

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра общей и биоорганической химии

Авторы:

Е.Г. Тюлькова, зав. кафедрой, к.б.н, доцент кафедры;

А.К. Довнар, старший преподаватель кафедры;

М.В. Одинцова, старший преподаватель кафедры;

Ж.Н. Громыко, старший преподаватель кафедры

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения лабораторного занятия
по учебной дисциплине «Биоорганическая химия»
для студентов

I курса лечебного факультета и ФИС (англ. и рус.),
обучающихся по специальности 7-07-0911-01 «Лечебное дело»,
медико-диагностического факультета, обучающихся по специальностям
7-07-0911-04 «Медико-диагностическое дело»
7-07-0911-02 «Медико-профилактическое дело»

Тема 3 Взаимное влияние атомов в органической молекуле

Время: 3 часа

Утверждены на заседании кафедры
общей и биоорганической химии
(протокол от 30.08.2025г. № 11)

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Учебная цель:

- сформировать знания об электронных эффектах, как основных способах передачи взаимного влияния атомов.
- изучить электронное строение органических молекул с сопряженными связями, как термодинамически устойчивых систем, используемых при построении биологически важных соединений.;
- сформировать представления о стереоизомерии органических молекул, взаимосвязи их пространственного строения с биологической активностью.

Воспитательная цель:

- создать условия для формирования следующих мировоззренческих идей: обусловленность развития химической науки потребностями производства, жизни, быта, уровнем здоровья населения; истинность научных знаний и законов природы.

Задачи:

В результате проведения занятия студент должен

знать:

- понятие о сопряжении и его видах (π, π -, σ, π -сопряжение).
- критерии ароматичности;
- электронное влияние заместителей в системе простых (σ -связей).

Индуктивный эффект;

- электронное влияние заместителей в сопряженной системе:

а) открытой, б) замкнутой. Мезомерный эффект.

уметь:

- определять виды сопряжения в молекулах биологически активных веществ (БАВ);
- сравнивать термодинамическую устойчивость природных соединений;
- доказывать ароматический характер аренов, гетероциклических соединений и небензоидных структур, входящих в состав БАВ и лекарственных препаратов;
- графически изображать виды и знаки электронных эффектов заместителей с целью выявления реакционных центров в молекулах органических соединений.

владеть:

- навыками проведения конформационного анализа на примере ациклических и циклических органических соединений;
- навыками изображения энергетических диаграмм конформеров на примере отдельных органических соединений.

Мотивация для усвоения темы:

Знания о взаимном влиянии атомов, которое объясняется с точки зрения теории электронных эффектов необходимы для понимания реакционной способности биологически важных органических соединений.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

1. Методические указания для студентов по теме «Взаимное влияние атомов в органической молекуле».
2. Учебные таблицы:

- а) периодическая система химических элементов Д.И. Менделеева;
- б) таблица старшинства функциональных групп по классификации ИЮПАК.
- в) таблица «Электронные эффекты заместителей».

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

Полученные знания о взаимном влиянии атомов, которое объясняется с точки зрения теории электронных эффектов, потребуются студентам при изучении курсов биохимии, медицинской физики, нормальной и патологической физиологии, общей и клинической фармакологии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

- 1 Сопряжение. Сопряженные системы с открытой цепью сопряжения.
- 2 Замкнутые сопряженные системы. Ароматичность, критерии ароматичности. Ароматичность аренов, гетероциклических соединений, небензоидных систем.
- 3 Электронные эффекты заместителей. Индуктивный эффект.
- 4 Мезомерный эффект.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Теоретическая часть

1 СОПРЯЖЕНИЕ. СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ С ОТКРЫТОЙ ЦЕПЬЮ СОПРЯЖЕНИЯ

Сопряженная система представляет собой систему, в которой имеет место чередование простых и кратных связей; это система, в которой кратные связи находятся друг от друга на расстоянии одной одинарной связи [1].

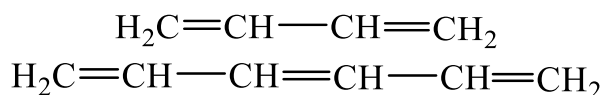
Различают сопряженные системы с открытой цепью (бутадиен-1,3) и замкнутые (бензол) сопряженные системы.

