

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ И БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*для самостоятельной подготовки
по предмету «Органическая химия»
специальности 7.110201 «Фармация»,
студентов фармацевтического факультета
7.110202 «Технология парфюмерно-косметических средств»*

по темам:

«Основные методы выделения и очистки; элементный анализ органических соединений»;

«ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия в органической химии».

Коллоквиум: «Методы выделения, очистки и идентификации органических соединений»;

«Пятичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами. Синтезы ацетанилида и ацетилсалициловой кислоты. Нетиповые синтезы»;

«Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза».

**Запорожье
2008**

Методические рекомендации для самостоятельной работы по темам «Основные методы выделения и очистки; элементный анализ органических соединений», «ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия в органической химии». Коллоквиум: «Методы выделения, очистки и идентификации органических соединений», «Пятичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами. Синтезы ацетанилида и ацетилсалициновой кислоты. Нетиповые синтезы», «Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза» рассмотрены Центральным методическим советом Запорожского государственного медицинского университета (протокол № ____ от _____ 2008г.) и рекомендованы в качестве официального материала.

Авторы:

Профессор Прийменко Борис Александрович

Доцент Гнатов Николай Иванович

Доцент Кандыбей Константин Иванович

Под редакцией профессора Прийменко Б.А.

Тема: Основные методы выделения и очистки; элементный анализ органических соединений.

Мотивация темы: О синтетическом потенциале современной органической химии свидетельствует громадное количество практически ценных соединений, нашедших применение во всех сферах народного хозяйства: фармацевтические препараты, красители, пластические материалы, волокна, пищевые, вкусовые, душистые, моющие, горючие вещества, пестициды и т.д.

Знакомство студентов с техникой органического эксперимента, овладение классическими методами органической химии позволит сформировать навыки проведения ретросинтетического анализа веществ, планирования и осуществления синтезов полупродуктов (продуктов) химико-фармацевтической промышленности, выделения, очистки, идентификации органических соединений. Это обеспечит успешное изучение химических основ фармакологии и фармакокинетики лекарств.

Цель: Закрепить и творчески развить знания техники химического эксперимента, умение практически использовать их в органическом синтезе, выделении, очистке, идентификации соединений; сформировать бережное отношение к государственной социалистической собственности.

Конкретные цели:

1. Использовать правила работы с лабораторным оборудованием при монтаже и демонтаже приборов.
2. Осуществлять экстракцию, перекристаллизацию, различные виды перегонки, хроматографирование органических соединений, определение температуры плавления, кипения, плотности, показателя преломления, элементный анализ органических соединений.

Исходный уровень знаний:

1. Применять правила техники безопасности при выполнении химического эксперимента.
2. Работать с металлическим натрием, кислотами, щелочами, взрывоопасными, легковоспламеняющимися и токсичными веществами.
3. Проводить простейшие стеклотехнические операции.

Структура занятия:

1. Организационная часть.
2. Инструктаж по технике безопасности.
3. Коррекция занятия.
4. Лабораторная работа.
 - 4.1. Знакомство с информационным стендом "Органический синтез".

- 4.2. Выполнение основных технических приемов органического синтеза; монтаж приборов, экстракция, кристаллизация неизвестных органических веществ, определение температуры плавления неизвестных органических веществ, перегонка, хроматографирование.
- 4.3. Знакомство с установками для микроаналитического определения С, Н, N...
5. Демонтаж приборов и оформление протоколов.
6. Подведение итогов достижения учебных целей.
7. Выдача задания к следующему занятию (рефераты).

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

1. Повторите правила работы в лаборатории органического синтеза(правила работы с кислотами, щелочами, бромом, металлическим натрием, токсическими, огне- и взрывоопасными веществами).
2. Ознакомьтесь со стеклодувными операциями: резание трубок, палочек, их оплавление, сгибание, запаивание трубок.
3. Изучите лабораторное оборудование: стеклянную химическую посуду, типы мешалок, холодильников, делительных воронок, приборы для фильтрования в вакууме, для взгонки, экстракции, перегонки, определения температуры плавления, кипения.
4. Изучите технические приёмы органического синтеза (методы деления и очистки органических соединений):
 - а) кристаллизация, перекристаллизация;
 - б) возгонка;
 - в) экстракция, высушивание органических веществ;
 - г) перегонка (простая при атмосферном давлении, с водяным паром, в вакууме);
 - д) определение температуры плавления, кипения;
 - е) определение показателя преломления;
 - ж) хроматографический метод разделения и очистки органических веществ.
5. Изучите способы очистки органических растворителей.

Литература для самоподготовки:

1. Гинзбург О.Ф. Лабораторные работы по органической химии - М.: Высшая школа, 1974. - С. 8-40, 48-58

Обучающие задачи и эталон их решения

ЗАДАЧА № 1.

Докажите, что кристаллический продукт белого цвета является бензойной кислотой.

РЕШЕНИЕ:

Общий подход

Очень часто вещества, подлежащие определению, не являются новыми неизвестными соединениями, и были получены ранее и описаны в литературе. В этом случае проводят идентификацию соединения, т.е. устанавливают, что исследуемое соединение имеет физические и химические свойства, идентичные свойствам одного из описанных ранее органических веществ.

Большинство схем идентификации основано на определении констант химически чистых образцов, функциональном анализе и, наконец, приготовлении производных. Сделать вывод о том, что вещества А и В идентичны можно после того, как показано, что вещества имеют одинаковые константы (t^0 плавления, t^0 кипения, удельный вес, показатель преломления) и физические свойства, а t^0 плавления их производных совпадают.

Этап I. Определение гомогенности и чистоты наиболее целесообразно:

а) хроматографированием исследуемого образца.

Метод адсорбционной хроматографии основан на том, что различные вещества в различной степени обратимо адсорбируются на твердой поверхности. Вещества распределяются между элюирующим растворителем и адсорбентом с различной скоростью и за счет этого могут быть распределены. Наиболее употребительными адсорбентами являются: окись алюминия (применяется для разделения неполярных соединений), силикагель (применяется для разделения полярных соединений), активированный уголь, гидроксид кальция.

В нашем случае лучше всего воспользоваться тонкослойной хроматографией, предложенной Шталем: используют стеклянные пластинки, покрытые слоем SiO_2 (см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф.Гинзбурга, 1974, с. 46-48). После нанесения на слой адсорбента исследуемого вещества и собственно бензойной кислоты пластину помещают в камеру с элюентом. Положение пятен на тонкослойной хроматограмме характеризуют с помощью R_f (фактора замедления). Одинаковые R_f исследуемого образца и бензойной кислоты необходимое, но недостаточное условие их идентичности.

б) перекристаллизация до достижения постоянной температуры плавления - самая простая методика очистки и характеристики чистоты твердых кристаллических веществ. Технику кристаллизации (перекристаллизации) см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф.Гинзбурга, 1974, с. 22.

Этап 2. При решении вопроса об идентичности должны быть использованы все реально доступные физические критерии. Для твердых веществ такими критериями являются: t^0 плавления, t^0 плавления смешанной пробы, УФ-, ИК-, ПМР-спектры, масс-спектры.

а) Определение температуры плавления в капилляре (см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф.Гинзбурга, 1974, с. 48).

б) Определение t^0 плавления смешанной пробы (исследуемое вещество + бензойная кислота). Наличие депрессии (обычно порядка 10°- 30 °С) указывает на различие веществ.

Этап 3. Количественное определение элементов (см. Степаненко Б.Н. Курс органической химии, - М.: Высшая школа, 1981. с. 23-26). Сожжение испытуемого образца с CuO , расчет процентного содержания С, Н, О способствует его идентификации.

Этап 4. Функциональный анализ - COOH - группы предполагает проведение качественных реакций: на лакмус, с бикарбонатом натрия, образование нерастворимых солей.

Этап 5. Получение производных.

Для идентификации кислоты часто превращают в сложные эфиры, амиды по общеизвестным методикам (см. Лабораторные работы по органической химии под редакцией О.Ф. Гинзбурга, 1974. с. 240-241).

