ошибок, контроль выполнения синтеза. – 29 мин.
7. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию. - 3 мин.

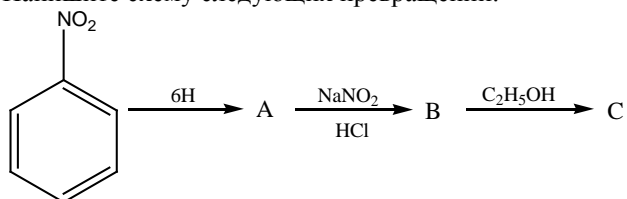
Вопросы для самоподготовки студентов:

№ п/п	Учебное задание	Конкретные задания
1.	Строение солей диазония.	Напишите схему реакции получения хлористого фенилдиазония, укажите условия и факторы, влияющие на устойчивость солей диазония.
2.	Химические свойства диазосоединений: а) реакции, идущие с выделением азота; б) реакции, идущие без выделения азота (азосочетания).	Напишите схемы реакций хлористого фенилдиазония с водой при нагревании, KCl, HCN, этанолом, HgCl ₂ в присутствии порошка меди. Назовите продукты реакции. Напишите схему реакции хлористого фенилдиазония с фенолом. Объясните механизм и значение рН среды в реакции азосочетания. Что такое азо- и диазосоставляющая?
3.	Теория цветности.	Изложите основные положения теории цветности. Объясните применение метилового оранжевого (гелиантина) как индикатора в фармацевтическом анализе.
4.	Лабораторная работа.	Продолжение синтеза. Проведите очистку продукта (метод перекристаллизации), определите температуру плавления, практический выход продукта в граммах и процентах. Оформите протокол и подпишите у преподавателя.

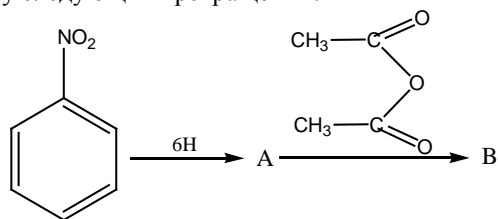
Сводные вопросы к контрольной работе №3: " Амины и диазосоединения."

1. Напишите схему взаимодействия пропиламина, п-анизидина, α-нафтиламина, о-аминобензойной кислоты с:
 - а) этилйодидом;
 - б) ангидридом уксусной кислоты;
 - в) пропаналем и ацетоном;
 - г) хлороформом в щелочной среде.
2. Напишите схемы реакций этиламина, N-метилэтиламина с азотистой кислотой.
3. Напишите схемы реакций анилина, дифениламина, диметиланилина с азотистой кислотой.

4. Напишите схемы сульфирования, нитрования, бромирования анилина и п-нитроанилина.
5. Какие амины могут дать соли диазония: п-толуидин, пропиламин, N-пропиланилин, сульфаниловая кислота, циклогексиламин – при взаимодействии с азотистой кислотой.
6. С помощью каких реакций можно различить п-толуидин, N-этиланилин, диэтиланилин, бензиламин.
7. Напишите схему превращения анилина в 2,6-диброманилин.
8. Получите м-толуидин:
 - а) из м-нитротолуола;
 - б) из м-хлортолуола. Напишите для м-толуидина реакции солеобразования и ацилирования
9. Напишите уравнение реакции, протекающей при нагревании водного раствора α -нафтилдиазония. Объясните механизм реакции.
10. Из каких соединений в результате азосочетания был получен краситель конго красный?
11. Напишите схему следующих превращений:

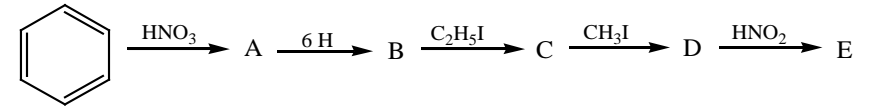


12. Напишите схемы двух реакций, которыми можно доказать, что стрептоцид – первичный амин ароматического ряда.
13. Напишите схему алкилирования йодистым этилом $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$. Назовите продукт реакции.
14. Напишите схему гидролиза ацетанилида.
15. К какому типу реакций относится реакция азосочетания?
16. Напишите схему следующих превращений:

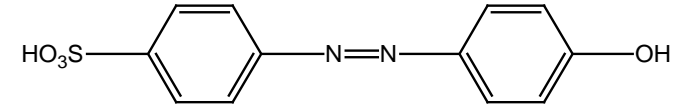


17. Укажите реагенты, с помощью которых можно осуществить следующие превращения. Напишите схемы реакций:
 анилин ----- хлористый фенилдиазоний ----- 4-гидроксиазобензол
 Напишите схему реакции 1-амино-2,3-диметилбензола с бензальдегидом.
18. Напишите хромофорные и ауксохромные группы.