В сопряженных системах взаимное перекрывание р-орбиталей соседних атомов приводит к образованию общей π -электронной системы (делокализованной связи). *Делокализованная связь* – ковалентная связь, электронная плотность которой рассредоточена между несколькими (более чем двумя) атомами. Делокализация электронной плотности ведет к более равномерному распределению электронной плотности в молекуле, что понижает ее энергию и повышает стабильность.

Сопряжение – перераспределение (выравнивание) электронной плотности в сопряженной системе, приводящее к стабилизации молекулы. Сопряжение возможно только в том случае, если все атомы, принимающие участие в этом процессе расположены в одной плоскости, т.е. должно выполняться условие копланарности.

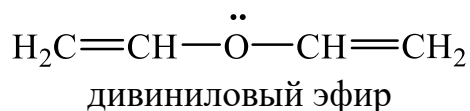
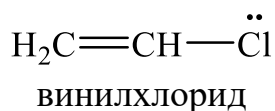
Возможны 2 типа сопряжения: *π, π -сопряжение* (в сопряжении участвуют π -электроны кратной связи) и *p, π -сопряжение* (в сопряжении участвуют π -электроны кратной связи и р-электроны неподеленной электронной пары гетероатомов –N–, –O–, –S–).

Соединения с открытой цепью, π , π -сопряжение:



бутадиен-1,3
гексатриен-1,3,5

Соединения с открытой цепью, p , π -сопряжение:



Сопряжение – энергетически выгодный процесс, происходящий с выделением энергии, поэтому для сопряженных систем характерна повышенная термодинамическая устойчивость.

2 ЗАМКНУТЫЕ СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ. АРОМАТИЧНОСТЬ, КРИТЕРИИ АРОМАТИЧНОСТИ. АРОМАТИЧНОСТЬ АРЕНОВ, ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, НЕБЕНЗОИДНЫХ СИСТЕМ

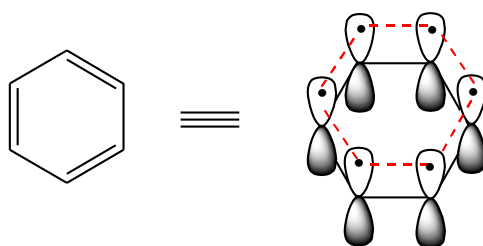
Сопряженные системы с замкнутой цепью сопряжения – это арены, гетероциклические соединения и небензоидные ароматические структуры (отвечают требованиям ароматичности, но лишены шестичленных ароматических колец) [2].

Критерии ароматичности:

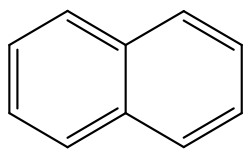
1. Молекула имеет плоское циклическое строение.
2. Все атомы в цикле в состоянии sp^2 -гибридизации (следовательно σ -скелет плоский и все p_z -орбитали параллельны).
3. В молекуле существует делокализованная π -электронная система, содержащая $4n + 2$ π -электрона, где $n = 1, 2, 3$ – натуральный ряд чисел. Это правило получило название правила Хюккеля.

Простейшие замкнутые сопряженные структуры, отвечающие критериям ароматичности, – арены, родоначальником которых является **бензол**.

Все атомы углерода в бензольном цикле находятся в sp^2 -гибридизации, все связи C–C равны между собой, имеют длину $1,40 \text{ \AA}$ и занимают как бы промежуточное положение между простой ($1,54 \text{ \AA}$) и двойной ($1,33 \text{ \AA}$) связями, при этом каждый атом углерода образует три σ -связи (одну связь C–H и 2 σ -связи C–C), лежащих в одной плоскости, т. е. у каждого атома углерода осталось по одному p -электрону, орбитали которых, за счет двукратного перекрывания друг с другом образуют замкнутую π -электронную систему, которая охватывает все атомы углерода. π -Электронная плотность в такой системе распределена равномерно. Общая π -электронная система бензола включает $4n + 2 = 6$ π -электронов, $n = 1$.



