



АЛКАЛОИДЫ И ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Инновационные средства изучения

*Методические указания
для подготовки студентов I курса
к практическим занятиям
по биоорганической химии*



Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АЛКАЛОИДЫ И ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Инновационные средства изучения

*Методические указания
для подготовки студентов I курса
к практическим занятиям
по биоорганической химии*

Иваново 2013

*Утверждено решением методической комиссии естественнонаучных дисциплин
№ 2 от 29.11.2012*

Составитель:

доцент кафедры общей и биоорганической химии
канд. хим. наук, доц. *Е. Л. Алексахина*

Методические указания содержат основную информацию по теме «Алкалоиды и гетероциклические соединения, лежащие в их основе». Представлена логико-дидактическая структура изучения материала – таблицы, содержащие классификации алкалоидов по структуре и природе гетероцикла, которые отражают взаимосвязь их химических свойств.

Приведен пример рассуждений при доказательстве химических свойств того или иного соединения. Составлена ориентировочная основа действий при выполнении химического эксперимента. Описан ход решения представленных учебно-ситуационных и контрольно-ситуационных задач – в виде интеллектуальной игры «Что? Где? Когда?», которая относится к инновационным средствам изучения химии.

Методические указания соответствуют государственному образовательному стандарту для медицинских вузов по химии, поддерживают преемственность и взаимосогласованность учебных изданий для разных образовательных уровней не только внутри дисциплины, но и между другими дисциплинами учебного плана: биохимией, физиологией, судебной медициной, санитарной гигиеной и т. д., адаптированы к новым образовательным технологиям.

Предназначены для подготовки студентов I курса к практическим занятиям по биоорганической химии

Рецензент:

зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией
ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России д-р мед. наук, проф. *Т. Р. Гришина*

© ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2013

ВВЕДЕНИЕ

Уважаемые студенты!

Материал темы «Алкалоиды и гетероциклы» является достаточно трудным для освоения. Как вы понимаете, эти трудности объясняются, во-первых, тем, что **основную часть материала составляют громоздкие и сложные для запоминания формулы соединений**, а их наглядная систематизация отсутствует, а во-вторых – тем, что **многие из вас не умеют анализировать и обобщать химические свойства**, имеют различный базовый уровень теоретической подготовки и практических навыков.

Инновационные средства изучения, которые описаны в данных методических указаниях, должны помочь вам создать такие условия для вашей работы, чтобы минимизировать эти трудности.

Что такое инновационные средства изучения? Это решение задач в ходе интеллектуальной игры, это работа в группах, это проведение «экспертиз» результатов работы других групп и т. п.

Цель занятия

Изучить структуру, химические свойства основных гетероциклов и их производных – алкалоидов. Научиться обобщать и дифференцировать свойства этих веществ и применять полученные знания и умения в дальнейшей опытно-экспериментальной деятельности (на занятиях по фармакологии, токсикологии, судебной медицине и т. д.) и в клинической практике.

Перед изучением темы повторите:

1. Явление изомерии. Виды изомерии.
2. Определение органической кислоты и органических оснований (аминов).
3. Химические свойства органических кислот и оснований.
4. Признаки ароматичности системы.
5. Химические свойства ароматических систем.
6. Качественные реакции на алкены и алкины.
7. Определение гетероциклов и алкалоидов.
8. Классификация алкалоидов.

Знания, умения и навыки, приобретаемые и закрепляемые на занятии

В результате изучения темы вы должны знать:

- физико-химическую сущность процессов, происходящих в живом организме на молекулярном и клеточном уровнях;
- строение и химические свойства основных классов биологически важных органических соединений (ПК-2);
- строение и функции наиболее важных химических соединений (нуклеиновых кислот, природных белков, водорастворимых и жирорастворимых витаминов, гормонов и др.) (ПК-2);
- основы химии гемоглобина (ПК-2).

В результате изучения темы вы должны уметь:

- классифицировать химические соединения, основываясь на их структурных формулах (ПК-2);
- прогнозировать направление и результат физико-химических процессов и химических превращений биологически важных веществ (ПК-2);
- пользоваться номенклатурой IUPAC для составления названий по формулам типичных представителей биологически важных веществ и лекарственных препаратов (ОК-1).

