

Тема 1. Загальні поняття про біологічно активні сполуки (БАРи) та біологічно активні добавки БАДи.

1. Хімічний зв'язок та взаємний вплив атомів у біоорганічних сполуках.
2. Загальна характеристика, класифікація та номенклатура БАР та БАД.
3. Стереοізомерія.

Основні поняття: хімічний зв'язок в біоорганічних сполуках, гетероатом, елементи-органогени, атомні орбіталі, гібридизація орбіталей, індуктивний ефект, мезомерний ефект, міжнародна номенклатура, клас сполук, замісникова номенклатура, родоначальна структура, карбоновий ланцюг проекційні формули, конформаційні ізомери, енантіомери, стереоспецифічні реакції

••

Хімічні властивості органічних сполук обумовлені типом хімічних зв'язків, природою атомів, типом їх зв'язку та їх взаємним впливом молекулі. Ці чинники у свою чергу визначаються електронною будовою атомів і взаємодією їхніх атомних орбіталей.

1.1. Хімічний зв'язок та взаємний вплив атомів у біоорганічних сполуках

1.1.1. Електронна будова елементів-органогенів

Атомні орбіталі

Електрон одночасно має властивості хвилі та частки. Для опису його руху навколо ядра використовується хвильова функція $\psi(x, y, z)$, де x, y, z – просторові координати. Квадрат модуля функції $[\psi]^2$ визначає ймовірність знаходження електрона в елементарному обсязі, а функція описує орбіталь.

Частина атомного простору, в якому ймовірність знаходження електрона максимальна, називається атомною орбіталлю (АО).

Положення орбіталей і електронів, що їх займають, визначається квантовими числами. Головне квантове число n характеризує основний рівень енергії орбіталі. Побічне (орбітальне) квантове число l визначає форму орбіталі. При $l=0$ атомна орбіталь має сферичну форму й позначається як s -орбіталь (рис. 1.1)



Рис. 1.1 Атомна s-орбіталь

При $l=1$ атомна орбіталь має форму об'ємної вісімки (дві однакові пелюстки) і називається p -орбіталлю. Вона характеризується наявністю однієї вузлової площини. Вірогідність знаходження електрона в одній площині дорівнює 0. Магнітне квантове число m визначає орієнтацію орбіталі в просторі (рис. 1.2)

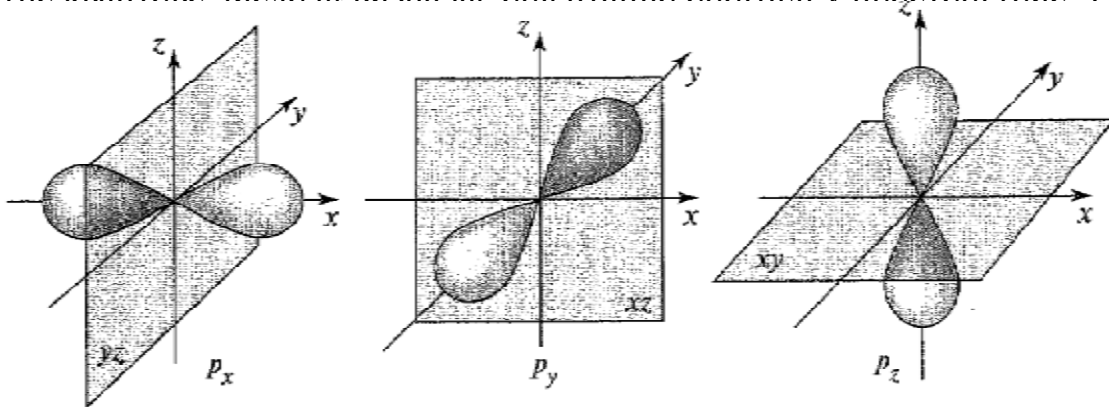


Рис.1.2. Атомні p -орбіталі (показано вузлові площини)

Обертання електрона навколо своєї осі, називається спіном і характеризується спіновим квантовим числом s , що приймає одне з двох значень: $+1/2$ чи $-1/2$.

Загальна кількість електронів, здатних заповнити орбіталі, на прикладі двох енергетичних рівнів показано в таблиці 1.1. При заповненні АО електронами дотримуються трьох основних правил, а саме:

- принципу стійкості;
- принципу Паулі;
- принципу Гунда.

Таблиця 1.1. Заповнення АО електронами

Основний енергетичний рівень n	Максимальна кількість електронів $2n^2$	Символи орбіталей	
		$l=0$	$l=1$
1	2	1s	
2	8	2s	$2p_x 2p_y 2p_z$

Відповідно до принципу стійкості АО заповнюються в порядку підвищення їх енергетичних рівнів: $1s < 2s < 3s < 3p < 4s < 3d$, тобто спочатку заповнюються орбіталі з меншою енергією.

За принципом Паулі на одній АО може знаходитися не більше двох електронів з протилежними спінами.

За правилом Гунда електрони розташовуються на АО так, щоб зберігалася найбільша кількість електронів з паралельними спінами, тобто на АО з однаковою енергією, так званих вироджених орбіталах, електрони намагаються розташуватися поодиночі.

Найважливішими органоменами є в основному елементи другого (C, N, O) і третього (P, S, Cl) періодів періодичної системи. У хімічних перетвореннях

беруть участь електрони зовнішнього електронного рівня - *валентні* електрони (табл. 1.2).

Таблиця 1.2. Електронна конфігурація елементів-органогенів (кольором виділені валентні електрони)

Елемент	Атомний номер	Заповнення орбіталей				
		1s	2s	2p	3s	3p
H	1	1				
C	6	2	2	2		
N	7	2	2	3		
O	8	2	2	4		
P	15	2	2	6	2	3
S	16	2	2	6	2	4
Cl	17	2	2	6	2	5

Гібридизація орбіталей

У хімії широко використовується уявлення про гібридні орбіталі атома вуглецю та інших елементів. Поняття про гібридизацію як спосіб опису перебудови орбіталей необхідно в тих випадках, коли кількість неспарених електронів в основному стані атома менша від кількості утворюваних зв'язків. Постулюється, що різні атомні орбіталі, що мають близькі значення рівня енергії, взаємодіють між собою, утворюючи гібридні орбіталі з однаковою формою та енергією.

Гібридні орбіталі за рахунок більшого перекривання утворюють міцніші зв'язки порівняно з негібридизованими орбіталями. Тип гібридизації визначає спрямованість гібридних АО у просторі, а отже, і геометрію молекул.

Залежно від кількості орбіталей, що вступили в гібридизацію, атом вуглецю може знаходитися в одному з трьох станів гібридизації.

sp^3 -Гібридизація. В результаті sp^3 -гібридизації (рис. 1.3,а) атом вуглецю з основного стану $1s^2 2s^2 2p^2$ за рахунок переміщення електрона з $2s$ - на $2p$ -орбіталь переходить у збуджений стан $1s^2 2s^2 2p^3$. При зміщенні чотирьох зовнішніх АО збудженого атома вуглецю (однієї $2s$ - і трьох $2p$ -орбіталей) виникають чотири рівноцінні sp^3 -гібридні орбіталі. Вони мають форму об'ємної вісімки, одна з лопатей якої значно більша за іншу. Внаслідок взаємного відштовхування гібридні АО спрямовані в просторі до вершин тетраедра і кути між ними дорівнюють $109,5^\circ$ (найбільш вигідне положення).

Кожна гібридна орбіталь в атомі заповнюється одним електроном. Атом вуглецю у стані sp^3 -гібридизації має електронну конфігурацію $1s^2 (2sp^3)^4$. Такий стан гібридизації характерний для атомів вуглецю в насичених вуглеводнях (алканах) і відповідно в алкільних радикалах їх похідних.

sp^2 -Гібридизація.

У результаті sp^2 -гібридизації за рахунок зміщення однієї $2s$ - і двох $2p$ -АО збудженого атома вуглецю утворюються три рівноцінні sp^2 -гібридні орбіталі, розташовані в одній площині під кутом 120° (рис. 1.3, б). Негібридизована $2p_z$ -АО знаходиться в перпендикулярній площині. Атом вуглецю у стані sp^2 -гібридизації має електронну конфігурацію $1s^2(2sp^2)^32p^1$ (рис. 1.4, в). Такий атом вуглецю характерний для ненасичених вуглеводнів (алкенів), а також для деяких функціональних груп, наприклад карбонільної, карбоксильної та ін.