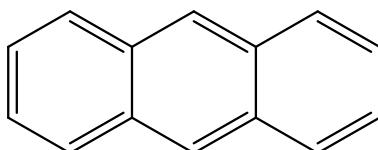
Правило Хюккеля применимо не только для моноциклических π -электронных систем, но и для некоторых плоских конденсированных систем [3,4]:



Нафталин

$$4n + 2 = 10 \text{ } \pi\text{-электронов}$$

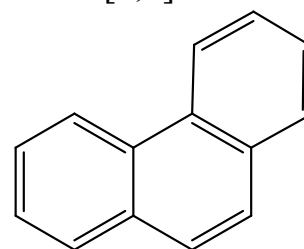
$$n = 2$$



Антрацен

$$4n + 2 = 14 \text{ } \pi\text{-эл-нов}$$

$$n = 3$$



Фенантрен

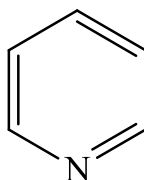
$$4n + 2 = 14 \text{ } \pi\text{-эл-нов}$$

$$n = 3$$

Отдельные гетероциклические соединения также обладают ароматическим характером: пиридин (π , π -сопряжение, π -недостаточная система), пиррол (p , π -сопряжение, π -избыточная система).

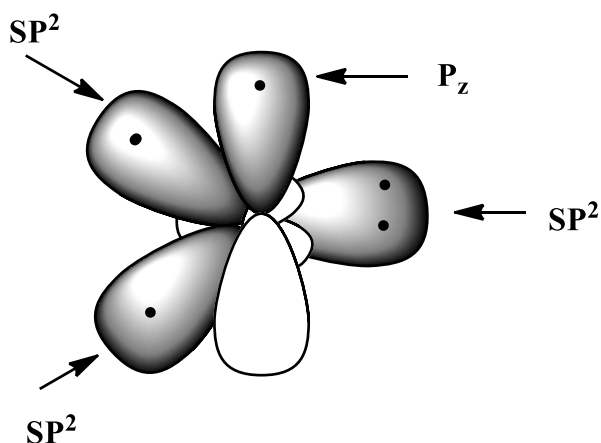
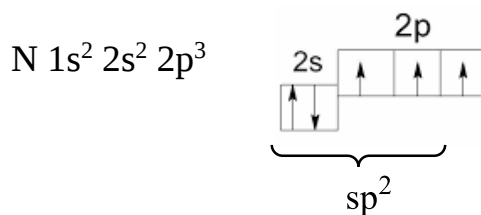
Пиридин соответствует всем критериям ароматичности [1, 2]:

1. Имеет циклическое строение:

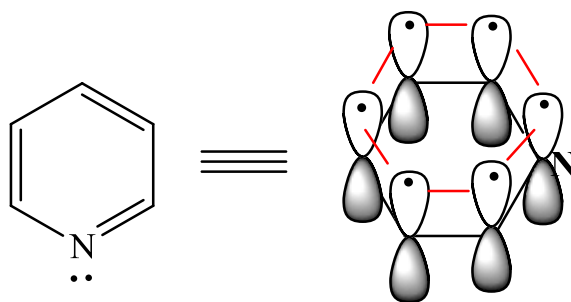


2. Все атомы углерода в цикле в состоянии sp^2 -гибридизации, пиридиновый атом азота также находится в sp^2 -гибридизации.

Электронное строение пиридинового атома азота:

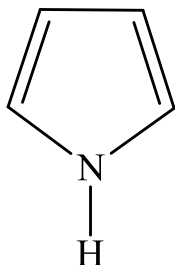


3. Правило Хюккеля $4n + 2 = 6$ π -электронов, $n = 1$:



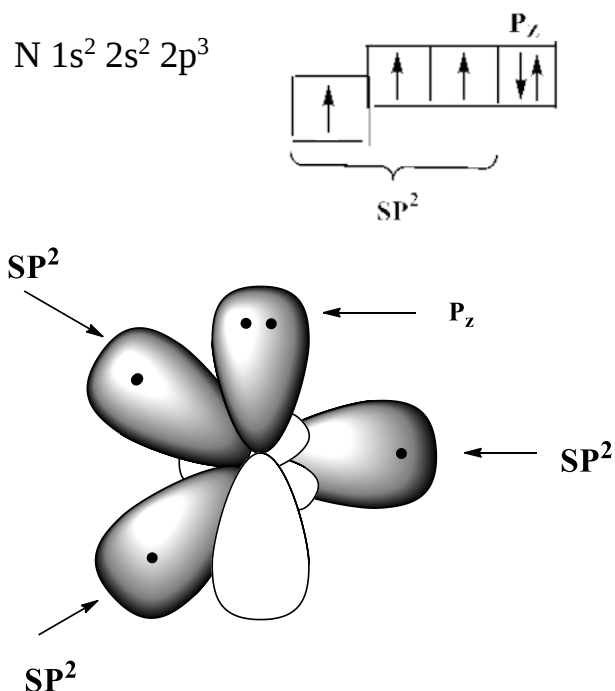
Пиридиновый азот из-за большей электроотрицательности по сравнению с углеродом смещает к себе общую π -электронную плотность. Системы, содержащие пиридиновый азот, называют *π -недостаточными*. Электронная плотность в ароматическом кольце таких систем ниже, чем у бензола.