В результате изучения темы вы должны закрепить навыки:

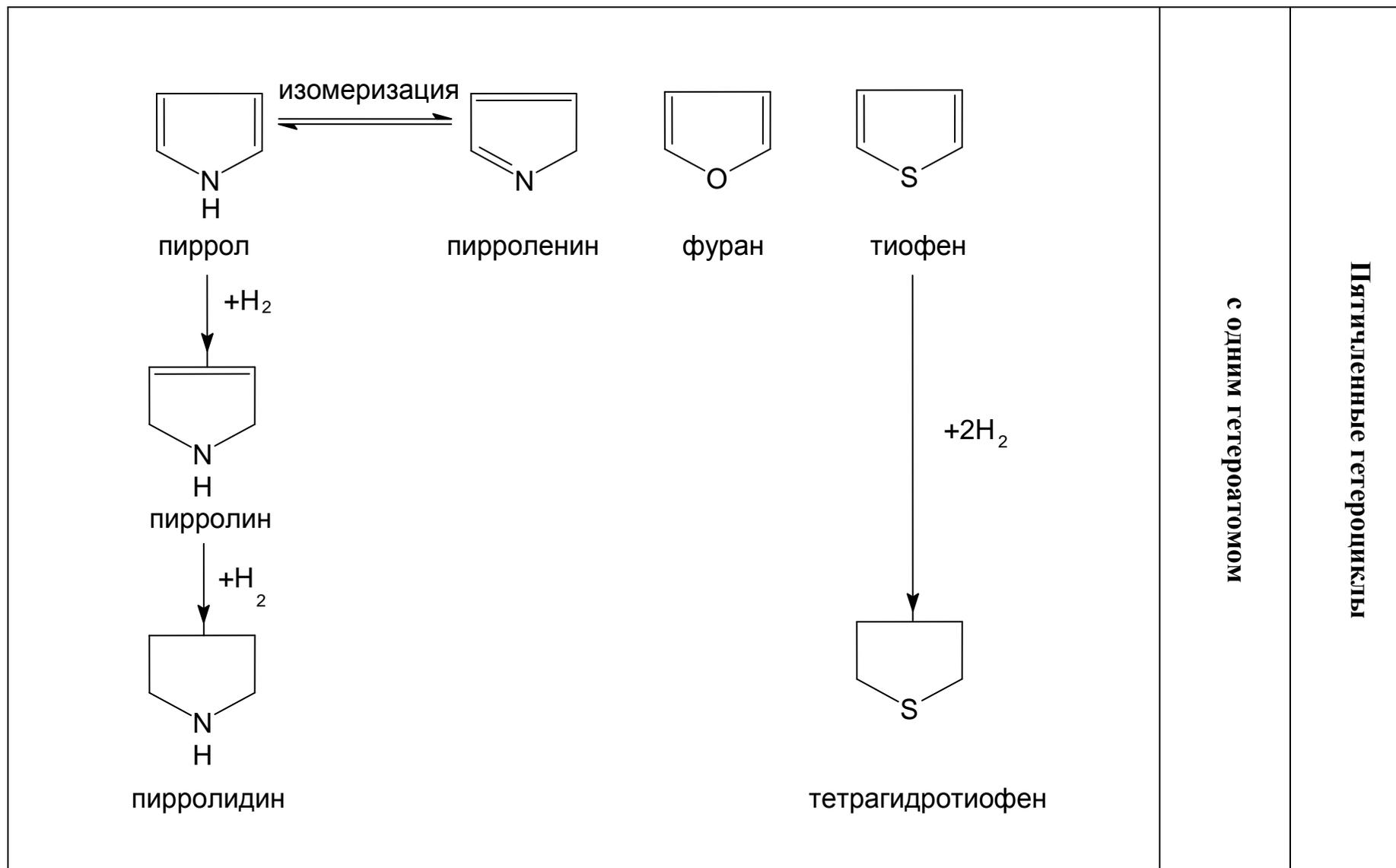
самостоятельно находить учебную, научную и справочную литературу, работать с ней и делать обобщающие выводы (ОК-1);