19. Дополните схему и напишите уравнения реакции:



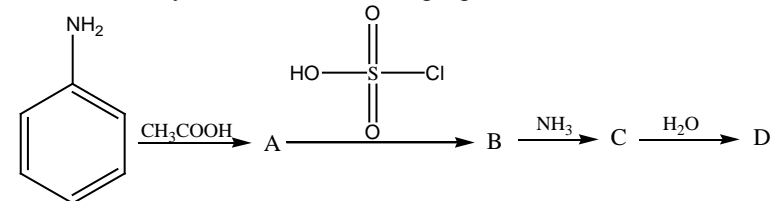
20. Укажите диазо- и азосоставляющую красителя. Назовите краситель.



21. Напишите схему восстановления п-нитротолуола в щелочной среде.

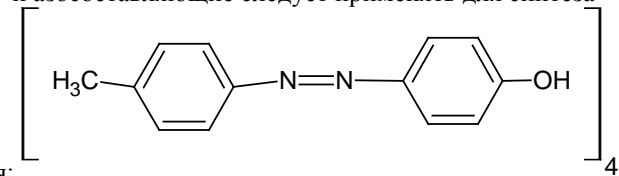
22. Перечислите реакции, с помощью которых можно открыть анилин.

23. Напишите схему последовательных превращений:



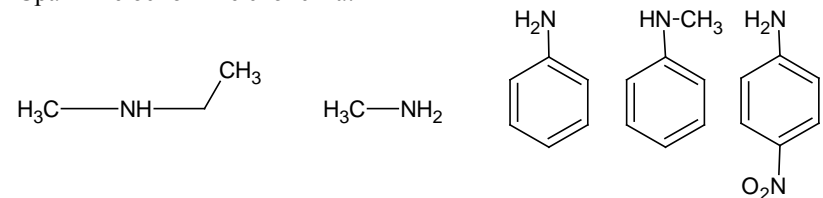
24. Напишите схему реакции п-толуидина с хлороформом в присутствии спиртового раствора щелочи.

25. Какие диазо- и азосоставляющие следует применять для синтеза

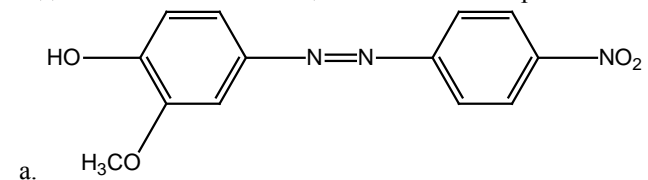


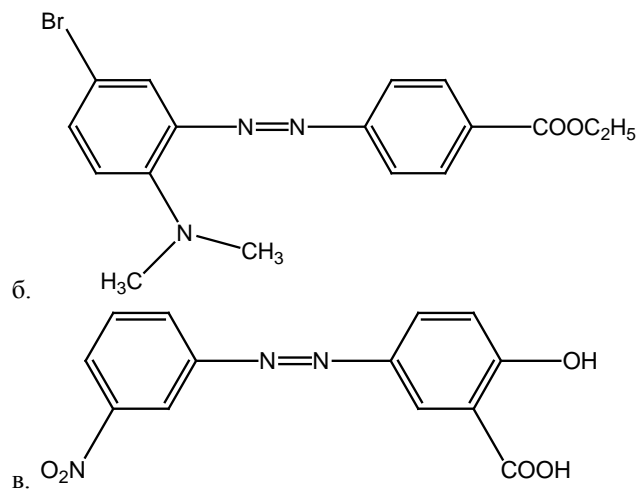
азокрасителя:

26. Сравните основные свойства:



27. Из каких диазо- и азосоставляющих можно синтезировать азокрасители:





Литература:

1. Органическая химия (Черных В.П., Земенковский Б.С., Гриценко И.С. Кн.
2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - Х.: Основа, 1996 г., с. 196 - 240.
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии (Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – Х.: Выща шк.,Изд-во при ХГУ, 1989 г., с.244-245.
3. Конспект лекций.

ЗАНЯТИЕ №17

Тема: Производные угольной кислоты и гетерофункциональные производные бензольного ряда.

Мотивация темы: Гетерофункциональные производные аренов – сульфаниловая, о- и п-аминобензойная, салициловая, бензолсульфоновая кислота являются исходными для синтеза лекарственных средств. Производные угольной кислоты – карбаминовая, карбамид, гуанидин широко используются в синтезе различных гетероциклов и фармакологически активных препаратов. Знание путей химической трансформации изучаемых соединений позволяет прогнозировать методы качественного и количественного определения лекарственных веществ, производных гетерофункциональных аренов и угольной кислоты.