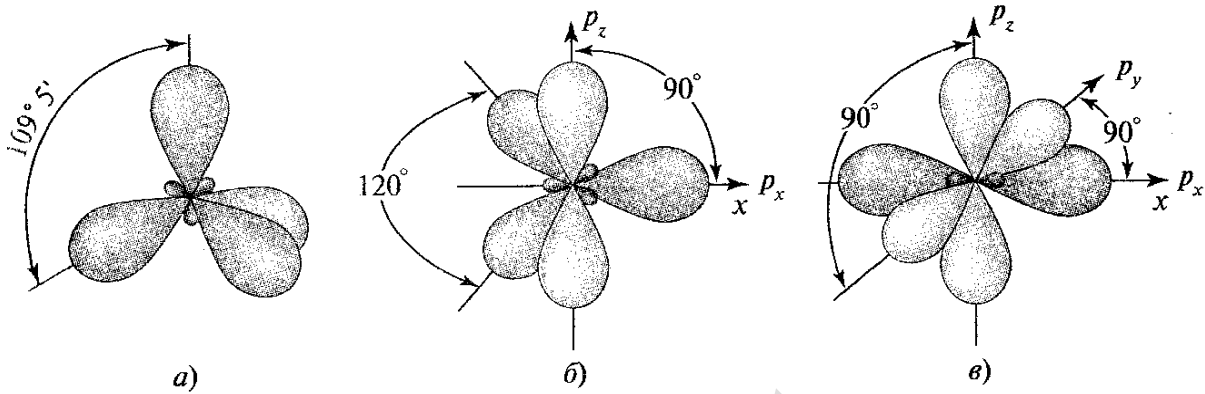


Рис. 1.3. Види гібридизації атома вуглецю (кольором показано негібридизовані p -АО)

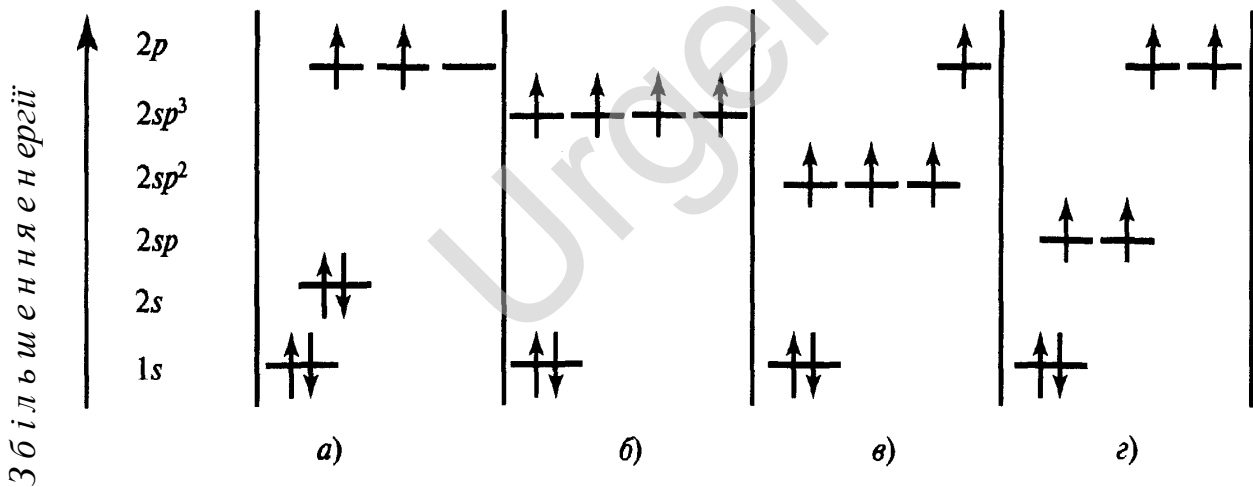


Рис. 1.4. Розподіл електронів за орбіталами атома вуглецю в основному і гібридизованих станах

sp -Гібридизація.

У результаті sp -гібридизації за рахунок зміщення однієї $2s$ - і однієї $2p$ -орбіталей збудженого атома вуглецю утворюються дві рівноцінні sp -гібридні АО, розташовані лінійно під кутом 180° .

Решта негібридизованих $2p$ -АО розташовується у взаємно перпендикулярних площинах. Атом вуглецю у стані sp -гібридизації має електронну конфігурацію $1s^2(2sp)^22p^2$ (рис. 1.4, з). Такий атом зустрічається у сполуках, що мають потрійний зв'язок, наприклад в алкінах, нітрилі.

У гібридизованому стані можуть знаходитися й атоми інших елементів. Наприклад, атом азоту в іоні амонію NH_4^+ і відповідно алкіламонію RNH_3^+ ,

перебуває у стані гібридизації; у піролі й піридині – sp^2 -гібридизації; у нітрилі – sp -гібридизації.

1.2. Ковалентні зв'язки

Основним типом хімічних зв'язків в органічних сполуках є ковалентні зв'язки.

Ковалентним називається хімічний зв'язок, утворений за рахунок усупільнення електронів атомів, що зв'язані між собою.

Ці усупільнені електрони займають молекулярні орбіталі (МО). Як правило, МО є багатоцентровою орбіталлю і електрони, що її заповнюють, делокалізовані (розосереджені). Заповнення МО електронами відбувається з дотриманням принципу Паулі. Таким чином, МО, як і АО, може бути вакантною, заповненою одним або двома електронами з протилежними спінами.

Для квантово-механічного опису ковалентного зв'язку використовують два основних підходи: метод валентних зв'язків (ВЗ) і метод молекулярних орбіталей (МО).

В основі методу ВЗ лежить уявлення про спаровування електронів, АО, що відбувається при перекриванні. Узагальнена пара електронів з протилежними спінами утворює між ядрами двох атомів область з підвищеною електронною щільністю, що притягує обидва ядра. Виникає двоелектронний ковалентний зв'язок. АО в молекулі зберігають свою індивідуальність. Обидва спарені електрони залишаються на АО зв'язаних атомів, тобто вони локалізовані між ядрами.

Згідно з методом МО електрони зв'язку (не обов'язково два) не локалізовані на АО певних атомів, а знаходяться на МО, що є лінійною комбінацією атомних орбіталей (ЛКАО) усіх атомів, становлять молекулу (лінійна комбінація означає, що хвильові функції ψ беруться в першому ступені). Кількість МО, що утворюються, дорівнює кількості АО, що перекриваються. За методом МО перекривання (лінійна комбінація) двох АО зумовлює утворення двох МО – тієї, що зв'язує, і тієї, що розпушує.

МО, отримана при додаванні хвильових функцій (атомних орбіталей) і та, що має меншу енергію, ніж АО, що її утворюють, називається такою, що зв'язує.

Знаходження електронів на ній зменшує загальну енергію молекули та забезпечує зв'язування атомів.

МО з високою енергією, отримана шляхом віднімання хвильових функцій, називається такою, що розпушує (антизв'язок).

Для тієїМО, що розпушує, вірогідність знаходження електронів між ядрами дорівнює 0. Ця орбіталь вакантна.

Окрім тих, що зв'язують і розпушують, існують ще й ті МО, які не зв'язують. Вони позначаються n -МО. За величиною енергії вони розташовуються між тимиМО, що зв'язують і розпушують. n -МО утворюються

за рахунок АО, що несуть неподільну пару електронів, які не беруть участів хімічному зв'язку.

σ - і π - Зв'язки

Існують два типи ковалентного зв'язку : σ (сигма)- і π (пі)- зв'язки.

σ - зв'язком називається одинарний ковалентний зв'язок, утворений при перекриванні АО по прямій (осі), що з'єднує ядра двох зв'язаних атомів з максимумом перекривання на цій прямій.

σ -зв'язок може виникати при перекриванні будь-яких (гібридних) АО. У органігенів (вуглець, азот, кисень, сірка) в утворенні зв'язків можуть брати участь гібридні орбіталі, що забезпечують ефективніше перекривання. На рис. 1.5 показано утворення σ -зв'язку між атомами вуглецю за рахунок осьового перекривання їх гібридних sp^3 -АО і σ -зв'язків С –Н шляхом перекривання гібридної sp^3 -АО вуглецю і s -АО водню.