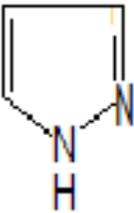
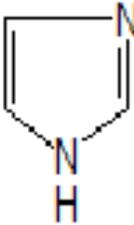
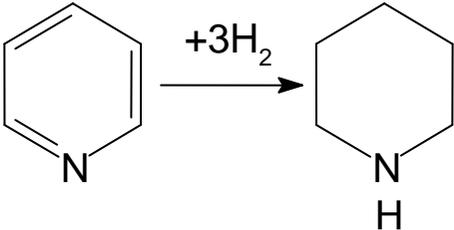
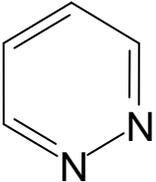
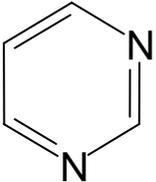
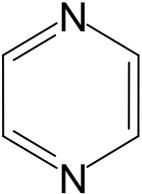
Указания по самоподготовке

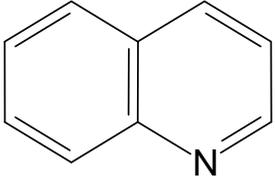
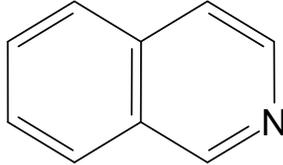
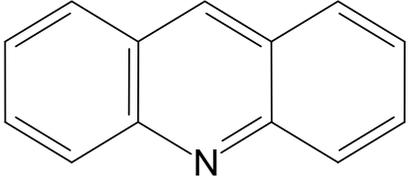
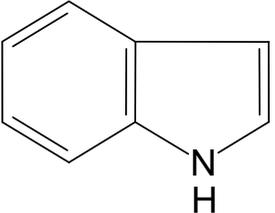
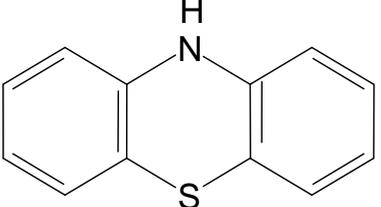
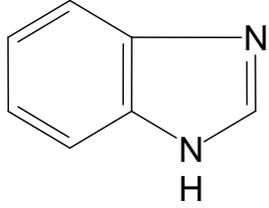
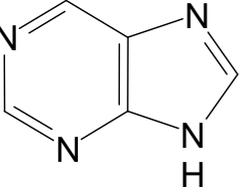
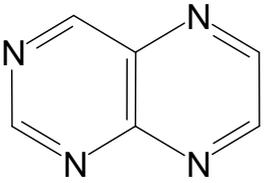
Первые шесть вопросов для повторения являются предметом изучения в средней школе и у хорошо подготовленных студентов обычно не вызывают затруднений. Для изучения классификации и структуры гетероциклов и алкалоидов необходимо воспользоваться принципом построения логико-дидактической структуры (ЛДС).

ЛДС позволяют в наглядной форме представить основные классы алкалоидов вместе с гетероциклами, лежащими в их основе. Кроме того, ЛДС существенно экономит время для подготовки к занятию (табл. 1 и 2).

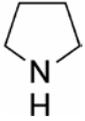
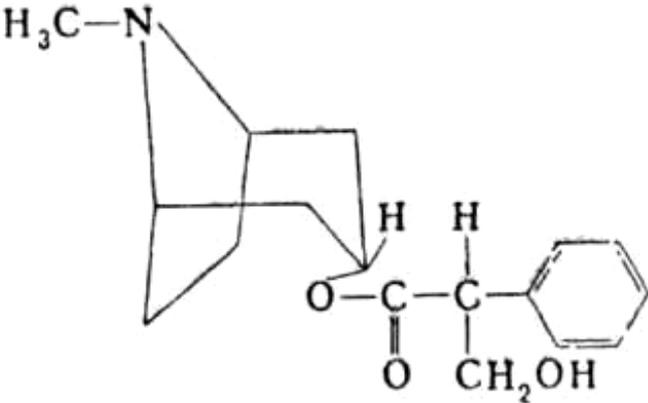
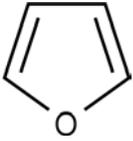
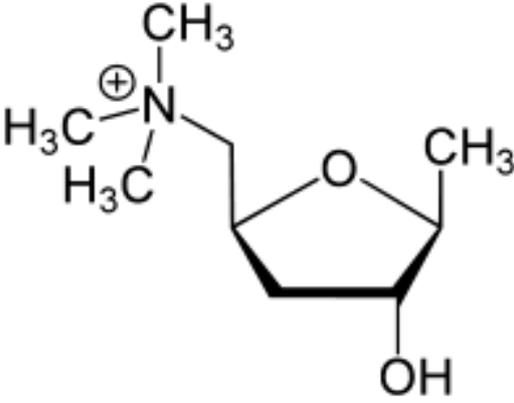
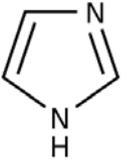
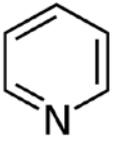
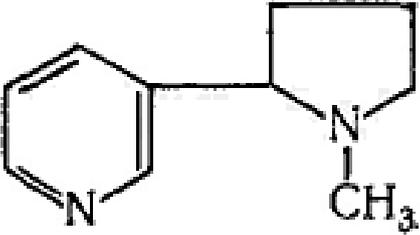
Классификация гетероциклических соединений