Молекула **пиррола** имеет циклическое строение [1, 2]:

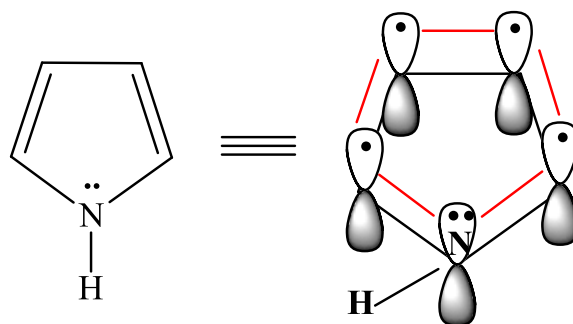


Все атомы углерода в цикле находятся в sp^2 -гибридизации, атом азота также находится в sp^2 -гибридизации, при этом пиррольный атом азота поставляет в единое π -электронное облако двухэлектронную P_z -орбиталь.

Электронное строение пиррольного атома азота:



Общая π -электронная плотность пиррола включает в себя $4n + 2 = 6$ π -электронов:

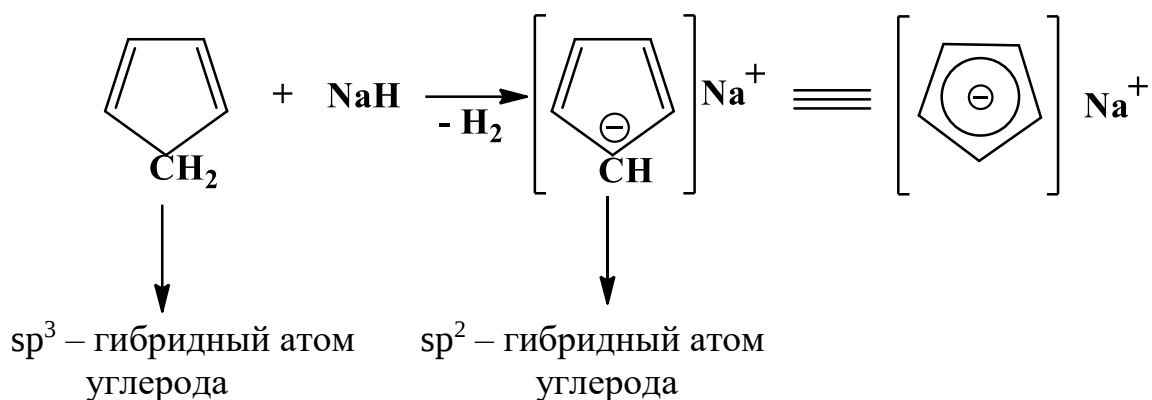


В молекуле пиррола имеет место p, π -сопряжение. Системы, имеющие пиррольный азот, называют π -избыточными или суперароматическими системами.

Понятие ароматичности распространяется не только на нейтральные молекулы, но и на заряженные ионы.

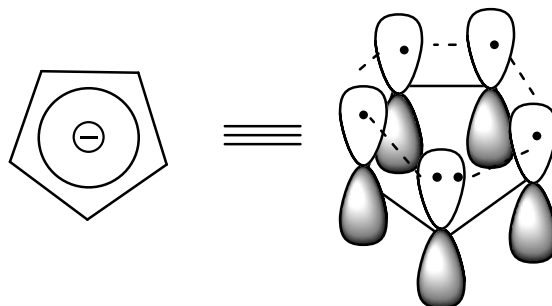
При замене фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$ в бензоле на $-\text{CH}-$ возникает карбоциклический цикlopentadiенил-анион, относящийся к небензоидной структуре.