Закключение:

Анализируемый образец имеет t^0 плавления 122,5С, растворим в спирте, эфире, метаноле, ацетоне, не дает депрессии при плавлении смешанной пробы с $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$, одинаковые R_f на хроматограмме с бензойной кислотой, типичные качественные реакции на - COOH - группу, элементный анализ (С-68,8%, Н-4,9%). Приведенные физико-химические данные однозначно указывают, что анализируемый образец является бензойной кислотой.

ЗАДАЧА №2

Разработайте и аргументируйте схему идентификации жидкости (анилина).

Зачетные вопросы по теме:

1. Какие меры предосторожности нужно соблюдать при работе с эфиром?
2. Как помочь пострадавшему, если щелочь или кислота попали в глаза?
3. Каковы приемы работы с бромом?
4. Почему эфир следует хранить в склянках, снабженных капилляром?
5. Какие меры следует предпринимать для тушения загоревшегося органического вещества, нерастворимого в воде?
6. Вдыхание паров брома очень опасно! Но если это произошло, как помочь пострадавшему?
7. Какие меры предосторожности следует предпринять при работе с легковоспламеняющимися жидкостями?

8. Как снять боль и ускорить заживление раны при получении термических ожогов?
9. Каковы правила работы с бромом в лабораториях?
10. Какие меры предосторожности следует соблюдать при приготовлении растворов из сухой щелочи и воды?
11. Каковы правила хранения и работы с металлическим натрием?
12. Как нужно поступать, если на ком-то в лаборатории загорелась одежда?
13. Какие средства для тушения пожара должны быть в лаборатории?
14. Как нужно мыть посуду, в которой проводилась реакция с металлическим натрием?
15. Что следует предпринять, если произошел ожег концентрированной кислотой?
16. Что следует предпринять, если на кожу попала концентрированная щелочь?
17. Нарисуйте схему прибора для фракционной перегонки.
18. Объясните, для чего используется воронка горячего фильтрования? Какие вы знаете все типы воронок?
19. Как определить температуру кипения? Нарисуйте схему прибора.
20. Как можно разделить смешивающиеся и несмешивающиеся жидкие органические вещества?
21. Как проводится перекристаллизация? Объясните, как выбирать растворитель для перекристаллизации ацетанилида?
22. В каких случаях при работе используется водяные и воздушные холодильники (прямые и обратные)?
23. Нарисуйте схему прибора для перегонки в вакууме и опишите порядок работы.
24. Нарисуйте схему прибора для перегонки с паром и объясните назначение его составных частей.
25. Как идентифицируют жидкости и твердые вещества?
26. Как проводится очистка вещества возгонкой (сублимацией) опишите технику работы.
27. Как определить температуру плавления? Изобразите схему прибора и опишите порядок работы.
28. В каких случаях используется перегонка с паром?
29. Пользуясь справочником химика, выберите растворитель для перекристаллизации антрахинона и объясните порядок проведения его очистки. Приборы зарисуйте.
30. В каких случаях используется фракционная кристаллизация?
31. Из каких частей состоят приборы для отсасывания макро- и микроколичеств вещества? Изобразите схемы приборов.
32. Какие вещества используются при осушке жидких и твердых органических веществ и какие методы высушивания существуют?
33. Как зависит температура кипения от давления?

34. Что такое азеотропная смесь?
35. Почему крупные кристаллы необходимо растирать перед определением температуры плавления?
36. Что считается началом и концом плавления?
37. Какие существуют способы отделения твердых осадков от жидкости?
38. Почему примеси повышают температуру кипения вещества?
39. Какой должна быть растворимость вещества в выбранном растворителе для перекристаллизации?
40. Почему нельзя разделить две близки кипящие жидкости с помощью простой перегонки?
41. Какова роль кипятильников в процессе перегонки?
42. Почему «проба смешанного плавления» считается более надежной константой, чем величина, полученная при определении температуры плавления?
43. Объясните, почему нельзя использовать перегонку с водяным паром для очистки вещества, хорошо растворимого в воде?
44. Какие сорбенты обычно используются в колоночной и тонкослойной хроматографии?
45. Что представляет собой сульфольная пластинка?
46. С какой целью проводят детектирование хроматограммы? Какие детектирующие агенты вам известны?
47. Что является подвижной и неподвижной фазами в колоночной и тонкослойной хроматографии?
48. С какой целью используют R_f в тонкослойной хроматографии? Как её вычислить?
49. Какова классификация хроматографических методов по форме осуществления?
50. Что называется стартовой линией и линией фронта?
51. Каким образом осуществляется контроль за ходом элюирования в колонке при хроматографировании бесцветных веществ?
52. Какие задачи можно решить с помощью хроматографических методов в органической химии?
53. Каким образом с помощью хроматографии в тонком слое можно осуществить контроль за ходом реакции?
54. Каким образом с помощью ТСХ можно определить идентичность двух соединений?
55. Что такое метод «свидетелей», с какой целью он используется?

ПРИЛОЖЕНИЕ

«Стандартные формы протоколов»

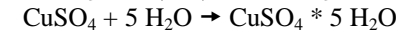
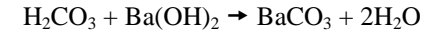
Пример № 1

Тема: Качественный анализ органических соединений.

Опыт № 1. Открытие углерода и водорода сожжением вещества с окисью меди.

Рисунок:

Химизм процесса: (С.. Н..) + 3 CuO → CO₂ + H₂O + 3Cu



синий цвет

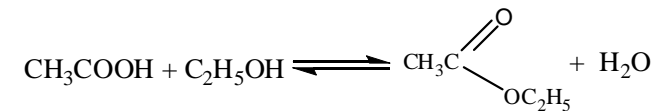
Наблюдение: При нагревании прибора на пламени микрогорелки наблюдается разложение реагентов рабочей пробирки: выделение пузырьков газа, помутнение баритовой воды и посинение ваты.

Выводы: для обнаружения «С» и «Н» используют окислительно-восстановительную реакцию, в результате которой углерод испытуемого соединения окисляется до CO₂, Н→Н₂O, химически фиксируемые соответственно баритовой водой и CuSO₄. Окислитель CuO восстанавливается до чистой меди.

Опыт. № 2

Пример № 2

Тема: Синтез этилацетата.



Химизм процесса:

П/П	Название и формула соединения	М.в	t°С, пл. или кип	Уд.в.	Растворимость			Взято		Выход		
					вода	спирт	Хлороформ	мл	г	Теоретический	Практический	
											вг	%

1. CH₃COOH Уксусная кислота

2. C₂H₅OH Этиловый спирт

3. H₂SO₄ Серная кислота

4. $\text{CH}_3\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{—} \\ \text{—OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ Этилацетат

ЗАНЯТИЕ №2

Тема: ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия в органической химии.
I Коллоквиум: «Методы выделения, очистки и идентификации органических соединений.»

Мотивация темы: ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия позволяет в короткий срок провести структурно-групповой анализ, идентификацию и количественное определение большинства органических соединений. В последнее время эти методы находят все более широкое применение в фармацевтическом анализе для решения структурных проблем.

Цель: Обобщить теоретические представления о методах ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии. Закрепить и творчески развить умение осуществлять технические приемы по синтезу, выделению, очистке и идентификации органических соединений.

Конкретные цели:

1. Объяснить принципиальную схему ИК-, УФ-, ПМР-спектрометра.
2. Интерпретировать несложные ИК-спектры с помощью таблиц характеристических частот поглощения.
3. Творчески применять знания ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии при установлении структуры органических соединений (решение спектральных задач).
4. Проводить литературный синтез органических соединений, прогнозировать методы их выделения, очистки и идентификации.

Исходный уровень знаний:

1. Использовать правила работы с лабораторным оборудованием при монтаже и демонтаже приборов.
2. Осуществлять основные технические приемы синтеза, выделения, очистки органических соединений.
3. Применять правила техники безопасности при постановке органического синтеза.

Структура занятия:

1. Организационная часть.
2. Обсуждение рефератов.
3. Идентификация органических соединений по спектральным данным (решение задач).
4. Коллоквиум.
5. Оформление протоколов.
6. Коррекция знаний студентов по интерпретации ИК-, УФ-, ПМР-спектров органических соединений.
7. Выдача задания для самостоятельной подготовки.