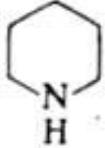
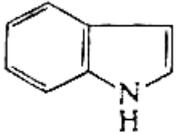
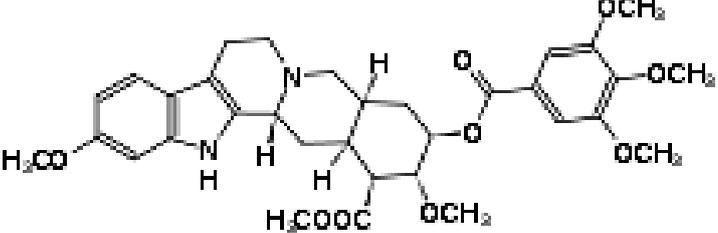
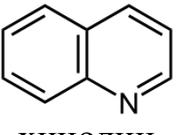
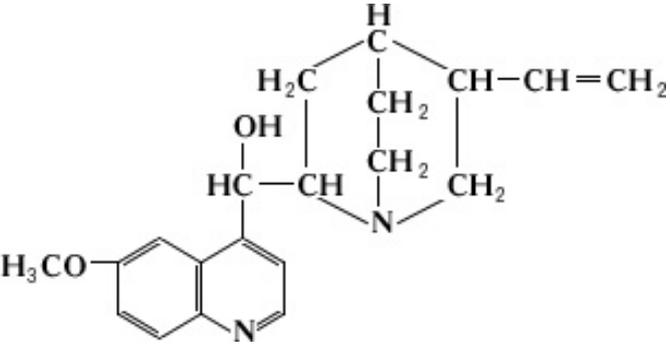
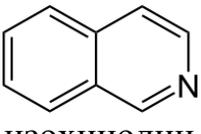
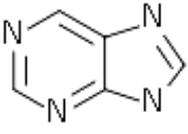
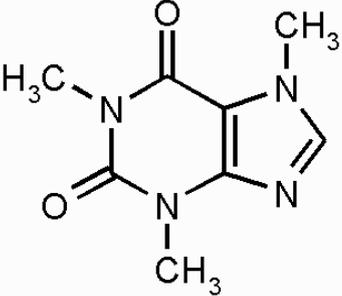
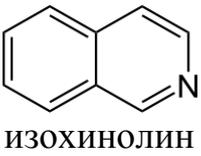
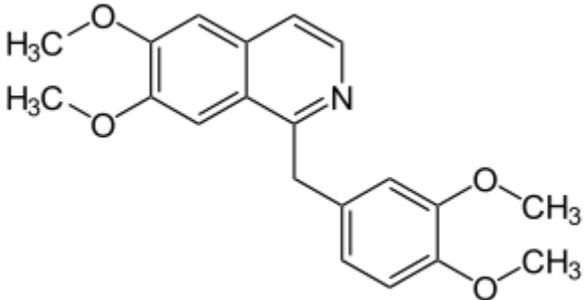


<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>пирозол</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>имидазол</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>оксазол</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>тиазол</p> </div> </div>	<p>с ДВУМЯ гетероатомами</p>	<p>Пятичленные гетероциклы</p>
<div style="text-align: center;">  <p>пиридин → +3H₂ → пиперидин</p> </div>	<p>с ОДНИМ гетероатомом</p>	<p>Шестичленные гетероциклы</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>пиридазин 1,2 диазин</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>пиримидин 1,3 диазин</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>пиразин 1,4 диазин</p> </div> </div>	<p>с ДВУМЯ гетероатомами</p>	<p>Шестичленные гетероциклы</p>