Цикlopentadiенил-анион образуется при отщеплении протона от цикlopentadiена-1, 3.



Критерии ароматичности для цикlopentadiенил-аниона:

- 1) соединение циклическое;
- 2) все атомы углерода имеют sp^2 -гибридизацию;
- 3) общая π -электронная система включает в себя: $4n + 2 = 6$ π -электронов:



Цикlopentadiенил ион входит в состав лекарственного препарата ферроцена (дициклопентадиенил железа) и природного азулена.

3 ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ. ИНДУКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Индуктивный (индукционный) эффект – это смещение электронной плотности в простых или σ -связях, который возникает в силу различной электроотрицательности атомов. Обозначается индуктивный эффект буквой I [1].

Индуктивный эффект по знаку может быть (+I) – положительный и (-I) – отрицательный в зависимости от того, электронодонорные или электроноакцепторные свойства проявляет данный атом или атомная группа.

Электронодонорным (ЭДЗ) называется такой заместитель, благодаря которому происходит повышение электронной плотности в цепи: алкильные группы ($-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ и т.д.)

Электроноакцепторным (ЭАЗ) называется такой заместитель, благодаря которому происходит понижение электронной плотности в цепи: ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{Hal}$ и др.)

Для изображения такого смещения используют ($\rightarrow$) стрелку на σ -связи, которая направлена к более электроотрицательному атому, например:

Особенности индуктивного эффекта:

- индуктивный эффект заместителей распространяется всегда в одном направлении;
- индуктивный эффект постепенно затухает, вызывая поляризацию максимум 3 – 4 связей;
- в ряду алкильных радикалов наибольшим +I-эффектом, обладают третичные, затем вторичные и первичные радикалы;
- увеличение +I-эффекта наблюдается с увеличением углеродной цепи в ряду предельных радикалов: $-\text{CH}_3 < -\text{C}_2\text{H}_5 < -\text{C}_3\text{H}_7 < -\text{C}_4\text{H}_9$;
- все ненасыщенные и ароматические заместители оказывают -I эффект.

4 МЕЗОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ

Влияние заместителя, передаваемое по сопряженной системе π -связей с перераспределением электронной плотности называется *мезомерным эффектом* (обозначают M) [2].

Мезомерный эффект имеет место под влиянием заместителя, являющегося участником этой сопряженной системы. Для того чтобы заместитель сам входил в сопряженную систему, он должен иметь либо двойную связь (π , π -сопряжение) либо гетероатом с неподеленной парой (p , π -сопряжение).

Мезомерный эффект передается по сопряженной цепи без затухания.

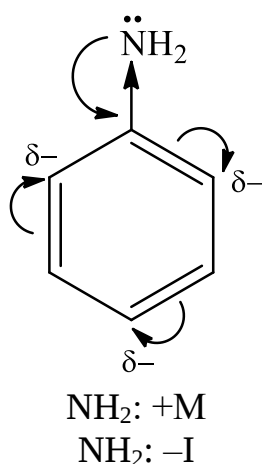
M-эффект может быть:

1) положительным (+M) – проявляют ЭДЗ, имеющие в своем составе гетероатомы с неподеленными электронными парами ($-\text{OH}$; $-\text{Hal}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OR}$ и др.). Эти электронные пары ЭДЗ поставляют в сопряженную систему, увеличивая ее эл. плотность;

2) отрицательным (-M) – обладают ЭАЗ, имеющие в своем составе кратные связи ($-\text{NO}_2$; $-\text{C}=\text{O}$; $-\text{COOH}$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{CONH}_2$). ЭАЗ оттягивают электронную плотность на себя, понижая ее в системе.

Мезомерный эффект графически изображается изогнутыми стрелками, начало которых показывает какие p - или π -электроны смещаются, а конец – связь или атом к которым они смещаются. I- и M-эффекты не всегда совпадают по направлению.