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

П/п	Учебное задание	Конкретизация задания
1	2	3
1.	Физико-химические методы идентификации органических соединений	Объясните применение ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии в органической химии
2	Устройство аппаратуры	Изучите принципиальную схему аппаратуры, используемой в спектральных методах анализа
3	Растворители, применяемые для спектроскопии	Перечислите требования к растворителям, используемым при исследований спектров поглощения в ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии
4	Расшифровка спектров	Объясните технику интерпретации спектральных данных
5	Применение спектроскопии в фармацевтическом анализе	Объясните значения ИК,УФ, ПМР-спектроскопии для фармацевтического анализа.
6	Качественные реакции на функциональные группы	Напишите функциональные группы, объясните их электронное строение, приведите их качественные реакции
7	Задачи химической и фармацевтической промышленности по улучшению лекарственного обслуживания населения	Объясните перспективы и задачи химической и фармацевтической промышленности
8	Экспериментальная работа (окончание, см. занятие № 1)	

Зачетные вопросы по теме:

1. Химическая посуда в химическом органическом синтезе.
2. Техника органического эксперимента.
 - 2.1. Измельчение и перемешивание.
 - 2.2. Нагревание и охлаждение.
 - 2.3. Кристаллизация и перекристаллизация.
 - 2.4. Упаривание и высушивание.
 - 2.5. Фильтрование (при атмосферном давлении в вакууме).
 - 2.6. Экстрагирование (извлечение).
 - 2.7. Определение температуры плавления.

- 2.8. Перегонка (перегонка при атмосферном давлении как метод очистки и как метод определения температуры кипения).
- 2.9. Фракционная перегонка.
- 2.10. Перегонка с водяным паром.
- 2.11. Перегонка в вакууме.
- 2.12. Возгонка.
3. Хроматография и её применение в органической химии.
4. Инфракрасная спектроскопия.
5. Применение электронной спектроскопии и спектроскопии ЯМР в органической химии.
6. Значение методов и приемов органического синтеза, выделения, очистки, идентификации для изучения фармацевтической и токсикологической химии, технологии лекарств и галеновых препаратов в практической деятельности провизора.

Рефераты:

1. ИК- спектроскопия как инструмент установления структуры органических соединений.
Литература: Лизогуб А.П. Спектральный анализ в органической химии,- К.: Техника, 1964.
2. Принципиальная схема приборов для ИК-, УФ-спектроскопии.
Литература: Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-,ИК-, ПМР-спектроскопии в органической химии,-М.: Высшая школа, 1972.
3. Спектроскопия протонно-магнитного резонанса.
Литература: См. реферат № 2.

Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Ц. Курс органической химии. - К.: Высшая школа, 1981. -Ч.1.
2. Казинина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии в органической химии, - М.: Высшая школа, 1971.
3. Вайсбергер А. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами - Н.: Химия, 1967. Книга 1.
4. Гинзбург О.Ф., Петров А.А. Лабораторные работы по органической химии- М.: Высшая школа, 1982.
5. Рево А.Я., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии- М.: Высшая школа, 1980.

Обучающие задачи и эталоны их решения

В настоящее время ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия стала одним из основных методов исследования органических соединений; с помощью указанных методов можно решать задачи качественного и количественного анализа и судить о строении молекул.

При совместном рассмотрении инфракрасных спектров с ультрафиолетовыми спектрами, спектрами ядерно-магнитного резонанса и масс-спектрами можно определить строение и состав большинства органических соединений.

Для структурно-группового анализа и идентификации самых различных органических соединений чаще используется ИК-спектроскопия.

Все молекулы органических соединений состоят из атомов, соединенных между собой химическими связями. Движение химически связанных атомов можно рассматривать как результат наложения двух типов колебаний - растягивающего и изгибающего. Частоты колебаний зависят не только от природы связей, таких как С-Н или С-О, но и от всей молекулы и её окружения.

При облучении образца органических соединений инфракрасным светом с неопределенно меняющейся частотой, определенные участки спектра излучения поглощаются молекулой, вызывая растяжение или изгиб соответствующих связей. Регистрируя интенсивность прошедшего излучения в зависимости от волновых чисел или длин волн, получаем кривую, на которой видны полосы поглощения. Это и есть инфракрасный спектр (см. рисунок).

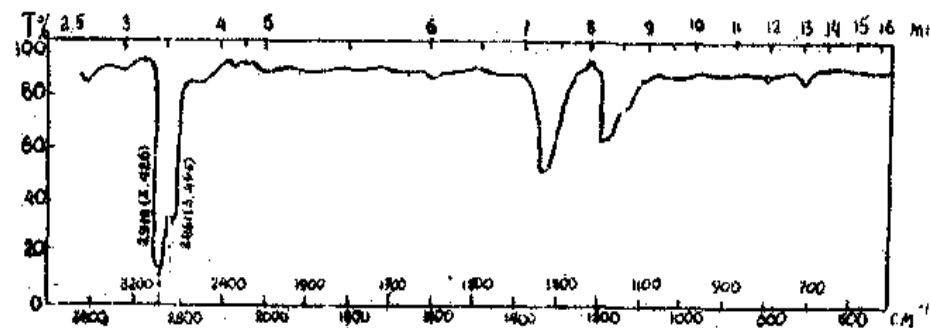


Рис. Спектр вазелинового масла. Полосы поглощения принадлежат метиленовым и метильным группам.

Положение полос определяется силой связи и массой связываемых атомов. Чем сильнее связь и чем меньше масса атомов, тем выше частота поглощения данной связи, т.е. тем больше энергии нужно затратить на колебание связи. Так, например, сила связи возрастает при переходе от одинарной к двойной и тройной связям, и, соответственно, возрастают частоты валентных колебаний.

Достаточно интенсивные полосы поглощения, проявляющиеся в области, характерной для определенной группы и пригодные для идентификации этой группы, называются характеристическими полосами поглощения или характеристическими частотами.

Путь сравнения полос поглощения исследуемого органического соединения с полосами подобных и уже известных соединений дает возможность определить функциональные группы и состояние, в которых они находятся. Это может быть ещё более убедительно доказано, если изменения условий спектральных измерений или химической структуры сопровождаются изменениями полос поглощения.

К настоящему времени удалось установить характеристические частоты большинства химических групп. Эти данные содержатся в таблице и используются при идентификации различных групп.

Кроме того, полосы поглощения непосредственно отражают состояние связей в молекуле и позволяют получать информацию, представляющую теоретический интерес. Интенсивность полосы поглощения пропорциональна количеству исследуемого вещества, и это обстоятельство лежит в основе одного важного направления применения инфракрасной спектроскопии – количественного анализа.

ЗАДАЧА № 1.

Из смеси органических соединений, полученных при щелочном гидролизе спермацета, было выделено вещество состава $C_{16}H_{34}O$. Выскажите предположение о структуре этого соединения по его ИК-спектру, снятому в тонкой пленке (рис. 1).

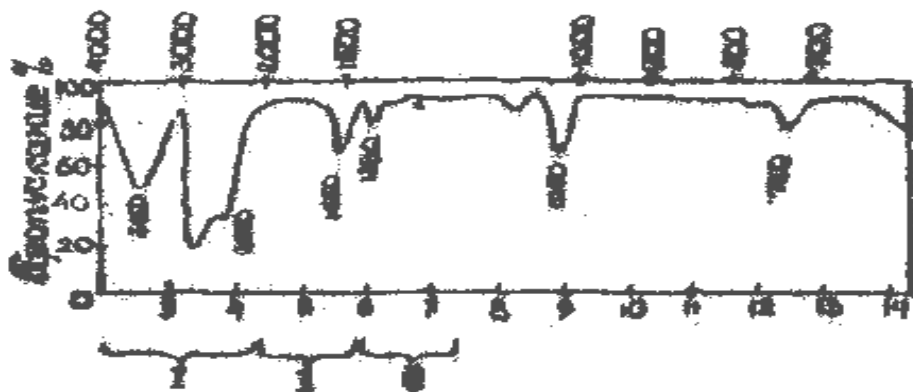


Рис. 1. Область поглощения ИК-спектра.