 <p>хинолин</p>	 <p>изохинолин</p>	 <p>акридин</p>	 <p>индол (бензопиррол)</p>	<p>с одним гетероатомом</p>	<p>Гетероциклы с конденсированными ядрами</p>
 <p>фенотиазин</p>	 <p>бензоимидазол</p>	 <p>пурин (пиримидинимидазол)</p>	 <p>птеридин (пиримидинпиразин)</p>		

Классификация алкалоидов по природе гетероцикла

Структура гетероцикла	Название алкалоида	Структура алкалоида	
Пятичленные гетероциклы	 пирролидин	Входит в состав никотина Атропин	Структуру никотина см. ниже 
	 фуран	Мускарин	
	 имидазол	-	-
Шестиленные гетероциклы	 пиридин	Никотин	

Шестиленные гетероциклы	 пиперидин	Кониин	
Гетероциклы с конденсированными ядрами	 индол (бензопиррол)	Резерпин	
	 хинолин	Хинин	
	 изохинолин	Морфин	-
	 пурин	Кофеин	
	 Папаверин	Папаверин	

Рекомендуемая литература

Основная

1. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов : учебник для медицинских вузов / Ю. А. Ершов [и др.] ; под ред. Ю. А. Ершова. – 8-е изд. – М. : Высшая школа, 2010. – 560 с.
2. Тюкавкина Н. А. Биоорганическая химия : учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. – 7-е изд. – М. : Дрофа, 2008. – 543 с.

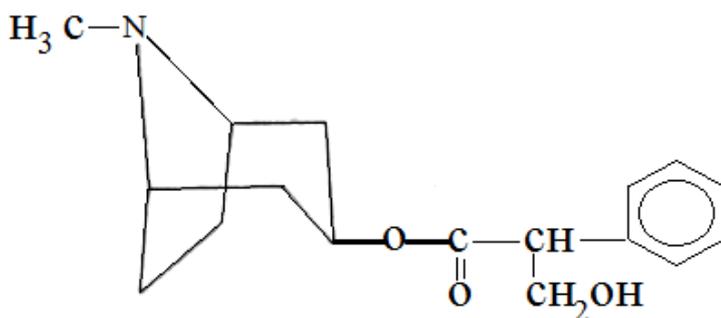
Дополнительная

3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии / под ред. Н. А. Тюкавкиной. – 5-е изд. – М. : Дрофа, 2009. – 318 с.

Пример рассуждений при ответе на вопрос

I. Доказать химические свойства атропина.

Чтобы доказать химические свойства любого вещества, необходимо знать его строение.



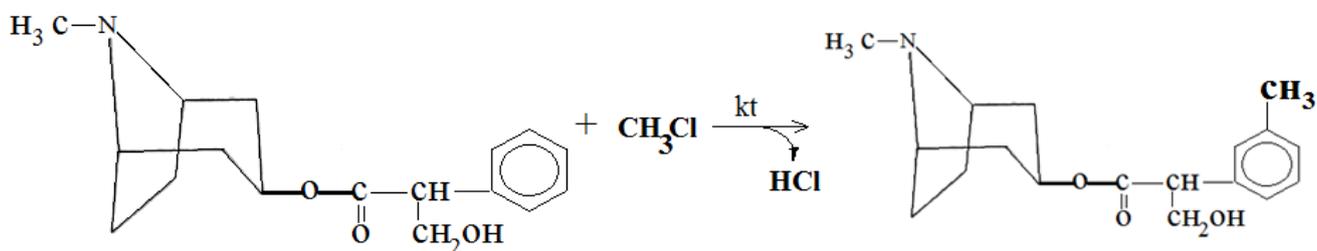
Например, при анализе строения атропина можно выделить несколько ключевых моментов:

1. Это полициклическое соединение, содержащее как ароматический карбоцикл, так и неароматический гетероцикл, в вершине которого находится гетероатом азота.
2. Это третичный амин, т. к. содержит третичный атом азота с неподеленной электронной парой.

3. Это сложный эфир, т.е. соединение, содержащее сложноэфирную группировку атомов.
4. Это одноатомный первичный спирт.

Следовательно, химические свойства этого соединения будут соответствовать химическим свойствам указанных классов соединений.