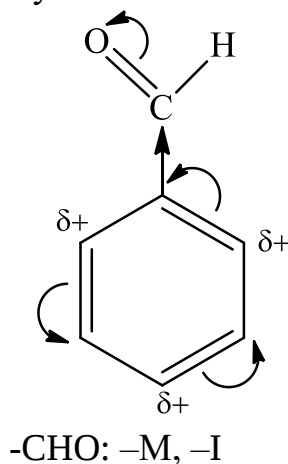
Например:



В молекуле анилина аминогруппа оказывает $-I$ -эффект. За счет p, π -сопряжения атом азота аминогруппы проявляет $+M$ -эффект. В данном случае мезомерный эффект сильнее, следовательно, аминогруппа является электронодонорным заместителем по отношению к ароматической связи бензольного кольца, повышая электронную плотность в ароматической системе.

В реагирующей молекуле мезомерный эффект всегда больше индуктивного $M \gg I$.

Альдегидная группа в бензальдегиде является электроноакцепторным заместителем и оттягивает электронную плотность на себя:



В целом, рассмотрение электронных эффектов позволяет правильно показать распределение электронной плотности, выделить в молекуле реакционные центры и на основании данного анализа предсказать реакционную способность соединения.

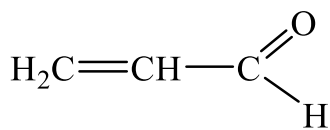
Примеры выполнения упражнений:

Упражнение 1. Какие из приведенных соединений являются сопряженными? Графически изобразите смещение электронной плотности в молекулах. Укажите вид и знак электронных эффектов функциональных групп или радикалов и определите, являются они электронодонорными или электроноакцепторными?

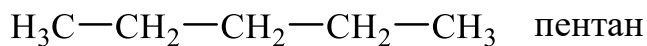
а) пропеналь; б) пентан; в) фенол; г) этанол

Решение

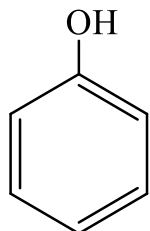
Структурные формулы соединений:



пропеналь



пентан



фенол

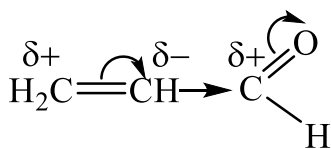


этанол

Виды сопряжения:

- а) пропеналь – π, π -сопряжение в открытой системе
- б) несопряженная система
- в) π, π -сопряжение в замкнутой цепи и p, π -сопряжение гидроксильной группы с бензольным кольцом
- г) несопряженная система

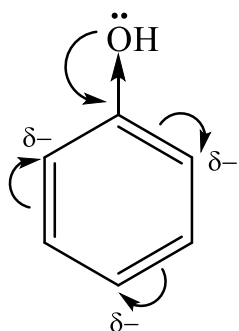
Распределение электронной плотности:



пропеналь
-I, -M (ЭАЗ)



эффекты отсутствуют



фенол
-I, +M (ЭДЗ)

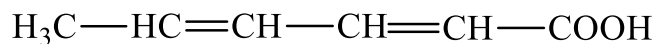


эффекты отсутствуют

Упражнение 2. Сорбиновая кислота, впервые выделенная из сока рябины, является антисептиком. Покажите перераспределение электронной плотности в диеновом фрагменте сорбиновой кислоты под влиянием заместителей в сравнении с незамещенным бутадиеном-1,3.

Решение

Структурная формула сорбиновой кислоты:

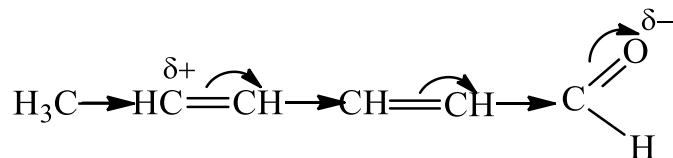


В молекуле сорбиновой кислоты CH_3 -группа проявляет слабый положительный индуктивный эффект $+I$ и оказывает электронодонорное влияние, повышая электронную плотность в диеновом фрагменте молекулы.

Электроноакцепторная COOH -группа обладает отрицательным индуктивным эффектом $-I$ и понижает электронную плотность в связанном с ней фрагменте молекулы; при этом одновременно со смещением электронной плотности по системе σ -связей происходит поляризация электронов σ -связей, обладающих большей подвижностью.

За счет индуктивных эффектов CH_3 - и COOH -групп σ -и π -связи в молекуле поляризуются и электронная плотность смещается от диенового фрагмента к карбоксильной группе.