Решение:

Общий подход. Рассматриваемый ИК-спектр условно разбиваем на 4 области: I-3700-2500 см^{-1} ; II-2500-1900 см^{-1} ; III- 1900-1300 см^{-1} ; IV- ниже 1300 см^{-1} . Далее каждую область сравниваем с аналогичными областями поглощения структурных элементов, приведенных на рис. 2.

Анализ полос спектра всегда начинается с высокочастотной области I, в которой проявляются колебания связей водорода с кислородом, азотом, серой и углеродом. Частоты полос этих колебаний (табл.1) довольно значительно отличаются друг о друга, и поэтому в области I легче всего провести отнесение к определенному структурному фрагменту.

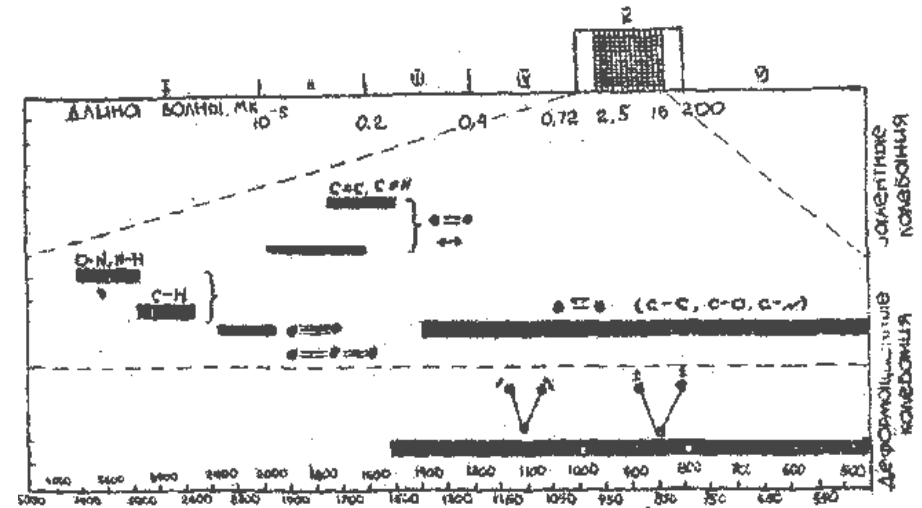


Рис.2. Области поглощения некоторых структурных элементов.

Этап 1.Самой высокочастотной полосой в анализируемом спектре (рис. 1) является полоса при 3450 см^{-1} . Согласно рис. 2, такая полоса может быть вызвана колебаниями N-Н- или O-Н-связей. По условию задачи в брутто-формуле искомого соединения ($\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$) нет азота. Значит, появление этой полосы обусловлено валентными колебаниями O-Н-связи. Частота этой полосы (3450 см^{-1}) свидетельствует о том, что OH-группа связана водородной связью (табл.1). Для принятия окончательного решения и подтверждения правильности сделанного вывода о происхождении полосы 3450 см^{-1} , необходимо найти в ИК-спектре (рис. 1) наряду с полосой валентных колебаний OH-связи полосу валентного колебания C-О-связи в области 1200-1000 см^{-1} . В нашем ИК-спектре в указанной области действительно есть полоса при 1050 см^{-1} . Согласно табл. 1, она свидетельствует о наличии в молекуле фрагмента – $\text{CH}_2\text{-OH}$ (первичный спирт).

Этап 2. Следующая полоса в области 1 – при 2960 см^{-1} (с изгибом). С помощью рис. 2 она может быть связана с валентными колебаниями С-Н связей в метильных и метиленовых группах (табл. 1). Если это действительно так, то в спектре должны проявляться и полосы деформационных колебаний этих групп. Наблюдаемые полосы при 1460 , 1360 и 730 см^{-1} типичны для ИК- спектров алканов. Они являются комплексными и обусловлены асимметричными и симметричными колебаниями CH_3 -группы (1460 и 1380 см^{-1}), ножничными и маятниковыми колебаниями CH_2 -группы (1460 и 720 см^{-1} соответственно) (табл.1)

Заключение. На рис. 2 приведен ИК-спектр первичного алифатического спирта.

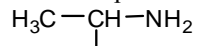
Задача № 2.



Какую структуру имеет соединение (А) или $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2$ (Б), если в ИК-спектре найдены частоты 3600 , 1550 и 1370 см^{-1} ?

Решение.

Сначала, исходя из структурной формулы, установим, чем должны отличаться ИК-спектры этих соединений. Основное отличие: в спектре соединения А должна наблюдаться полоса валентных колебаний О-Н- связи. Валентные колебания свободных ОН-групп в спиртах находятся в области 3650 - 3590 см^{-1} (табл. 1). В исследуемом спектре имеется полоса при 3600 см^{-1} .



Следовательно, соединение имеет структуру (А)

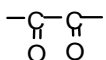
Полосы с частотами 1550 и 1370 см^{-1} подтверждают сделанный выбор. Они характерны для асимметричных колебаний в нитрогруппе алифатических соединений (табл.1).

Таблица 1.

Характеристические частоты ИК-спектров основных функциональных групп органических соединений

Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
-CH ₃ (-R)	2960,2870,1460,1380.	в -OC ₂ H ₅ и -N-C ₂ H ₅ отсутствует
-CH ₂ -	2850,1925,1470,725-720	CH ₂ 1445-в циклопентанах 1450- в циклогексанах, соединения
Изопропил Гем-диметил Трет-бутил	1170,1145 1255,1210,930-925	С полярными группами имеют серию полос 1350-1180 Полоса 1145 является плечом на полосе 1170 Положение 1225 более постоянное, чем для полосы 1210
=CH ₂ ,=CH R-CH=CH ₂ R-CH=CH-R-цис R-CH=CH-R-транс -CH ₂ -C=C,-CH ₂ -C=C	3080,2975 1860-1800 1660 1675,990-970 1445-1430	CH ₂ , в т.ч. ароматические Концевая винильная группа в т.ч. диены, триены, пилиены двойная связь может быть ароматической
-C=C- -C=C- -C=N -N=N	2140-2100 2260-2190 2260-2210 2260 ± 20	ν =CH концевое положение Центральное положение
C=C=C(аллен)	1950	
-N=C=O(изоцианат)	2275-2250,1350	
C=C=O(кетен)	2150,1120	
Арены	3030	ν CH и составные, несколько полос δCH и составные, несколько полос
Арены	2000-1160	Пиридин подобен бензольному кольцу
бензольное кольцо	1500	

Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
Фураны Фураны Фураны	3165-3125 1565 и 1500 1030-1015 885-870,800-740	Аналогично бензфураны ν C=C ядра, переменная интенсивность
Пирролы	3490,3125-3100, 1600-1500 (две)	Аналогично индолы 3490-VNH,1600-1500- ν C=C
тиофены	3125-3050,1520 1040,750-690	и 3125-М C-H,1520- C=C
R-NH ₂ ,Ar-NH ₂ R-NH-R Ar-NH-R Саром. -N(вал) Салиф. - N(вал) R ₃ N -NH ₃ -NH ₃ R-NH-CH ₃ R-N(CH ₃) ₂	3500,3400,1640-1560 3350-3310 3450,1580-1490 1360-1250 1280-1180 1230-1030 300,2500,2000 1600-1575,1500 2805-2780 2825-2810,2775- 2765,2730	Две полосы 3500 соответствуют ν_{as} и ν_s Вторая полоса трудно определяется, особенно в Ar-NH-, где она маскируется ароматической полосой 1580 ν as NH ₃ ν as NH ₃ и δ_s NH ₃ Отсутствует в N-CH ₂ -CH ₃
Перв,втор,трет,- фенольный -OH -OH -OH -OH	3640-3610 3600-3200 1033-1030 1038-1035	Межмолекулярная водородная связь 3 в-OH- стероид 3-альфа- стероид
-C-O-C =C-O-C R-O-CH ₃ Ar-O-CH ₃ -C-O-O-C -C-O-O-C	1150-1170 1275-1200,1075-1020 2830-2815 2850 890-820 1000	Подобно всем другим C-O Асимметричные валентные колебания.Ароматическая и винильная. Алиф. Симм. Валентные колебания Аром. Симм. Валентные колебания Алифатические Ароматические

Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
-C=O	1715	Иногда появляется полоса при 3400
-C=O(алиф)	1695,1100	Вызв. деф. колеб. С-С-С
-C=O(аром)	1690,1300	Вал. Колеб. С-С в С-С-С
-C=O(альфа, бета-не-нас. и хионы)	1675	ν C=C
X-C-C=O(X-гал)	1780	Вызваны асимм. Вал.
	1720	Колеб. Двух C=O
-CHO	2820,2720	ν C-H группы в альдегидах
-C=H	1725	
-CHO(ненас)	1685	
Ag-CHO	1700	
-COOH	3000-2500	ν C-H карбокс., оч. характ. для диаметров. Для моном. 3550
-COOH	1760	ν C=O мономер
-COOH	1710	ν C=O-димер.
---	1420,1300-1200	
---	1720	ν C-O
-C=C-COOH	1690	Неплоск. деф. кол. O-H димера.
Ag-COOH	920	При нейтр. к-ты и обр. боли, вместо двух, появл. пять характ. частот
-COO	1610-1550 и 1440	
-COOR	1735	Средн. интенс., м-ду COOH и C=O
---	1300-1050	Две полосы. вал. колеб. эф. C-O-C
Ag-COOR	1720	
Ag-COOAg	1735	
-CO-O-CO-	1820-1760,1300-1050	м C-O Ангидриды. 1300-1050 сил. пол. вызыв. гр. C-O-C.
---	1785 и 1725	Акриловый и бензойный
-O-CO-CH3	1380-1365	Деформ. Колебания
-CO-CH3	1360-1355	Деформ. Колебания
-COOCH3	1440-1435,1365-1356	А также пол. 1135, 1155,790-760
-CH2CO,-CH2,-SO2-	1440-1400	
R-CO-O-O-CO-R	1815-1790	Перекиси

Группа	Полоса поглощения	Примечание
1	2	3
Ag-CO-O-O-CO-Ag -COX (X-галог-) ν COX (X-галог-) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$ -CONHR	1790 и 1770 1800,1750-1700 1780-1750 3500 и 3400 3440,1680,1530,1260	Перекиси Насыщ. Значение для $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$ Ненасыщенный ν NH- первичные ν NH.Полосы 1530,1260 ν C-H
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{X} \end{array}$	1650 1705	ν C=O, 1-я амидная пол. Третичн. амида. +5- + 50 см ν 1, завис от эл-отр. галогена
-C-NO ₂ -C-NO ₂ -C-NO ₂ -C-N=O -N-N=O -C=N-OH -C=N-OH -C=N-OH -CH ₂ -N ⁺	1550 и 1350 870 610 1600-1500 1500-1430 3650-3500 1685-1650 960-930 1440-1400	Валент колебания C-N Деформ колеб C-N-O Трет- Алиф нитрогруппа около 1550 Нитрозамины Оксим, ν CH, занчен. для св OH ν C=N ν N-J Соединению электроакцептр.

Литература для самоподготовки:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии М.:Высшая школа, 1981.- Ч. 2, С. 208-229.
2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Основание начала органической химии- М.: Химия, 1974.- т. 2.
3. Конспекты лекций.
4. Методические разработки для самоподготовки студентов по теме: «Пятичленные гетероциклические соединения с одним, двумя гетероатомами».

ЗАНЯТИЕ № 3

Тема: Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом. Синтезы ацетанилида.

Мотивация темы: Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом широко распространены в природе. Они входят в состав биологически активных соединений, некоторых аминокислот, участвующих в построении белков. В основе молекул хлорофилла и гемоглобина лежит система азотосодержащих пятичленных гетероциклов. Системные знания химии гетероциклических соединений являются основой фармацевтического анализа и информационной деятельности провизора.

Цель: Закрепить знание закономерностей химического поведения ароматических пятичленных гетероциклических соединений и их производных в диалектико-материалистической связи с электронным строением. Выработать умение и навыки работы с периодической литературой, проведения органических синтезов и идентификации полученных соединений.

Конкретные цели:

Исходный уровень

Уметь:

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 1. Написать формулы и объяснить электронное строение пятичленных ароматических гетероциклов. | 1. Формулировать понятие отрицательности по Полингу. |
| 2. Объяснять особенности протекания реакции электрофильного замещения (Se). | 2. Определять тип гибридизации электронных орбиталей С-атома. |
| 3. Описывать механизм реакции (Se). | 3. Давать определение ароматичности. |
| 4. Объяснить амфотерность органических соединений. | 4. Определять электронные эффекты заместителей. |
| 5. Монтировать приборы и проводить органический синтез. | 5. Определять кислотность и основность по Бренстеду-Лоури. |
| | 6. Использовать технические приемы органического синтеза. |

Структура занятия.

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний студентов – 15 мин.
3. Практическая часть: "Строение и химические свойства пятичленных гетероциклических соединения".
 - 3.1. Обучение алгоритмам – 20 мин.
 - 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач – 20 мин.

4. Контроль усвоения темы – 20 мин.
5. Коррекция занятия – 2 мин.
6. Лабораторная работа - 85 мин.
7. Контроль выполнения эксперимента, анализ типичных ошибок студентов – 10 мин.
8. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию – 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов

	Учебное задание	Конкретизация задания
	Уметь	
1.	Пятичленные ароматические гетероциклические соединения с одним гетероатом	Напишите структурные формулы гетероциклов и дайте им эмпирические названия и заместительные названия по системе IUPAC
2.	Ароматичность фурана, пиррола, тиофена	Охарактеризуйте особенности ароматических свойств гетероциклов, связанные с природой гетероатомов.
3.	Реакции электрофильного замещения	Укажите ориентирующее действие гетероатома и напишите уравнения реакции сульфирования, нитрования, галогенирования фурана, тиофена, пиррола.
4.	Кислотно-основные свойства	Объясните неустойчивость фурана и пиррола в кислой среде (ацидофобность). Напишите уравнения реакции, характеризующие кислотность пиррола, бензпиррола.
5.	Ацидофобность фурана, пиррола.	Объясните поведение фурана, пиррола в кислой среде. Напишите схему протонирования фурана, пиррола.
6.	Лабораторная работа	
6.1	Синтез ацетамида	
6.2	Реакции Кармина (оп. 124)	

Дополнительная литература:

1. Робертс Дж., Кассерио Р. Основы органической химии – М.: Мир, 1977.- С. 531-574.
2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии- М.: Химия, 1974.-Ч. 2, с. 255-298.
3. Терней А. Современная органическая химия - М.: Мир, 1981- С. 579-582, 633-634.

Обучающие задачи и эталон их решения

Задача №1.

Пятичленные гетероциклы с одним гетероциклом являются ароматическими системами. Сравните ароматичность фурана, тиофена, пиррола с бензолом. Укажите придаточные положение электрофильной атаки в пятичленных гетероциклах.

Общий подход:

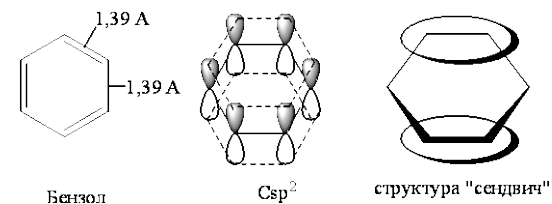
В ряду пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом наиболее изучены фуран, тиофен, пиррол.

Изучение фурана, тиофена, пиррола необходимо начать со сравнения с бензолом – модель ароматической молекулы.

Понятие ароматичности бензола подразумевает отличие бензола от олефинов, выражающееся в инертности бензола по отношению к окислителям, галогенам, галогеноводородам. Для бензола наиболее типичны реакции электрофильного замещения, приводящие к сохранению циклической π -сопряженной системы (SE).

Объяснение этому факту мы находим в правиле Хюккеля, согласно которому молекулы, содержащие 6, 10, 14 ... т.е. $+ 2$ р-электронов, вовлеченные в замкнутую цепь сопряжения, будут обладать повышенной термодинамической устойчивостью за счет делокализации π – электронов. Геометрия молекулы бензола особая и способствует её «ароматизации».