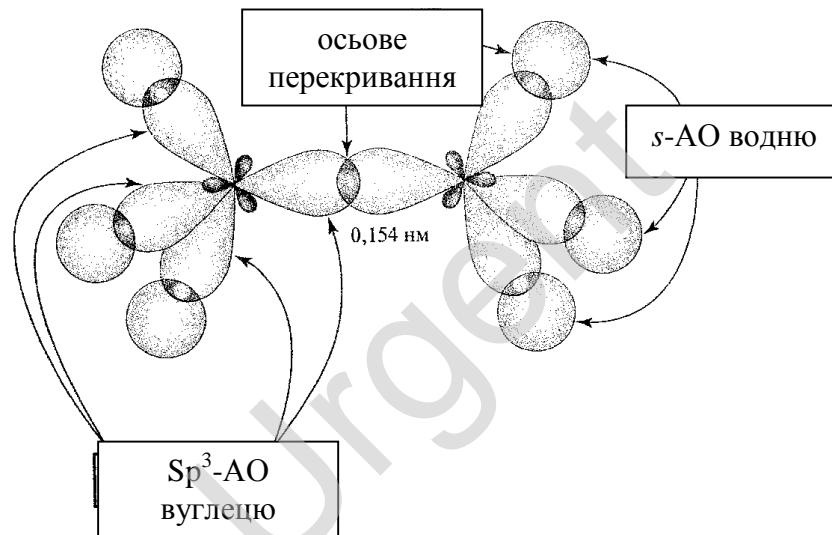


Рис. 1.5. Утворення σ - зв'язку в етані шляхом осьового перекривання АО

Окрім осьового, можливий ще один вид перекривання - бічне перекривання p -АО, що зумовлює утворення π -зв'язку(рис.1.6).

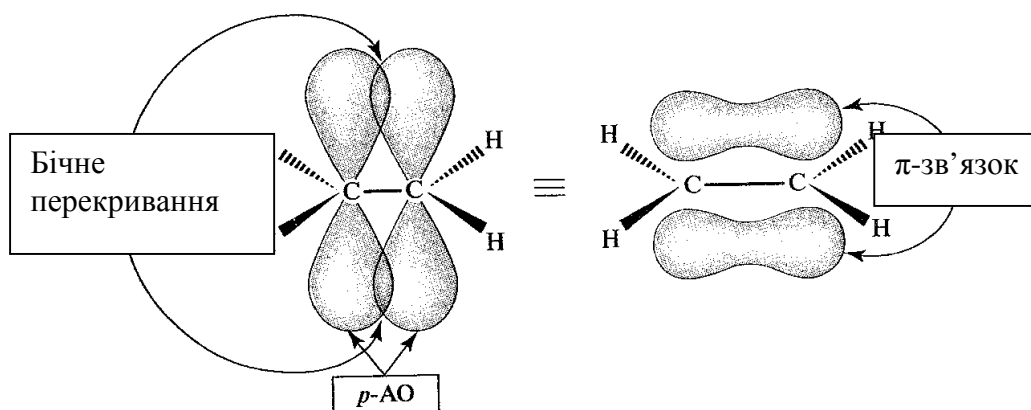


Рис. 1.6. Утворення π -зв'язку в етилені за рахунок бічного перекривання p -АО

π -Зв'язком називається зв'язок, утворений при бічному перекриванні негібридизованих p -АО з максимумом перекривання по обидвабоки від прямої, що з'єднує ядра атомів.

Кратні зв'язки, що зустрічаються в органічних сполуках, є поєднанням σ - і π -зв'язків: подвійного – одного σ - і одного π -, потрійного - одного σ - і двох π -зв'язків.

Властивості ковалентного зв'язку виражаються через такі кількісні характеристики, як:

- енергія;
- довжина;
- полярність;
- поляризація.

Енергія зв'язку - це енергія, що виділяється при утворенні зв'язку або необхідна для роз'єднання двох зв'язаних атомів. Вона служить ступенем міцності зв'язку: чим більша енергія, тим міцніший зв'язок (табл. 1.3).

Таблиця 1.3. Основні характеристики ковалентних зв'язків

Зв'язок	Гібридизація атома вуглецю	Енергія(середнє значення), кДж/моль(ккал/моль)	Довжина зв'язку, нм	Дипольний момент, D
C—C	sp^3	348(83)	0,154	0
C=C	sp^2	620(148)	0,134	0
C≡C	sp	814(194)	0,120	0
C—H	sp^3	414(99)	0,110	0,30
C—H	sp^2	435(104)	0,107	0,40
C—O	sp^3	344(82)	0,143	0,86
C=O	sp^2	708(169)	0,121	2,40
C—F	sp^3	473(113)	0,140	1,39
C—Cl	sp^3	331(79)	0,176	1,47
C—Br	sp^3	277(66)	0,194	1,42
C—I	sp^3	239(57)	0,213	1,25
C—N	sp^3	293(70)	0,147	0,45
C=N	sp^2	598(143)	0,128	1,40
C—S	sp^3	260(62)	0,181	0,80
O—H	—	460(110)	0,096	1,51
N—H	—	390(93)	0,101	1,31
S—H	—	348(83)	0,130	0,70

Довжина зв'язку - ця відстань між центрами зв'язаних атомів. Подвійний зв'язок коротший за одинарний, а потрійний - коротший за подвійний (див. табл. 1.3). Для зв'язків між атомами вуглецю, що знаходяться в різному стані гібридизації, характерна загальна закономірність: зі збільшенням частки орбіталі в гібридній орбіталі зменшується довжина зв'язку.

Наприклад, у ряді сполук - пропан $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, пропен $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, пропін $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$ - довжина зв'язку CH_3-C відповідно дорівнює 0,154, 0,150 та 0,146 нм.

Полярність зв'язку обумовлена нерівномірним розподілом (поляризацією) електронної щільності. Полярність молекули кількісно оцінюють за величиною її дипольного моменту, вимірюваного в кулон-метрах або дебаях ($1\text{D} = 3,4 \cdot 10^{-30}$ Кл·м).

З дипольних моментів молекули можуть бути обчислені дипольні моменти окремих зв'язків (див. табл. 1.3). Чим більшим є дипольний момент, тим більш полярний зв'язок. Причиною полярності зв'язку є відмінність в електронегативності та зв'язаних атомах.

Електронегативність характеризує здатність атома в молекулі утримувати валентні електрони. Зі збільшенням електронегативності атома зростає ступінь зміщення в його бік електронного зв'язку.

Ґрунтуючись на значеннях енергії зв'язків, американський хімік Л. Полінг запропонував кількісну характеристику відносно електронегативності атомів (шкала Полінга).

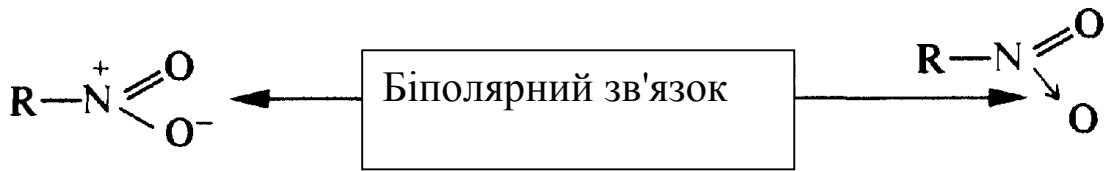
Електронегативність не є абсолютною константою елемента. Вона залежить від ефективного заряду ядра, виду гібридизації АО і впливу замісників. Наприклад, відносна електронегативність атома вуглецю, що перебуває у стані sp^2 -чи sp -гібридизації, вища, ніж у стані sp^3 -гібридизації, що пов'язано зі збільшенням в гібридній орбіталі частки s -орбіталі.

Під час переходу атомів з sp^3 - у sp^2 - і потім у sp - гібридизований стан поступово зменшується протяжність гібридної орбіталі (особливо в напрямку, що забезпечує найбільше перекривання при утворенні σ -зв'язку), а це означає, що в такій самій послідовності максимум електронної щільності розташовується все ближче до ядра відповідного атома.

При неполярному або практично неполярному ковалентному зв'язку різниця у відносній електронегативності зв'язаних атомів дорівнює або наближена до нуля. Зі збільшенням різниці в електронегативності зростає полярність зв'язку. При різниці до 0,4 говорять про слабополярний, більше 0,5 - сильнополярний ковалентний зв'язок і більше 2,0 - іонний зв'язок. Полярні ковалентні зв'язки схильні до генеролітичного розриву.

Поляризованість зв'язку виражається у зміщенні електронів зв'язку під впливом зовнішнього електричного поля, у тому числі й іншої реагуючої частки. Поляризованість визначається рухливістю електронів. Чим далі електрони розташовані від ядер, тим вони рухливіші.