Кроме того, в молекуле сорбиновой кислоты COOH -группа находится π, π -сопряжении с диеновой системой и проявляет отрицательный мезомерный эффект $-M$, который по направлению совпадает с ее индуктивным эффектом. За счет этого электронная плотность сопряженной системы смещается в сторону более электроотрицательного атома кислорода:



Таким образом, в результате суммарного действия мезомерного и индуктивного эффектов карбоксильной и метильной групп электронная плотность в диеновом фрагменте сорбиновой кислоты понижена по сравнению с незамещенным бутадиеном-1,3. Это приводит к снижению его реакционной способности в тех реакциях, которые начинаются с атаки электронодефицитными частицами, например, в реакциях окисления и электрофильного присоединения.

Контроль усвоения темы

Письменная самостоятельная работа студентов.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА (СРС)

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к лабораторным занятиям;
- конспектирование учебной литературы;
- выполнение заданий для самоконтроля знаний;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций.

Основные методы организации самостоятельной работы:

- изучение темы и подготовка устных ответов на вопросы, вынесенные на СРС;
- написание и презентация реферата;
- выполнение заданий, предложенных для самостоятельной работы.

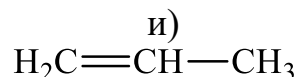
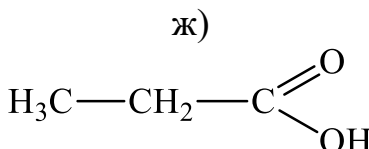
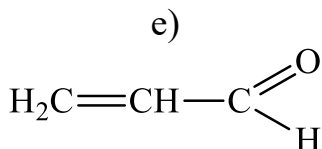
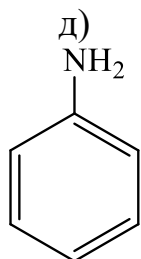
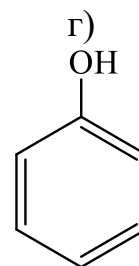
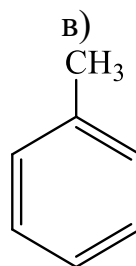
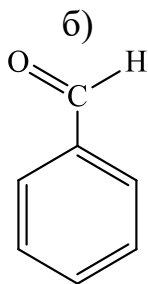
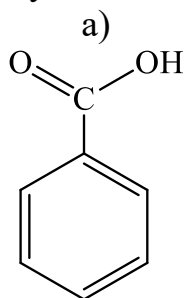
Перечень заданий СРС:

1. Приведите критерии ароматичности и обоснуйте принадлежность анилина к ароматическим соединениям.

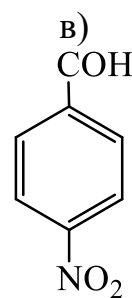
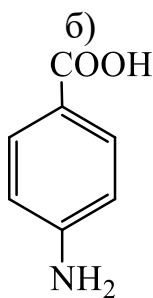
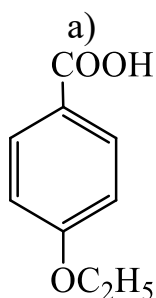
2. В основе ряда биологических систем: гемоглобин, хлорофилл, некоторые ферменты лежит порфиновый макроцикл. Напишите структурную формулу порфина и объясните причину его повышенной термодинамической устойчивости.

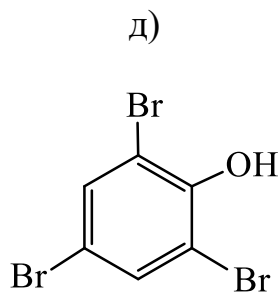
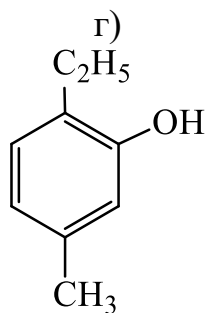
3. Одинаковое ли влияние оказывает гидроксильная группа в молекулах этанола, фенола и бензилового спирта? Укажите вид и знак электронных эффектов и изобразите эффекты графически.