Цель: Сформировать знания важнейших химических свойств и общих методов синтеза ряда производных угольной кислоты и гетерофункциональных аренов, являющихся лекарственными средствами или исходными веществами для их синтеза.

Конкретные цели	Исходный уровень знаний
Уметь:	
1. Давать систематические названия гетерофункциональным аренам и производным угольной кислоты.	1. Графически изображать индуктивный и мезомерный эффекты в молекулах органических соединений.
2. Осуществлять взаимопревращение amino-, гидрокси-, сульфо- и карбоксизамещенных аренов.	2. Объяснять кислотность и основность органических соединений.
3. Характеризовать методы синтеза гетерофункциональных аренов и производных угольной кислоты.	3. Характеризовать реакционную способность спиртов, фенолов, аминов, карбоновых кислот.
	4. Объяснять механизм электрофильного замещения в аренах.

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний студентов – 10 мин.
3. Практическая часть: "Структурный и химический анализ карбоновых и сульфоновых кислот и их производных".
 - 3.1. Сравнение кислотных свойств карбоновых и сульфоновых кислот. – 10 мин.
 - 3.2. Функциональный анализ сульфаниламидов. – 15 мин.
4. Лабораторная работа. – 50 мин.
5. Контроль выполнения лабораторной работы. – 30 мин.
6. Защита протоколов. – 53 мин.
7. Подведение итогов достижения учебных целей. – 10 мин.

Вопросы для самоподготовки студентов:

№ п/п	Учебное задание	Конкретизация задания
I. Гетерофункциональнозамещенные арены		
1.	Номенклатура.	Назовите по систематической номенклатуре салициловую, сульфаниловую, антралиловую кислоты, салол, аспирин, новокаин, анестезин, стрептоцид.
2.	Методы синтеза.	Напишите схемы синтеза салициловой, п-аминобензойной, сульфаниловой кислот, аспирина, новокаина, стрептоцида.
3.	Кислотно-основные свойства.	Сравните основные свойства в ряду анилин – п-аминобензойная – сульфаниловая кислоты и изменение кислотности в ряду кислот: бензойная – бензолсульфоновая. Объясните способность сульфаниламидных препаратов растворяться в щелочах.
4.	Химические свойства.	Получите соль, эфир, амид, хлорангидрид бензолсульфокислоты. Покажите согласованное или несогласованное ориентирующее влияние заместителей в молекуле салициловой кислоты в реакциях S_E . Напишите реакции бромирования, солеобразования, этерификации последней и назовите продукты реакций. Напишите реакции п-аминобензойной кислоты с NaOH, метанолом, аммиаком, $SOCl_2$. Назовите продукты реакций.
II. Производные угольной кислоты.		
1.	Способ получения.	Напишите схему синтеза мочевины и бромизовала и дайте им систематические названия.
2.	Основные свойства.	Проведите сравнительный анализ основности мочевины и гуанидина.
3.	Химические свойства.	Напишите реакции мочевины со щелочью, азотной и азотистой кислотами, гипобромитом натрия. Назовите продукты.

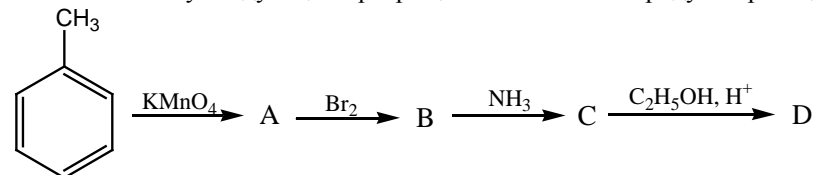
III.	Практическое использование гетерофункциональных аренов и производных угольной кислоты.	Охарактеризуйте фармакологическое действие лекарственных препаратов – производных салициловой, п-аминобензойной, сульфаниловой, угольной кислот. Проведите их функциональный анализ.
IV. Лабораторная работа.		
1.	Растворимость мочевины и её нитрата в воде.	Запишите в журнал протоколов тему. Выполните опыты в соответствии с методикой. Напишите схемы уравнений реакций.
2.	Разложение мочевины азотистой кислотой.	
3.	Гидролиз мочевины. Доказательство строения мочевины.	
4.	Разложение мочевины при нагревании.	

Литература для самоподготовки:

1. Органическая химия. Черных В.П., Земенковский Б.С., Гриценко И.С. Кн. 2. Углеводороды и их функциональные производные.: Учебник для студентов фарм. вузов и фак. - X.: Основа, 1996 г., с. 454-461
2. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии. Черных В.П., Гридасов В.И., Гриценко И.С.; Под редакцией В.П. Черных. – X.: Выща шк.,Изд-во при ХГУ, 1989 г., с.224-226.
3. Конспект лекций.