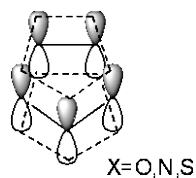
Копланарность цикла обеспечивает нужную ориентацию р-электронов (они перпендикулярны кольцу и параллельны друг другу). Это приводит к максимальному латеральному перекрыванию по всему циклу и образованию ароматического секстета – делокализованной π -системы, охватывающей всю молекулу. В результате образуется структура типа «сэндвич» с осью симметрии δ -порядка.



π -плотность экранирует C-атомы и доступна для атак электрофилов (бензола – π – донор в реакциях SE).

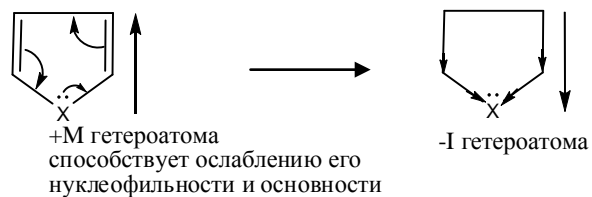
Фуран, тиофен, пиррол, содержащие цис-диеновый фрагмент, в общем не проявляют реакционной способности диенов (циклопентадиена – 1,3). Как и бензол, они ароматичны, что свидетельствует о наличии делокализованного Ag

– секстета, как результат комбинации четырех р – электронов С – атомов и двух неподеленных р – электронов гетероатома.



Кольцо плоское: элементы находятся в состоянии sp^2 -гибридизации; π – МО заполнена $4n+2$ р – электронами; структура типа «сэндвич».

Распределение электронов в фуране, тиофене, пирроле обусловлено действием противоположно направленных эффектов:



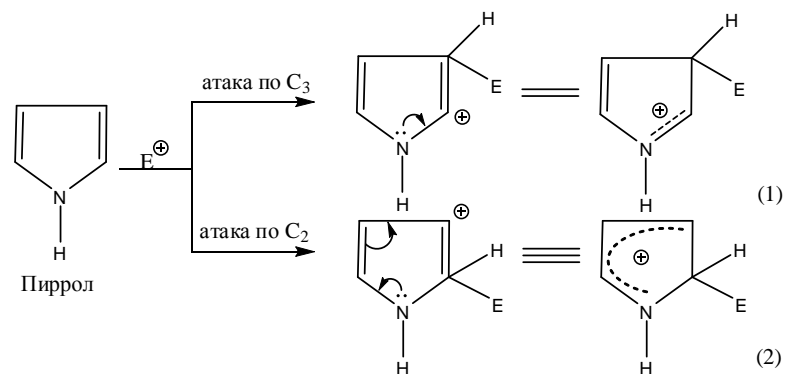
Это приводит к поляризации молекул и повышению реакционной способности, но в различной степени в зависимости от электронной структуры гетероатома, определяемой его положением в периодической системе.

$O > N > S$ – изменение электроотрицательности гетероатомов, увеличение ароматичности гетероциклов.

Наибольшая электроотрицательность кислорода выражается в высокой индуктивной поляризации молекулы и уменьшении мезомерии. По этой причине фуран наименее ароматичен.

К тому же, пятичленные гетероциклы считаются π – избыточными, т.к. ароматичный секстет ($\delta\pi e$) принадлежит пяти элементам. Это вторая причина, по которой фуран, пиррол, тиофен проявляют большую реакционную способность, чем бензол, и сравнимы по активности с фенолом и анилином. Тиофен менее реакционно способен, чем пиррол и фуран, но более активен, чем бензол.

Электрофильное замещение в пирроле и тиофене происходит преимущественно при C_2 из-за большей стабильности катиона и сопутствующей стабилизации переходного состояния, ведущего к этому катиону.



Структуры (1) и (2) отличаются по степени делокализации заряда. Здесь уместно качественное применение формулы $E = \frac{hc}{\lambda}$, подразумевая под λ степень делокализации (знаменатель дроби), чем меньше энергия, тем стабильнее катион, тем предпочтительнее его образование.

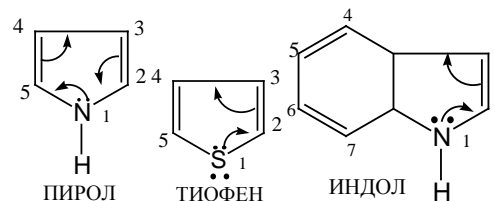
Вывод: Ароматичность в ряду пятичленных гетероциклов увеличивается от фурана до тиофена. Электронное замещение происходит преимущественно по второму положению пятичленного гетероцикла.

Задача №2.

При сульфировании пятичленных гетероциклических соединений используют олеум, серную кислоту, пиридинсульфотриоксид. Напишите уравнение реакции сульфирования пиррола, тиофена, индола, имидазола и обоснуйте выбор сульфорирующего агента.

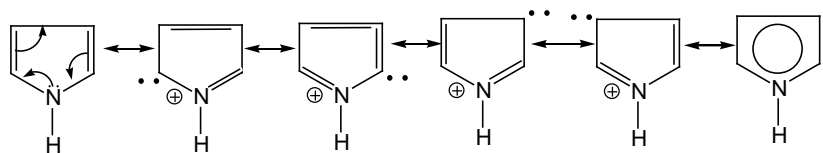
Общий подход:

Молекулы гетероциклических соединений пиррола, тиофена, индола, имидазола имеют плоское строение и содержат в замкнутой системе сопряжение $(4\pi+2)$ делокализованных p-электронов, что отвечает условиям ароматичности:



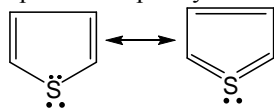
Все атомы, образующие ароматические гетероциклы, находятся в sp^2 -гибридизации. Ароматический π -секстет (в индоле 10π -электронов) образован за счет 4π -электронов углеродных атомов и неподеленной пары электронов серы или азота иминогруппы NH, что объясняет понижение нуклеофильности

этих гетероатомов. На пяти p-орбиталях пиррольного и тиофенового циклов делокализовано 6 π -электронов. Системы электроноизбыточны. Молекулы являются диполями, где электронодефицитным центром является гетероатом, а электроноизбыточными центрами – атомы углерода.

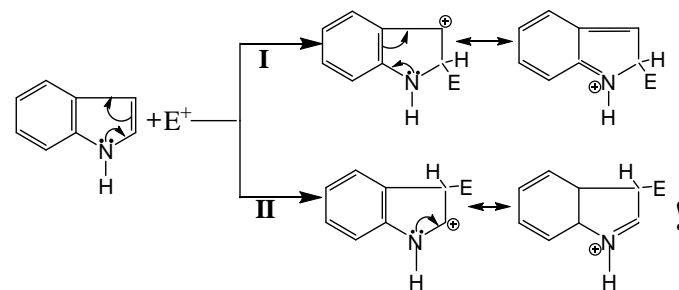


Приведенный способ изображения делокализации π -электронов углеродных атомов и пары p-электронов гетероатома хорошо объясняет повышенную активность к электрофильному замещению у атома углерода, ослабленную нуклеофильность гетероатома, усиленную кислотность водорода при гетероатоме. Азот иминогруппы в пирроле, индоле, имидазоле и сера в тиофене лишены основных свойств. Ароматический характер пиррольного цикла менее выражен, чем у тиофена.