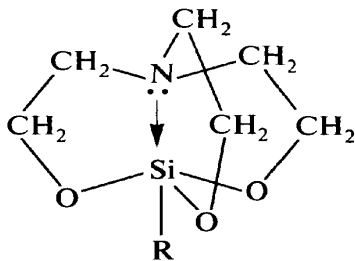
За поляризованістю π -зв'язок значно перевершує σ -зв'язок, оскільки максимум електронної щільності π -зв'язку розташовується далі від зв'язаних ядер. Поляризованість значною мірою визначає реакційну здатність молекул відносно полярних реагентів.



Нітросполука

Одночасно з утворенням ковалентного зв'язку за рахунок неподільної пари електронів атома на зв'язаних атомах виникають протилежні за знаком заряди. Електростатичне поєднання ковалентних та іонних зв'язків дає біполярний зв'язок, характерною ознакою якого є наявність протилежних зарядів на ковалентно зв'язаних атомах.

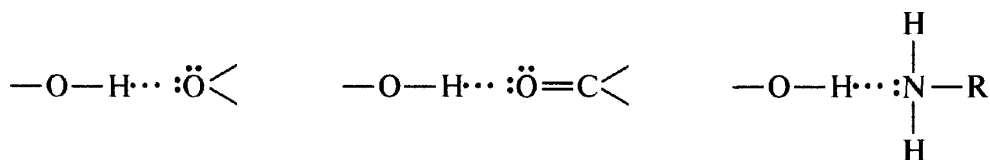
Утворення донорно-акцепторного зв'язку може спостерігатися і в тих випадках, коли донорний та акцепторний атоми знаходяться всередині однієї молекули і внаслідок особливостей просторової будови зближені на відстань, достатню для їхньої взаємодії. Прикладом сполук з таким внутрішньо молекулярним координаційним зв'язком є силатрани, що часто проявляють високу біологічну активність.



силатрани
(R=Hal, Alk, Ar та ін.)

Водневі зв'язки

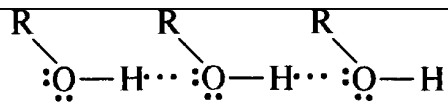
Атом водню, пов'язаний з сильно електронегативним елементом (азотом, киснем, фтором та ін.), здатний взаємодіяти з неподільною парою електронів іншого досить електронегативного атома цієї ж самої або іншої молекули. В результаті виникає водневий зв'язок, що є різновидом донорно-акцепторного зв'язку. Графічно водневий зв'язок зазвичай позначається трьома крапками.



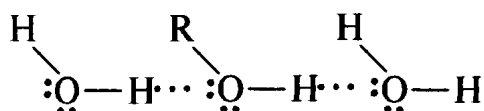
Енергія водневого зв'язку невелика (10-4- кДж/моль) і в основному визначається електростатичною взаємодією.

Міжмолекулярні водневі зв'язки обумовлюють асоціацію органічних сполук, наприклад спиртів.

Міжмолекулярний
водневий зв'язок

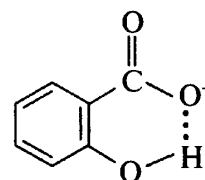


асоціація молекул спирту



Гідратація молекул спирту

Внутрішньомолекулярний
водневий зв'язок



Саліцилат-іон

Водневі зв'язки впливають на фізичні (температура кипіння і плавлення, в'язкість, спектральні характеристики) і хімічні (кислотно-основні) властивості сполук. Так, температура кипіння етанолу $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ($78,3^\circ\text{C}$) значно вища, ніж у ефіру диметилу CH_3OCH_3 (-24°C), що має однакову з ним молекулярну масу й не асоціюється за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків. Органічні сполуки можуть взаємодіяти з розчинником, тобто сольватуватися, за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків. Наприклад, у водному розчині відбувається гідратація спиртів.

1.3. Спряження і ароматичність

Ковалентний зв'язок може бути локалізованим і делокалізованим. Локалізованим називають зв'язок, електрони якого поділені між двома ядрами зв'язаних атомів. У тих випадках, коли електрони зв'язку поділені більш ніж між двома ядрами, говорять про делокалізований зв'язок.

Делокалізований зв'язок - ковалентний зв'язок, молекулярна орбіталь якого охоплює більше двох атомів.

Делокалізованими зв'язками у більшості випадків є π -зв'язки.

Вони характерні для зв'язаних систем - сполук, що містять кратні зв'язки, відокремлені одним простим зв'язком від сусіднього атома, який має p -орбіталь.

У цих системах здійснюється особливий вид впливу атомів - спряження. Делокалізовані p -орбіталі, що беруть участь у спряженні, можуть належати або двом і більше π -зв'язкам, або π -зв'язку та одному атому з p -орбіталлю. Відповідно розрізняють π,π -спряження і p,π -спряження.

Система спряження може бути відкритою або замкнутою і містити не лише атоми вуглецю, але й гетероатоми.

Системи з відкритим ланцюгом спряження

π,π-Спряження. Простим прикладом спряжених систем з карбоновим ланцюгом є бутадієн-1,3 (рис. 1.7, а). За даними електронографії атоми вуглецю і водню, а отже, і всі σ-зв'язки в його молекулі лежать в одній площині, утворюючи плоский σ-скелет. Атоми вуглецю перебувають у стані sp^2 -гібридизації. Негібридизовані р-АО кожного атома вуглецю розташовані перпендикулярно до площини σ-скелета і паралельно один одному, що є необхідною умовою для їх перекривання.

Перекривання відбувається не лише між р-АО С-1 і С-2, С-3 та С-4, а також між р-АО С-2 та С-3 (рис. 1.7, б).

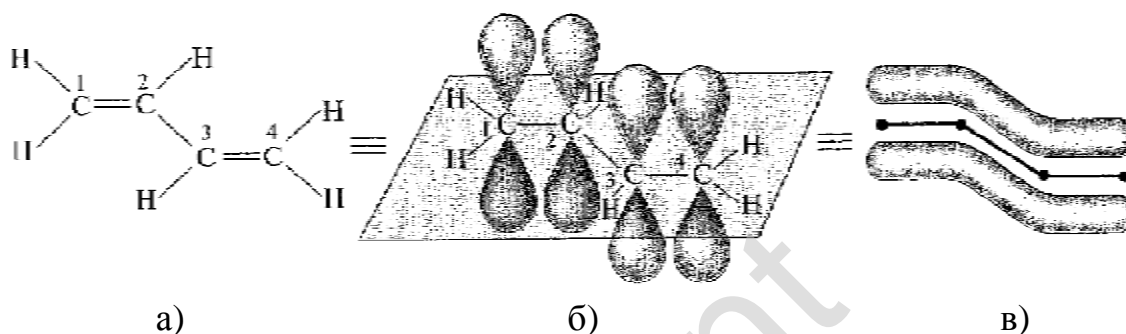


Рис. 1.7. Атомно-орбітальна модель бутадієну-1,3.

У результаті утворюється єдина π -система, що охоплює чотири атоми вуглецю, таким чином виникає делокалізований ковалентний зв'язок (рис. 1.7, в). Це знаходить відображення у зміні довжин зв'язків у молекулі. Довжина зв'язку С-1 - С-2, а також С-3 - С-4 у бутадієні-1,3 дещо збільшена, а відстань між С-2 і С-3 скорочена порівняно із звичайними подвійними й одинарними зв'язками відповідно, тобто процес делокалізації електронів призводить до вирівнювання довжин зв'язків.

Вуглеводні з великою кількістю зв'язаних подвійних зв'язків поширені у рослинному світі. До них належать, наприклад, каротини.