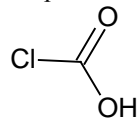
Задачи для самоконтроля:

1. Заполните схему следующих превращений и назовите продукты реакций:

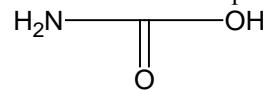


2. Осуществите синтез фталевой кислоты из бензола. Назовите промежуточные продукты.

3. Почему не известны в чистом виде некоторые производные угольной

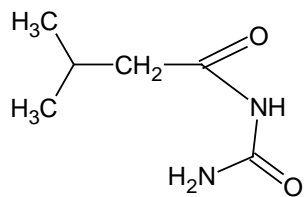
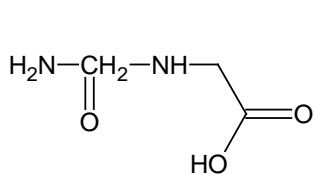
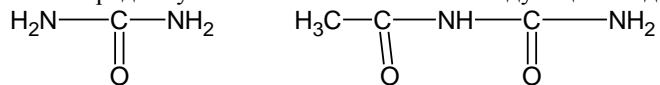


кислоты: монохлорангидрид угольной кислоты

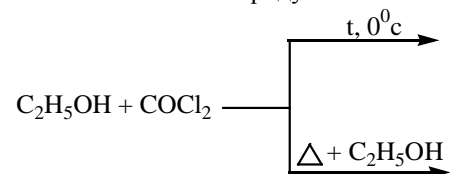


(карбаминовая кислота)? Ответ поясните.

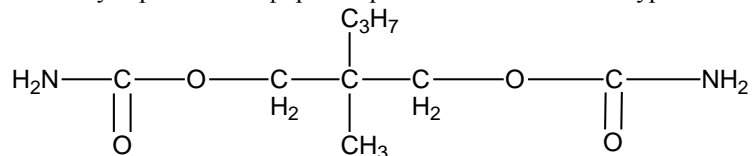
4. Расположите в ряд по уменьшению основности следующие соединения:



5. При взаимодействии фосгена со спиртами, в зависимости от условий, могут быть получены продукты моно- и дизамещения. Допишите схемы реакций и назовите конечные продукты:



6. Медицинский препарат мепробамат (транквилизатор) относится по химическому строению к эфирам карбаминовой кислоты – уретанам:



Предложите способ его получения. Назовите исходные продукты синтеза препарата.

СОДЕРЖАНИЕ

Тема 1	Классификация, номенклатура и структурная изомерия органических соединений.....	3
Тема 2	Пространственное строение органических молекул.....	13
Тема 3	Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических молекулах.....	24
Тема 4	Кислотные и основные свойства органических соединений. Контрольная работа №1: «Основы строения органических соединений».....	32
Тема 5	Реакционная способность алканов и циклоалканов.....	42
Тема 6	Реакции электрофильного присоединения в ненасыщенных ациклических углеводородах.....	50
Тема 7	Реакции электрофильного замещения в аренах. Синтез сульфаниловой кислоты.....	60
Тема 8	Сравнение реакционной способности алифатических и ароматических углеводородов. I Коллоквиум: "Углеводороды". Продолжение синтеза.....	71
Тема 9	Галогенопроизводные углеводородов. Реакции нуклеофильного замещения (S_N) и элиминирования.....	
Тема 10	Реакционная способность спиртов, фенолов, простых эфиров и их тиоаналогов. Малый практикум.....	
Тема 11	Оксопроизводные. Реакции нуклеофильного присоединения (A_N). Малый практикум.....	
Тема 12	Контрольная работа № 2: «Галогено-, гидрокси-, тио- и оксопроизводные углеводородов».....	
Тема 13	Карбоновые кислоты и их функциональные производные. Реакции нуклеофильного замещения (S_N).....	
Тема 14	Гетерофункциональные кислоты (галогено-, гидрокси-, amino- и оксокислоты). II коллоквиум "Кислоты".....	
Тема 15	Амины. Синтез гелиантина.....	
Тема 16	Диазосоединения. Продолжение синтеза. Контрольная работа №3. "Амины и диазосоединения".....	
Тема 17	Производные угольной кислоты и гетерофункциональные производные бензольного ряда.....	

Ответственный за выпуск А.А. Рыжов
Компьютерная верстка Т.И. Чуб

Бумага офсетная. Печать-ризограф.
Тираж 50 Зак. № 4027
Издательство ЗГМУ
69035, г. Запо рожье, пр. Маяковского, 26
Напечатано в типографии ЗГМУ.