Термодинамическая устойчивость тиофена может быть объяснена более высокой делокализацией электронов π -секстета вследствие участия d-орбиталей атома серы, способной расширять электронную оболочку до 10-ти электронов:



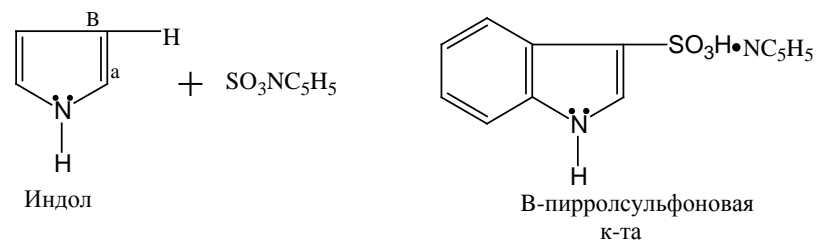
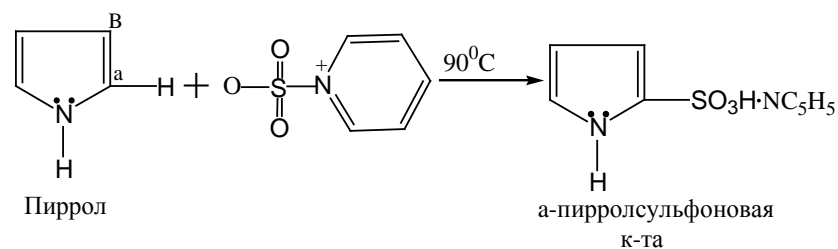
В отличие от тиофена, пиррол и индол под действием сильных кислот теряют ароматичность и полимеризуются. Более высокая электроотрицательность гетероатома обуславливает преимущественную атаку электрофила α -углеродных атомов в пятичленных гетероциклах одним гетероатомом. Индол является бициклической системой, в которой одна из электронных пар пиррольного цикла принадлежит одновременно и бензольному кольцу. При электрофильной атаке индола вероятность замещения у α - или β -углеродов определяется стабилизацией образующегося катиона:



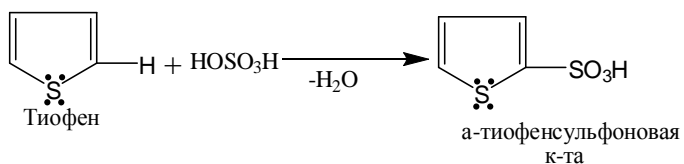
Из схемы видно, что стабилизация катиона не разрушает ароматический π -секстет бензольного кольца и является энергетически более выгодной. Поэтому реакция S_E в индоле проходит предпочтительно у C_β .

Решение:

Пиррол и индол являются ацидофобными. Реакция сульфирования проводится мягким электрофилом – пиридинсульфотриоксидом:



Тиофен более ароматичен, чем пиррол, и способен сульфироваться концентрированной серной кислотой на холоду по α -углероду.

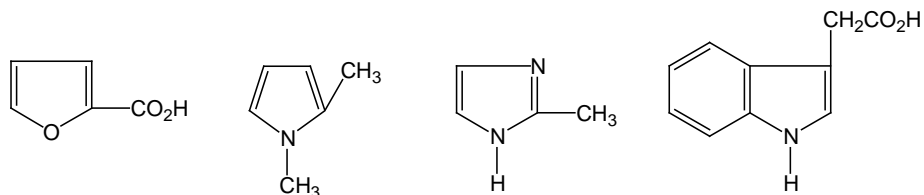


Вывод:

Выбор сульфорирующего реагента обусловлен степенью делокализации электронной плотности в ароматическом гетероцикле (его термодинамической устойчивостью).

Задания для самостоятельного решения:

1. Назовите следующие гетероароматические соединения:



- Сравните основность пиррола и пирролидина. Дайте объяснение различию свойств.
- Укажите, в каком положении электрофильное замещение для следующих гетероциклов: фурфурол, индол, тиофен, объясните.

Литература для самоподготовки:

- Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1996г., с - 125 – 164.
- Общий практикум по органической химии: Учебное пособие для студентов вузов 3 – 4 уровней аккредитации В.П. Черных, С.И. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко. Под общей редакцией В.П. Черных. – Х.: Издательство НФаУ; Золотые страницы, 2002 г.С. 337 - 338.
- Степаненко Б.Н. Курс органической химии - М.: Высшая школа, 1981. Ч. 2, С. 205-229.
- Конспект лекций.
- Гинзбург О.Ф. Лабораторные работы по органической химии - М.: Высшая школа, 1974. - С. 131-132.
- Рево А.Н., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии - М.: Высшая школа, 1980.

Тема: Гетероциклические пятичленные соединения с двумя гетероатомами. Синтез ацетилсалициловой кислоты.

Мотивация темы: Функционально замещенные пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами, их гидрированные аналоги: незаменимые аминокислоты, биогенные амины, алкалоиды, чрезвычайно широко распространены в природе и играют важную роль в метаболизме животных и растительных организмов.

Глубокие знания в области структуры и химического потенциала пятичленных гетероциклов необходимы для формирования профессиональных навыков провизора, развития студенческого научного творчества.

Цель: Обобщить и закрепить знания основных принципов электронного строения и химии пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами и развить студенческое научное творчество при выполнении нетиповых заданий по синтезу функционально замещенных гетероциклов.

Конкретные цели:

Исходный уровень

Уметь:

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Интерпретировать сравнительную структурную и химическую характеристику модельного бензола и пятичленных гетероциклических соединений с двумя гетероциклами. 2. Проводить анализ особенностей электронного строения гетероциклов при объяснении их химических свойств и ароматичности. 3. Творчески применять знания структуры и химии гетероциклических соединений при решении нетиповых экспериментальных задач. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Объяснять ароматичность бензола, его линейных и конденсированных гомологов, небензоидных систем. 2. Определять О-Н-, N-Н-, С-Н-кислотность как функцию структуры 3. Объяснить изменение рКв оснований в зависимости от электронных и структурных факторов. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Структура занятия:

1. Организационная часть – 2 мин.
2. Контроль исходного уровня знаний студентов – 15 мин.
3. Практическая часть: "Строение и химические свойства пятичленных гетероциклических соединений":
 - 3.1. Обучение алгоритмам – 20 мин.
 - 3.2. Решение ситуационных и проблемных задач – 20 мин.
4. Контроль усвоения темы – 20 мин.
5. Коррекция занятия – 3 мин.
6. Лабораторная работа - 85 мин.
7. Контроль выполнения эксперимента, анализ типичных ошибок студентов- 10 мин.
8. Подведение итогов достижения учебных целей и выдача задания к следующему занятию – 5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

№	Учебное задание	Конкретизация задания
1.	Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами: пиразол, имидазол, оксазол, тиазол, бензимидазол. Номенклатура.	Напишите серию производных пиразола, имидазола, оксазола, тиазола, назовите их по системе IUPAC.
2.	Методы синтеза.	Напишите схемы синтезов указанных гетероциклов.
3.	Ароматичность гетероциклов.	Объясните и проиллюстрируйте примерами ароматичность гетероциклов. Определите ориентацию E ⁺ в реакциях S _e .
4.	Таутомерия пиразола, 3(5)-оксипиразола, имидазола.	Объясните таутомерные превращения (химическую неотличимость N-атомов) в ряду пиразол-имидазол. Напишите структурные формулы всех таутомерных форм.
5.	Кислотность пиразола, имидазола.	Сравните кислотность в ряду пиррол-пиразол-имидазол. Объясните изменение pK _a .
6.	Основность пиразола, имидазола, тиазола, оксазола.	Объясните устойчивость гетероциклов в кислых средах. Напишите формулы пиразолий хлорида, имидазолий хлорида.
7.	Синтез фармпрепаратов.	Напишите схему синтеза антипирина, амидопирина, норсульфазола. Проведите их функциональный анализ.
8.	Гидрирование гетероциклов.	Напишите схемы полугидрирования, исчерпывающего гидрирования. Назовите продукты гидрирования пиразола.
9.	Лабораторная работа.	Продолжение синтеза ацетилсалициловой кислоты, выделение, очистка и идентификация продуктов. Оформление протоколов. Продолжение нетиповых синтезов.

Вывод: В имидозоле атомы азота находятся в позиции, определяющей совпадающую ориентацию E+ в реакциях SE. Поскольку существуют две таутомерные формы для имидазола, то C λ может иметь два локанта 4 и 5. В пиразоле реакции SE протекают по 4 положению гетероцикла.