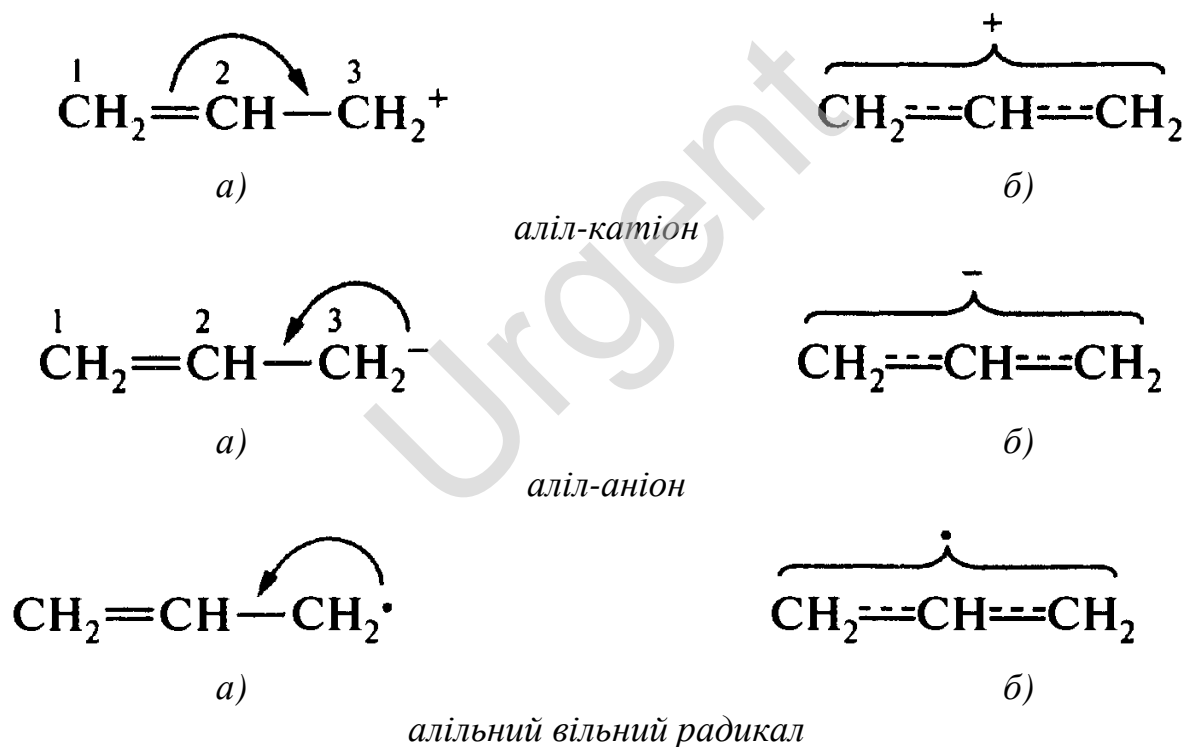
Система сполучення може включати і гетероатоми. Прикладом π, π -спряжених систем з гетероатомом у ланцюзі можуть слугувати α, β -ненасичені карбонільні сполуки. Наприклад, їх простий представник акролеїн $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ має ланцюг спряження, що включає три sp^2 -гібридизовані атоми вуглецю і атом кисню, кожен з яких вносить в єдину π -систему по одному р-електрону.

р,π-спряження. У r, π -спряжених системах з вуглеводним ланцюгом спряження може здійснюватися за умови наявності поряд із π -зв'язком атома вуглецю з негібридизованою орбіталлю. Очевидно, що такими системами не можуть бути нейтральні молекули, а можуть бути тільки проміжні частки - карбаніони, карбокатиони, вільні радикали, наприклад алільної структури. У аліл-аніоні $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ sp^2 -гібридизований атом вуглецю С-3 постачає в загальну спряжену систему два електрони, в алільному радикалі $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^{\cdot}$ - один, а в алільному карбокатионі $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^+$ не постачає

жодного. В результаті при перекриванні p -АО трьох sp_2 -гібридизованих атомів вуглецю утворюється делокалізований трьохцентровий зв'язок, що містить чотири (у карбаніоні), три (у вільному радикалі) і два (у карбокатионі) електрони відповідно.

Формально атом С-3 в аліл-катионі несе позитивний заряд, в алільному радикалі - неспарений електрон, а в аліл-аніоні - негативний заряд. Насправді в таких спряжених системах має місце делокалізація (розосередження) електронної щільності, що зумовлює вирівнювання зв'язків і зарядів. Атоми вуглецю С-1 і С-3 у цих системах рівноцінні. Наприклад, в аліл-катионі кожен з них несе позитивний заряд $1/2$ і зв'язаний полуторним зв'язком з атомом вуглецю С-2.

Для відображення результатів спряження застосовують два графічні способи: або показують напрям зміщення π -електронної площини зігнутою стрілкою (а), або беруть спряжену систему у фігурну дужку, над якою вказують заряд або неспарений електрон, а делокалізований зв'язок позначають пунктиром (б).



Таким чином, спряження може зумовлювати істотні відмінності в розподілі електронної щільності в реальних структурах порівняно зі структурами, зображуваними звичайними формулами будови.

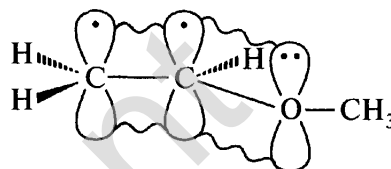
Сполучення (мезомерія, від греч. *mesos* - середній) - це вирівнювання зв'язків і зарядів в реальній молекулі (частці) порівняно з ідеальною, але неіснуючою (резонансною) структурою.

Теорія резонансу. Згідно з цією теорією (Л.Полінг, Дж.Уеланд), реальна молекула або частка описується набором певних, так званих *резонансних структур*, які відрізняються одна від одної тільки розподілом електронів.

У спряжених системах основний вкладу резонансний гібрид вносять структури з різним розподілом π -електронної щільності (двостороння стрілка, що з'єднує ці структури, є спеціальним символом теорії резонансу).

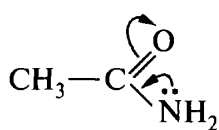
Граничних структур насправді не існує. Проте вони тією чи іншою мірою "вносять вклад" у реальний розподіл електронної щільності в молекулі (частці), яку представляють у вигляді резонансного гібрида, що утворюється шляхом накладення (суперпозиції) граничних структур.

Представниками *p, \pi*-спряжених систем з гетероатомом у ланцюзі можуть слугувати сполуки, що містять структурний фрагмент —CH=CH—X , де X - гетероатом, який має неподільну пару електронів (Cl, O, N та ін.). До них належать вінілові ефіри, зокрема вінілметиловий ефір, і вінілгалогеніди, наприклад вінілхлорид $\text{CH}_2=\text{CH—Cl}$, у молекулах яких відбувається сполучення подвійного зв'язку з *p*-орбітальною гетероатома. Делокалізований трьохцентровий зв'язок утворюється шляхом перекривання двох *p*-АО гібридизованих атомів вуглецю і однієї *p*-АО гетероатома з парою *n*-електронів.

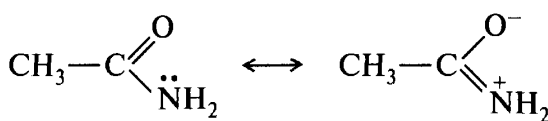


Вінілметиловий ефір

Утворення аналогічного зв'язку має місце в амідній групі $\text{—C(O)—N}<$ - важливому структурному фрагменті пептидів і білків. Амідна група включає в себе два гетероатоми - азот і кисень. У *p, \pi*-спряженні беруть участь, як показано нижче на прикладі ацетаміду, електрони поляризованого подвійного зв'язку карбонільної групи і *n*-електрони атома азоту.

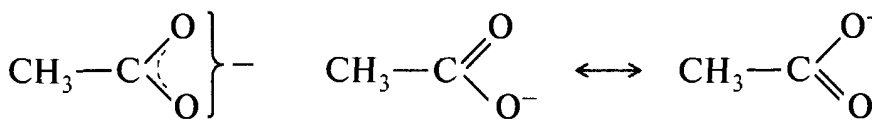
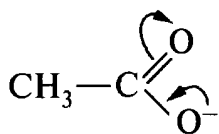


ацетамід

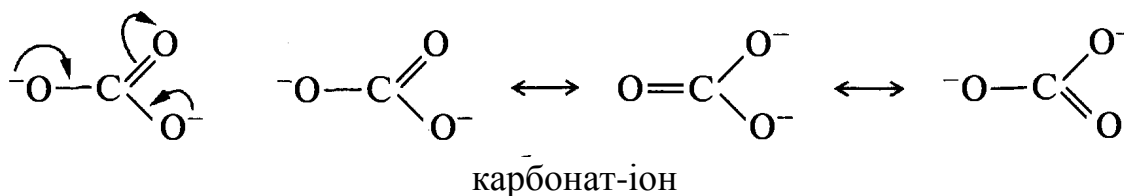


резонансні структури ацетаміду

До тих спряжених систем, що містять гетероатоми з повністю вирівняними зв'язками і зарядами, належать також негативно заряджені частки, наприклад ацетат-іон і карбонат-іон. Делокалізований зв'язок у них включає *p*-АО атомів кисню і *p*-АО пов'язаного з ним sp^2 -гібридизованого атома вуглецю.