4. Укажите вид и знак электронных эффектов и определите электронодонорный и электроноакцепторный характер функциональных групп в следующих соединениях:



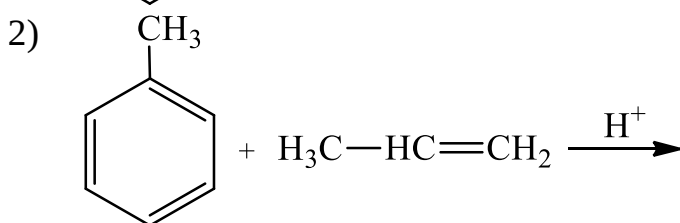
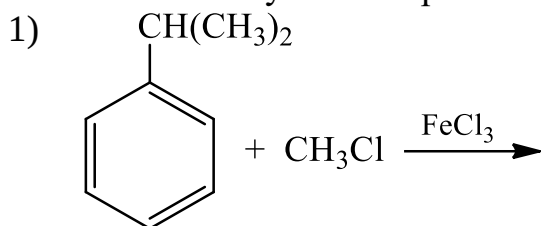
5. В каком соединении все заместители проявляют электронодонорные свойства?



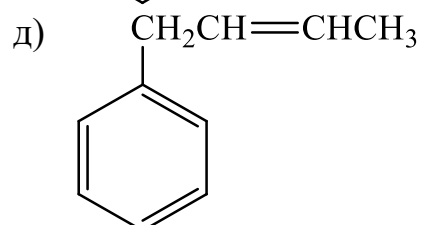
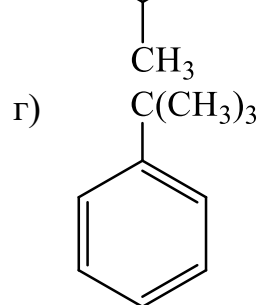
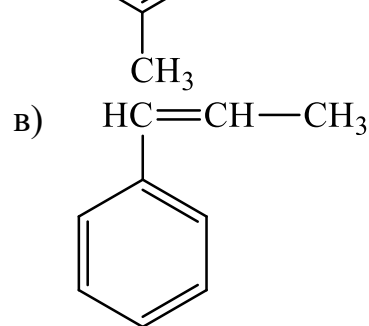
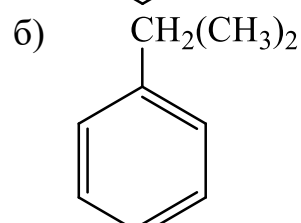
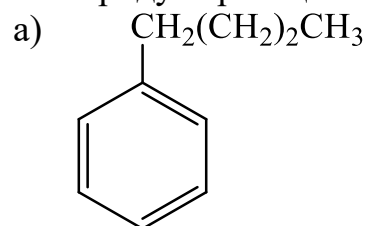


6. Установите соответствие:

Реагенты и условия протекания реакции:



Продукт реакции:



7. ПЕРЕЧЕНЬ СОЕДИНЕНИЙ, ФОРМУЛЫ КОТОРЫХ НУЖНО ЗНАТЬ:

1. Бутадиен-1,3

6. Пиримидин

11. Антрацен

2. Пиррол

7. Имидазол

12. Фенантрен

3. Тиофен

8. Пурин

13. Циклопентадиенил-анион

4. Фуран

9. Бензол

14. Тропилий-катион

5. Пиридин

10. Нафталин

15. Азулен

Контроль СРС осуществляется в виде:

- оценки устного ответа на вопрос, реферата, доклада или презентации;
- письменная самостоятельная работа студентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Биоорганическая химия : учебник / И.В. Романовский [и др.] ; под общ. ред. И.В. Романовского. – Минск : Новое знание ; М. : ИНФРА-М, 2015. – 504 с.
2. Павловский, Н. Д. Биоорганическая химия : курс лекций для студентов фак. иностр. учащихся с рус. яз. обучения (специальность 1-79 01 01 «Лечеб. дело») / Н.Д. Павловский, В.К. Гуца ; УО «ГрГМУ», Каф. общей и биоорганической химии. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 174 с.
3. Биоорганическая химия. Руководство к практическим занятиям : учеб.-метод. пособие [Электронный ресурс] / Н. А. Тюкавкина [и др.] , под ред. Н. А. Тюкавкиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 238 с. Режим доступа: https://fileskachat.com/file/85834_ef1f41af72cd528b8250488ffcd67856.html. – Дата доступа: 24.05.2021.
4. Биоорганическая химия : практикум [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения РБ, БГМУ, Каф. биоорганической химии ; О. Н. Ринейская [и др.]. – 2-е изд. – Минск : БГМУ, 2021. – 140 с. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/33681>. – Дата доступа: 15.03.2022.