Задания для самостоятельного решения:

1. Напишите структурные формулы следующих соединений: а) 1,2-диазол; б) 1,3-тиазол; в) 1,2-оксазол; г) 2-амино-4-метилтиазол; д) 2,5-диэтилоксазол.
2. Укажите, какие из ниже перечисленных гетероциклических соединений обладают ароматичностью: а) пиразол; б) тиазол; в) пиразолидин; г) тиазолин; д) изооксазол. Определите тип гибридизации гетероатомов в молекулах.
3. Напишите схемы реакций, подтверждающие амфотерный характер пиразола и имидазола.
4. Напишите уравнения возможных реакций пиразола и имидазола со следующими реагентами: 1) HCl; 2) KOH; 3) CH₃I; 4) CH₃COCl; 5) конц. HNO₃, t°; 6) Br₂(H₂O); 7) H₂O₂. Назовите продукты.
5. Сравните кислотные и основные свойства имидазола и бензимидазола. Ответ поясните. Проведите схему таутомерных превращений имидазола.

Литература для самоподготовки:

1. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко Ч.С. Органическая химия Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Кн.3. Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1996г., с - 125 – 164.
2. Степаненко Б.Н. Курс неорганической химии - М.: Высшая школа, 1981. Ч. 2, С. 205 - 229
3. Общий практикум по органической химии: Учебное пособие для студентов вузов 3 – 4 уровней аккредитации В.П. Черных, С.И. Гриценко, М.О. Лозинский, З.И. Коваленко Под общей редакцией В.П. Черных. - Х.: Издательство НФаУ; Золотые страницы, 2002 г. С. 339 - 344.
4. Гинзбург О.Ф. Лабораторный работы по органической химии - М.: Высшая школа, 1974. - С. 131 – 132.
5. Рево А.Н., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии, М.: Высшая школа, 1980.
6. Робертс Дж. , Кассерио Р. Основы органической химии – М.; Мир, 1977. - С. 531 – 574.
7. Несмеянова А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии – М.: Химия, 1974. Ч. 2. с. 255 – 298.
8. Терней А. Современная органическая химия - М.: Мир, 1981. - С. 576 – 582, 633 – 634.

ЗАНЯТИЕ № 5

Тема: Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза.

Мотивация темы: Функционально замещенные пятичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами, их гидрированные аналоги (хлорофилл, гемоглобин, незаменимые аминокислоты, биогенные амины, алкалоиды) чрезвычайно широко распространены в природе и играют важную роль в метаболизме животных и растительных организмов.

Глубокие знания в области структуры и химического потенциала пятичленных гетероциклов, тонкого органического синтеза на их основе необходимы для формирования профессиональных навыков провизора, развития студенческого научного творчества.

Цель: Обобщить и закрепить знания основных принципов электронного строения и химии пятичленных гетероциклов с одним и двумя гетероатомами и развить студенческое научное творчество при выполнении нетиповых заданий по синтезу функционально замещенных гетероциклов.

Конкретные цели:

Конкретные цели:

1. Интерпретировать сравнительную структурную и химическую характеристику модельного бензола и пятичленных гетероциклических соединений.
2. Проводить анализ особенностей электронного строения гетероциклов при объяснении их диеноподобия, ацидофобности, кислотности, основности, ароматичности.
3. Творчески применять знания структуры и химии гетероциклических соединений при решении нетиповых экспериментальных задач.

Исходный уровень

4. Объяснять ароматичность бензола, его линейных и конденсированных гомологов, небензоидных систем.
5. Определять O-H-, N-H-, C-H-кислотность как функцию структуры.
6. Объяснить изменение рКв оснований в зависимости от электронных и структурных факторов.

Структура занятия:

1. Организационная часть.
2. Коллоквиум.
7. Коррекция занятия.
3. Лабораторная работа (выполнение синтезов, оформление протоколов).
4. Собеседование по материалу коллоквиума, решение ситуационных, проблемных задач, функциональный анализ фармпрепаратов, индивидуальная коррекция недостатков усвоения темы, анализ типичных ошибок студентов.
5. Подведение итогов учебно-целевых задач и выдача задания для самоподготовки (рефераты, нетиповые синтезы).

Вопросы для самостоятельной подготовки студентов:

Ц\П	Учебное задание	Конкретизация задания
1.1	Гетероциклические соединения с одним гетероатомом: пиррол, тиофен, фуран. Номенклатура.	Напишите пиррол, тиофен, фуран, их функционально замещенные производные. Назовите их по тривиальной номенклатуре и системе IUPAC.
1.2	Общие и специальные методы синтеза.	Дайте характеристику способам получения, напишите их схемы химических уравнений.
1.3	Ароматичность. Установление причинно-следственных отношений как метод диалектико-материалистического толкования явлений.	Объясните ароматичность фурана, тиофена, пиррола. Приведите примеры реакций S_e . Укажите на особенности реакции электрофильного замещения (эффект гетероатома, эффект заместителей). Назовите бронирующие, нитрирующие, сульфидирующие агенты, используемые в реакциях S_e . Дайте иллюстрацию примерами.
1.4	Ацидофобность фурана, пиррола.	Объясните поведение фурана, пиррола в кислой среде. Напишите схему протонирования фурана, пиррола.
1.5	Кислотные свойства пиррола.	Объясните кислотность пиррола. Напишите схему получения его соли.
1.6	Диеноподобие.	Проведите структурное сравнение 1,3-бутадиена с фураном, тиофеном, пирролом. Объясните реакцию их гидрирования.
1.7	Функционально замещенные фуран, тиофен, их применение в медицине.	Проведите функциональный анализ фармпрепаратов ряда фуран-тиофен, дайте их фармакологическую характеристику (см. предыдущие методические указания).
1.8	Индол: а) структурный анализ; б) способы получения; в) химия индола; г) индольные алкалоиды (триптамин, серотонин), их физиологическая активность.	Перечислите способы получения, свойства индола, функционально замещенных индола. Напишите схемы их химических превращений.
1.9	Понятие о кубовом крашении.	Напишите схему получения белого, синего индигго.

П/П	Учебное задание	Конкретизация задания
2.1	Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами: пиразол, имидазол, оксазол, тиазол, бензимидазол. Номенклатура.	Напишите серию производных пиразола, имидазола, оксазола, тиазола, назовите их по системе ИУРАС.
2.2	Методы синтеза.	Напишите схемы синтезов указанных гетероциклов.
2.3	Ароматичность гетероциклов.	Объясните и проиллюстрируйте примерами ароматичность гетероциклов. Определите ориентацию E^+ в реакциях S_e .
2.4	Таутомерия пиразола, 3(5) – оксипиразола, имидазола.	Объясните таутомерные превращения (химическую неотличимость N-атомов) в ряду пиразол-имидазол. Напишите структурные формулы всех таутомерных форм.
2.5	Кислотность пиразола, имидазола.	Сравните кислотность в ряду пиррол-пиразол-имидазол. Объясните изменение pK_a .
2.6	Основность пиразола, имидазола, тиазола, оксазола.	Объясните устойчивость гетероциклов в кислых средах. Напишите формулы пиразолий хлорида, имидазолий хлорида.
2.7	Синтез фармпрепаратов.	Напишите схему синтеза антипирина, амидопирина, норсульфазола. Проведите их функциональный анализ.
2.8	Гидрирование гетероциклов.	Напишите схемы полугидрирования, исчерпывающего гидрирования. Назовите продукты гидрирования пиразола.
2.9	Заслуги советских ученых в развитии гетероциклических соединений, направленном синтезе биоактивных веществ в гетероароматическом ряду.	
3.	Лабораторная работа.	Продолжение синтеза ацетанилида и ацетилсалициловой кислоты, выделение, очистка и идентификация продуктов. Оформление протоколов. Продолжение нетиповых синтезов.

СОДЕРЖАНИЕ

№	Тема	Стр.
1.	Основные методы выделения и очистки; элементный анализ органических соединений.....	3
2.	ИК-, УФ-, ПМР- спектроскопия в органической химии. Коллоквиум: «Методы выделения, очистки и идентификации органических соединений».....	10
3.	Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом. Синтезы ацетанилида.....	21
4.	Гетероциклические пятичленные соединения с двумя гетероатомами. Синтез ацетилсалициловой кислоты.....	29
5.	Гетероциклические пятичленные соединения с одним и двумя гетероатомами. Коллоквиум. Продолжение синтеза.....	32