ацетат-іон



Стійкість спряжених систем.

Утворення спряженої системи - енергетично вигідний процес, оскільки при цьому збільшується ступінь перекривання орбіталей і відбувається делокалізація (розосередження) p -електронів. Тому зв'язані системи мають підвищену термодинамічну стійкість. Вони містять менший запас внутрішньої енергії та в основному стані займають нижчий енергетичний рівень порівняно з неспряженими системами. За різницею цих рівнів можна кількісно оцінити ступінь термодинамічної стійкості спряженої сполуки, тобто її *енергію спряження* (енергію делокалізації). Для бутадієну-1,3, вона невелика і становить близько 15 кДж/моль. Зі збільшенням довжини спряженого ланцюга енергія сполучення і відповідно термодинамічна стійкість сполуки зростають.

Системи із замкнутою системою спряження

Серед циклічних спряжених систем найбільший інтерес викликає група сполук, відмінною рисою яких є підвищена термодинамічна стійкість порівняно зі спряженими відкритими системами. Ці сполуки мають й інші особливі властивості, сукупність яких визначається загальним поняттям *ароматичність*.

До них насамперед належить здатність таких формально ненасичених сполук вступати в реакції заміщення, а не приєднання, стійкість до дії окисників і температури. Цикли цих систем за хімічною будовою можуть бути тільки вуглецевими (арени і їх похідні) або містити ще гетероатоми (гетероциклічні сполуки), і в них може здійснюватися як π, π -, так і p, π -спряження.

Арени та їх похідні. Особливості електронної будови ароматичних вуглеводнів (аренів) найбільш наглядно проявляються в атомно-орбітальній моделі бензолу. Каркас бензолу утворюють шість sp^2 -гібридизованих атомів вуглецю. Усі σ -зв'язки (C—C та C—H) лежать в одній площині. Шість негібридизованих p -АО розташовані перпендикулярно до площини молекули і паралельно одна одній (рис.1.8,а).

Кожна p -АО однаковою мірою може перекриватися з двома сусідніми p -АО. В результаті такого перекривання виникає єдина делокалізована π -система, найбільша електронна щільність в якій знаходиться над і під площиною σ -скелета й охоплює всі атоми вуглецю циклу (рис. 1.8, б).

π -електронна щільність рівномірно розподілена по усій циклічній системі, що позначається колом усередині циклу (мал. 1.8, в). Усі зв'язки між атомами вуглецю у бензоловому кільці мають однакову довжину (0,139 нм), проміжну між довжинами одинарної та подвійної зв'язків.

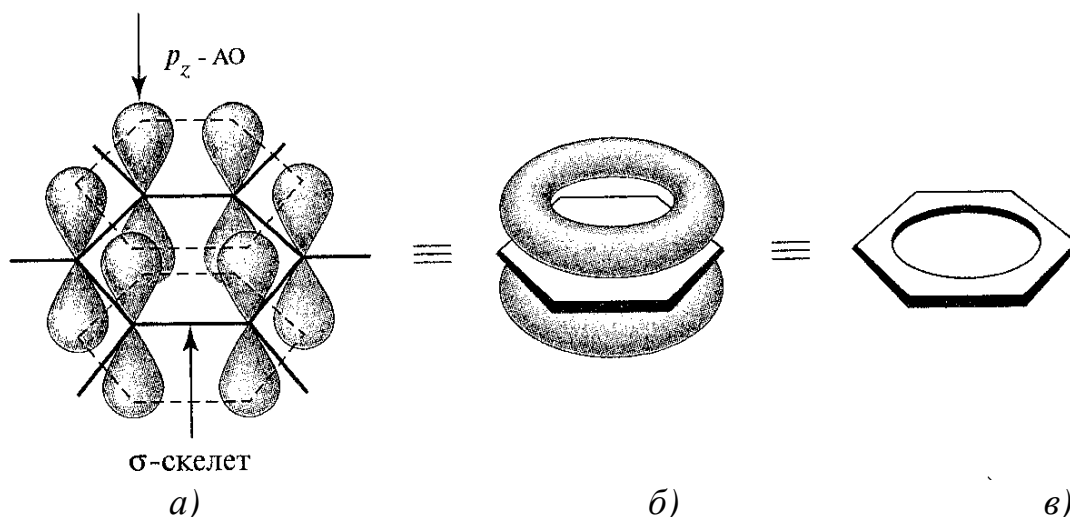


Рис. 1.8. Атомно - орбітальна модель бензолу

У загальному випадку, як встановив на підставі квантово-механічних розрахунків німецький фізик Е. Хюккель, для утворення таких стабільних молекул необхідно, щоб плоска циклічна система містила $(4n+2)$ π -електронів, де $n=1,2,3$ та ін. (правило Хюккеля, 1931). З урахуванням цих даних можна конкретизувати поняття ароматичності.

Сполука ароматична, якщо вона має плоский замкнутий цикл і спряжену електронну систему, що охоплює всі атоми циклу й містить $(4n+2)$ π -електронів.

Правило Хюккеля може бути застосоване до будь-яких плоских конденсованих систем, в яких немає атомів, що є загальними більш ніж для двох циклів. Тому такі сполуки з конденсованими бензоловими ядрами як нафталін та інші відповідають критеріям ароматичності (рис. 1.9).

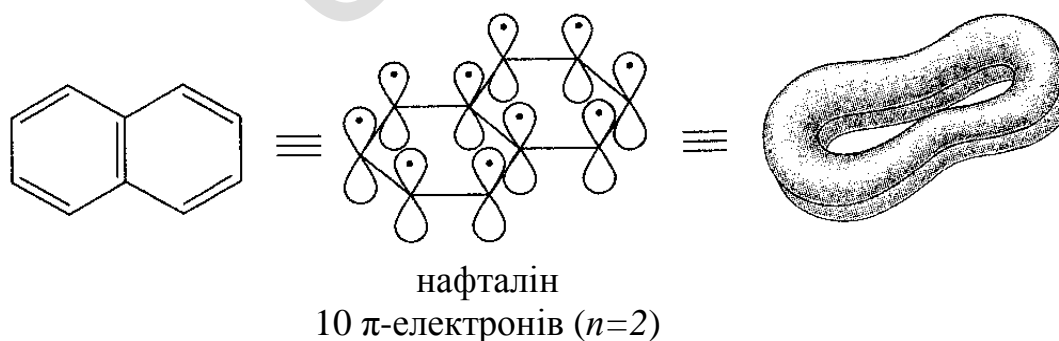


Рис.1.9. Атомно-орбітальна модель нафталіну

Нині у зв'язку з широким впровадженням фізико-хімічних методів з'явилася можливість експериментально встановлювати наявність ароматичного характеру за здатністю сполуки утримувати індукований кільцевий струм. Це здійснюють за допомогою методу ядерно-магнітного резонансу.

Гетероциклічні ароматичні сполуки. У ряді цих сполук зустрічаються обидва види спряження – π,π - та p,π -спряження.

π,π -Спряження характерне для шестичленних гетероциклів з одним або декількома гетероатомами. Простим їх представником є піридин, що містить у циклі один атом азоту.

Атом азоту перебуває у стані sp^2 -гібридизації (дві з трьох sp^2 -гібридних орбіталей утворюють σ -зв'язки). Він постачає в ароматичний секстет один електрон. Неподільна пара електронів на sp^2 -гібридній орбіталі обумовлює властивості піридину як лугу. Атом азоту з такою електронною будовою прийнято називати піридиновим (рис. 1.10).

У результаті великої електронегативності порівняно з атомом вуглецю піридиновий атом азоту знижує електронну щільність на атомах вуглецю ароматичного кільця. Тому системи з піридиновим атомом азоту називають π -недостатніми. Окрім піридину, прикладом таких систем є піримідин, що містить два піридинових атома азоту.

p,π -Спряження здійснюється в п'ятичленних гетероциклах з атомами азоту, кисню, сірки. Досить часто у складі біологічно значимих сполук зустрічається гетероцикл з одним атомом азоту - пірол.

У піролі від атома азоту в ароматичний секстет включається пара електронів, що знаходиться на негібридизованій p -орбіталі. Три електрони на sp^2 -гібридних орбіталях беруть участь в утворенні трьох σ -зв'язків. Атом азоту в такому електронному стані отримав назву пірольного (рис. 1.11).

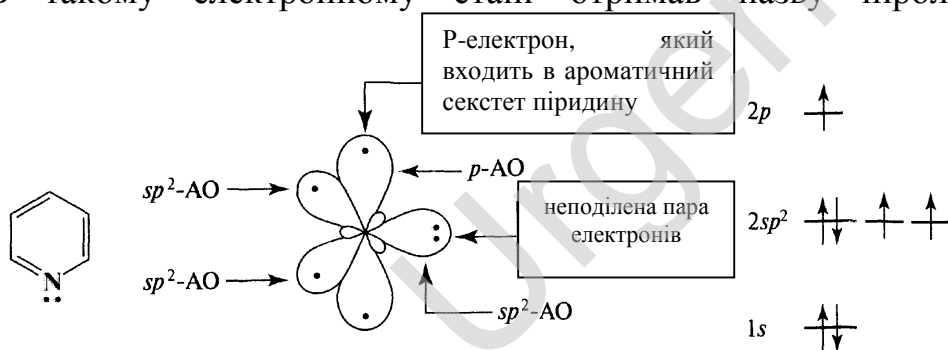
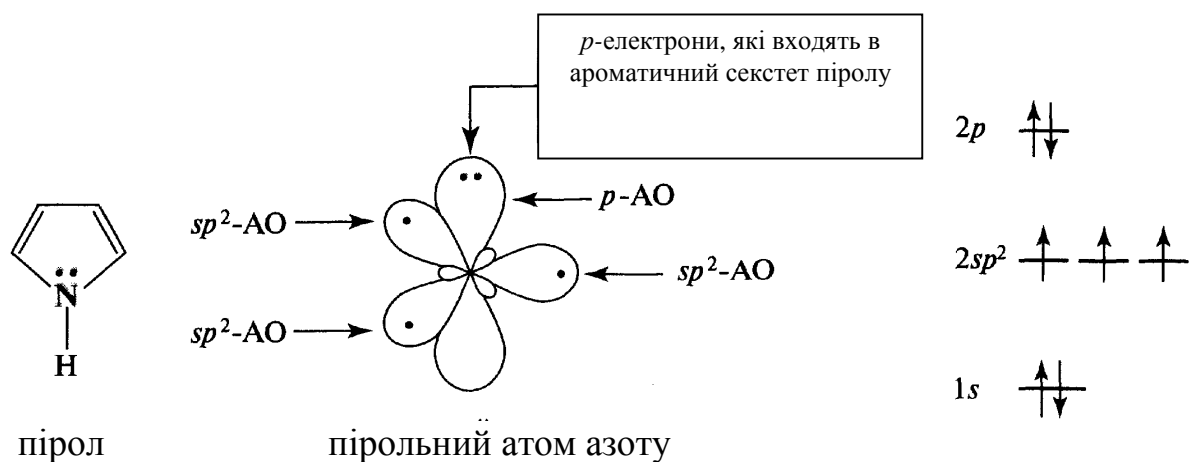


Рис. 1.10 Розподіл електронів піридинового атома азоту за орбіталями



пірол

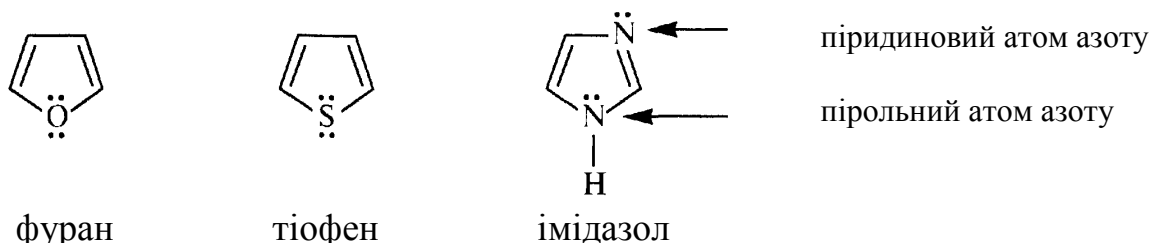
пірольний атом азоту

Рис. 1.11. Розподіл електронів пірольного атома азоту за орбіталями

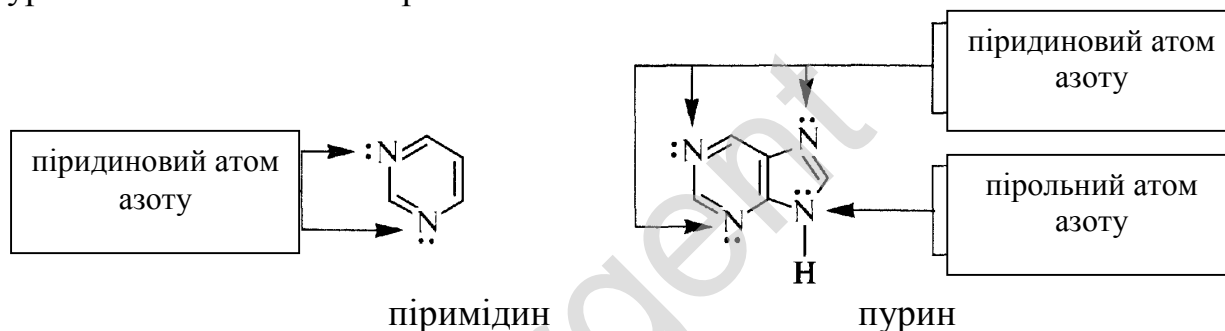
Шестиелектронна хмара в піролі делокалізована на п'яти атомах циклу, тому пірол є π -надмірною системою.

У фурані й тіофені ароматичний секстет також включає неподільну пару електронів негібридизованої p -АО кисню і сірки відповідно. В імідазолі два атоми азоту вносять різний вклад в утворення делокалізованої електронної хмари: піридиновий атом азоту постачає пару p -електронів, а пірольний - один p -електрон.

У пірольному й піридиновому атомах азоту електрони знаходяться на негібридизованих p -АО.



Ароматичний характер має також пурин, що є сконденсованою системою з двох гетероциклів - піримідину й імідазолу. Делокалізована електронна хмара в пурині включає 10π -електронів.



Гетероциклічні ароматичні сполуки мають високу термодинамічну стійкість. Недивно, що саме вони слугують структурними одиницями найважливіших біологічних полімерів - нуклеїнових кислот.

Електронні ефекти

Індуктивний ефект. Наявність у молекулі полярного σ -зв'язку викликає поляризацію найближчих зв'язків і зумовлює виникнення часткових зарядів на сусідніх атомах.



Таким чином, замісники викликають поляризацію не лише "свого", але й сусідніх σ -зв'язків. Цей вид передачі впливу атомів прийнято називати індуктивним ефектом (*I-ефект*).

Індуктивний ефект - це передача електронного впливу замісників за рахунок зміщення електронів σ -зв'язків.

Індуктивний ефект через слабку поляризованість σ -зв'язку затухає через три-чотири зв'язки в ланцюзі. Його дія найсильніше проявляється стосовно до атома вуглецю, сусіднього з тим, у якого знаходяться замісники.

Напря́м індуктивного ефекту замісника прийнято якісно оцінювати шляхом порівняння з атомом водню, індуктивний ефект якого прийнятий за нуль. Графічно дію I -ефекту зображують стрілкою, що співпадає з положенням валентної риски і спрямована вістрям у бік більш електронегативного атома.

Замісник (X), що притягує електронну щільність σ -зв'язку, і сильніше, ніж атом водню, проявляє негативний індуктивний ефект ($-I$).

Такі замісники в цілому знижують електронну щільність системи, і їх називають електроноакцепторними. До них належить більшість функціональних груп (галогени, ОН, NO₂, COOH та ін.) і катіони.

Замісник (Y), що зміщує порівняно з атомом водню електронну щільність зв'язку в бік вуглецевого ланцюга, проявляє позитивний індуктивний ефект ($+I$).

Такі замісники зумовлюють підвищення електронної щільності в ланцюзі й називаються електронодонорними. До них належать алкільні (метильні, етильні та ін.) групи, метали і аніони.

Мезомерний ефект. На відмінну від неспряжених сполук, в яких електронний вплив замісників передається по σ -зв'язках (індуктивний ефект), у спряжених системах у передачі електронного впливу основну роль відіграють π -електрони делокалізованих ковалентних зв'язків. Ефект, що проявляється в зміщенні електронної щільності делокалізованої (спряженої) π -системи, називають мезомерним ефектом (M -ефект) або ефектом спряження.

Мезомерний ефект - передача електронного впливу замісників по спряженій системі.

При цьому замісник сам є учасником спряженої системи. Він може вносити в систему спряження π -зв'язок (карбонільна, карбоксильна й інші групи), неподільну пару електронів гетероатома (галогени, аміно- і гідроксигрупи), вакантну чи заповнену одним або двома електронами p -АО.

Замісники, що підвищують електронну щільність у спряженій системі, проявляють позитивний мезомерний ефект ($+M$).

$+M$ -ефект мають замісники, що містять атоми з неподільною парою електронів або цілим негативним зарядом. Ці замісники здатні до передачі пари електронів у загальну зв'язану систему, тобто є *електронодонорними*.

Замісники, що знижують електронну щільність у спряженій системі, проявляють негативний мезомерний ефект ($-M$).

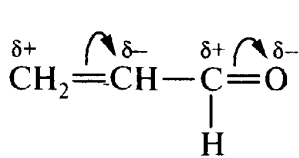
$-M$ -ефект мають ненасичені угруповання й позитивно заряджені атоми, тобто електроноакцепторні замісники.

Графічно зміщення електронної щільності позначається зігнутими стрілками, початок яких показує, які p - чи π -електрони зміщуються, а кінець - зв'язок або атом, до яких вони зміщуються. На відміну від індуктивного мезомерний ефект передається за системою зв'язаних зв'язків на значно більшу відстань.

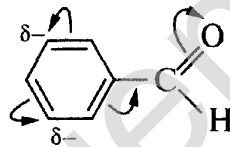
Таблиця 1.4. Електронні ефекти деяких замісників

Замісник	Електронні ефекти		Характер сумісної дії
	індуктивний	мезомерний	
Алкільні групи (R)	+I	-	Електронодонорний
—O ⁻	+I	+M	
—NH ₂ , —NHR, —NR ₂	-I	+M	
—OH	-I	+M	
Алкоксигрупи (—OR)	-I	+M	
—NH ₃ ⁺ , —NR ⁺	-I	-	
Галогени (F, Cl, Br, I)	-I	+M	Електроноакцепторний
—NO ₂	-I	-M	
—SO ₃ H	-I	-M	
—COOH, —COOR	-I	-M	
>C=O	-I	-M	

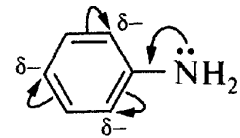
У наведених нижче прикладах показано прояв -M-ефекту карбонільної групи в акролеїні і бензальдегіді, а також +M-ефекту аміногрупи в аніліні.



акролеїн



бензальдегід



анілін

При оцінюванні впливу замісників на розподіл електронної щільності в молекулі необхідно враховувати результативну дію індуктивного й мезомерного ефектів. Електронні ефекти деяких замісників підсумовано в таблиці 1.4.

Електронні ефекти замісників є важливим чинником, що дозволяє дати якісну оцінку розподілу електронної щільності в нереагуючій молекулі й прогнозувати її властивості. Таким чином, електронні ефекти лежать в основі сучасної інтерпретації вчення А.М. Бутлерова про взаємний вплив атомів у молекулі.

2. Загальна характеристика, класифікація та номенклатура БАР і БАД.

2.1. Загальна характеристика БАР та БАД.

2.2. Класифікація та номенклатура.

2.3. Стереїзомерія біологічно активних сполук.

Основні поняття: хімічний зв'язок в біоорганічних сполуках, гетероатом, елементи-органогени, атомні орбіталі, гібридизація орбіталей, індуктивний

ефект, мезомерний ефект. міжнародна номенклатура, клас сполук, замісникова номенклатура, родоначальна структура, карбоновий ланцюгпроекційні формули, конформаційні ізомери, енантіомери, стереоспецифічні реакції

••

Загальна характеристика БАР та БАД.

Біологічно активні сполуки (БАР) (грец. *bios* - життя, що означає зв'язок із життєвими процесами і відповідає слову «біол.» + лат. *activus* - активний, тобто речовина, яка має біологічну активність). Зміст словосполучення може суттєво змінюватися залежно від сфери застосування. В науковому значенні (нейрофізіологічному, психічному, хімічному процесах) - підвищення активності життєвих процесів організму. Іншими словами, біологічна дія – це біохімічні, фізіологічні, генетичні та інші зміни, що відбуваються у живих клітинах та організмі в результаті дії БАР. Отже, БАР –це сполука, яка внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей має певну специфічну активність і виконує або впливає, змінює каталітичну (ферменти, вітаміни, коферменти), енергетичну (вуглеводи, ліпіди), пластичну (вуглеводи, ліпіди, білки), регуляторну (гормони, пептиди) або іншу функцію в організмі. Взагалі повністю індиферентних речовин у природі нема. Всі речовини виконують якісь функції в організмі людини, тварин, рослин або використовуються для досягнення певних ефектів.

З метою класифікації усі БАР поділяють на ендогенні та екзогенні. До ендогенних речовин відносять хімічні елементи (кисень, водень, калій, фосфор та ін.), низькомолекулярні (глюкоза, АТФ, етанол, адреналін та ін.) і ВМС (ДНК, РНК, білки). Вони входять до складу організму, беруть участь у обмінних процесах речовин і мають виражену біологічну (фізіологічну) активність. Екзогенними вважають БАР, що надходять до організму різними шляхами. З урахуванням взаємодії з організмом БАР поділяють на *біоінертні*, які не засвоюються організмом (целюлоза, геміцелюлоза, лігнін, кремнійорганічні полімери, полікарбонат та ін.); *біосумісні*, які повільно розчиняються або ферментуються в організмі (полісахариди, полівінілпіролідон, поліакриламід, полівініловий спирт, поліетиленоксиди, водорозчинні ефіри целюлози та ін.); *біонесумісні*, які викликають ураження тканини організму (поліантрацени, деякі поліаміди та багато ін.); *біоактивні* (спрямованої дії). Біоінертні та біосумісні речовини широко використовуються у виробництві ліків як допоміжні речовини, а також для отримання тари, пакувальних і конструкційних матеріалів тощо. Залежно від ступеня токсичності БАР поділяють на звичайні речовини, сильнодіючі та отруйні. Прояв токсичності залежить від концентрації (дозы) БАР, шляхів надходження до організму, чутливості останнього, поведінки БАР в організмі та інших чинників (напр. отруйні речовини використовуються як ліки в певних дозах). Можливі інші підходи до класифікації БАР, напр. залежно від природи (рослинного або тваринного походження), молекулярної маси, розміру часток, стійкості до температури, можливості накопичуватися в організмі, виявляти наркотичні та інші властивості.

Джерелом надходження БАР в організм є ліки, харчові та інші продукти. Багато БАР потрапляє в організм із навколишнього середовища з повітрям та питною водою. В умовах зростаючого хімічного забруднення довкілля до організму людини може потрапляти велика кількість ксенобіотиків, які можуть викликати захворювання. Біологічну активність мають алкоголь, отруйні речовини, що містяться у тютюновому димі та наркотичних речовинах. Отже, поряд із позитивним впливом на живий організм БАР можуть негативно впливати і залежно від ступеня токсичності зумовлювати несприятливі наслідки або неспецифічні реакції (зміни структури загальної захворюваності або депресії трудових функцій), а інколи і загибель організму. Тому лікарські субстанції, такі, як БАР, до застосування у медичній практиці ретельно та всебічно вивчаються в лабораторних та клінічних умовах з метою визначення їх токсичності та специфічної дії.

Біологічно активні добавки (БАД) належать до категорії спеціальних харчових продуктів і застосовуються для оптимізації раціону сучасної людини з урахуванням рекомендованих норм споживання основних нутрієнтів, для корекції структури харчування людини, а також для профілактики цілої низки захворювань.

БАД підрозділяють на три групи: нутрицевтики, парафармацевтики та еубіотики. До **нутрицевтиків** відносять БАД, які доповнюють рівень амінокислот та білків і застосовуються для корекції хімічного складу раціону людини. **Парафармацевтики** - це БАР, які мають певну фармакологічну активність і застосовуються для підтримки у фізіологічних межах функціональної активності органів та систем, профілактики патологічних станів та допоміжної терапії. До парафармацевтиків належать органічні кислоти, біофлавоноїди, біогенні аміни, регуляторні ди- і олігопептиди та ін.

Еубіотики (пробіотики) – це БАД, які містять живі мікроорганізми та нормалізують мікрофлору кишечника.