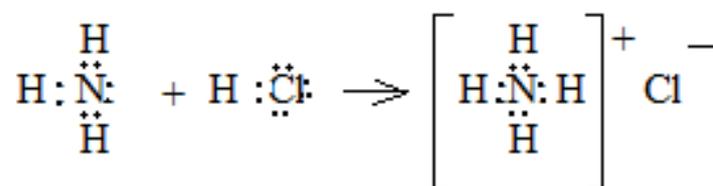
Ароматические свойства соединений доказываются наличием у них реакций замещения атомов водорода, протекающих в жестких условиях, например, в присутствии катализатора $AlCl_3$.



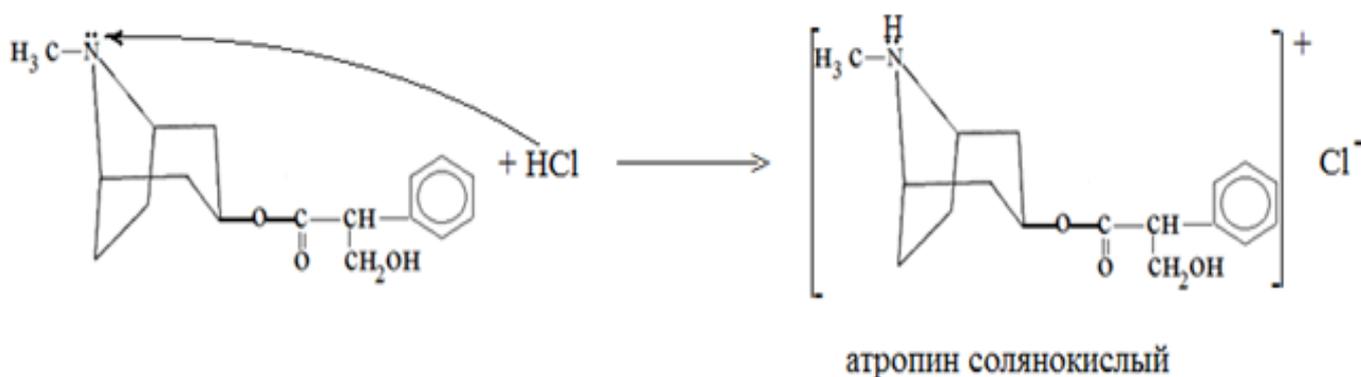
реакция замещения атома водорода в ароматическом кольце (алкилирование), доказывающая наличие ароматических свойств

Алкилирование проводим хлорметаном, т.к. хлорметан – бесцветный легколетучий газ со сладковатым запахом. Благодаря сладковатому запаху, его присутствие или отсутствие в реакционной смеси можно легко обнаружить.

Любой амин обладает основными свойствами, т.е. реагирует с кислотой, образуя соль. Реакция протекает по донорно-акцепторному механизму. Самой простой реакцией, протекающей по данному механизму, является реакция взаимодействия аммиака и соляной кислоты, известная вам из школьного курса химии:

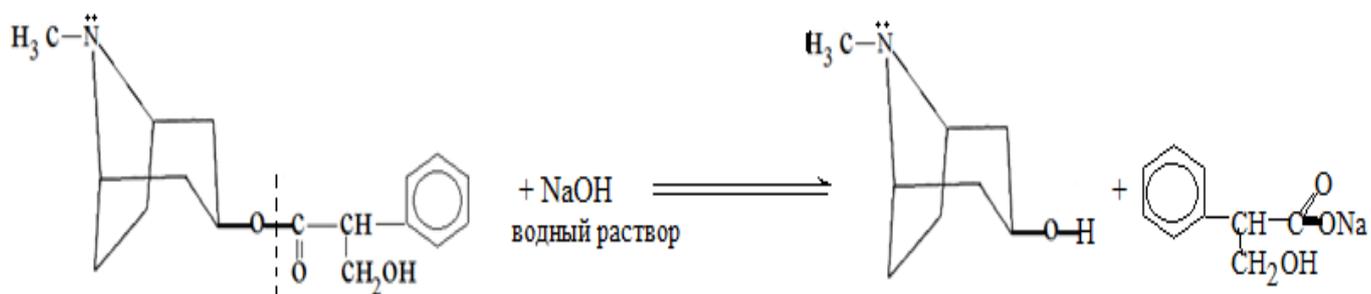


Образование солянокислой соли атропина протекает аналогично, причем полученное соединение растворимо в воде:

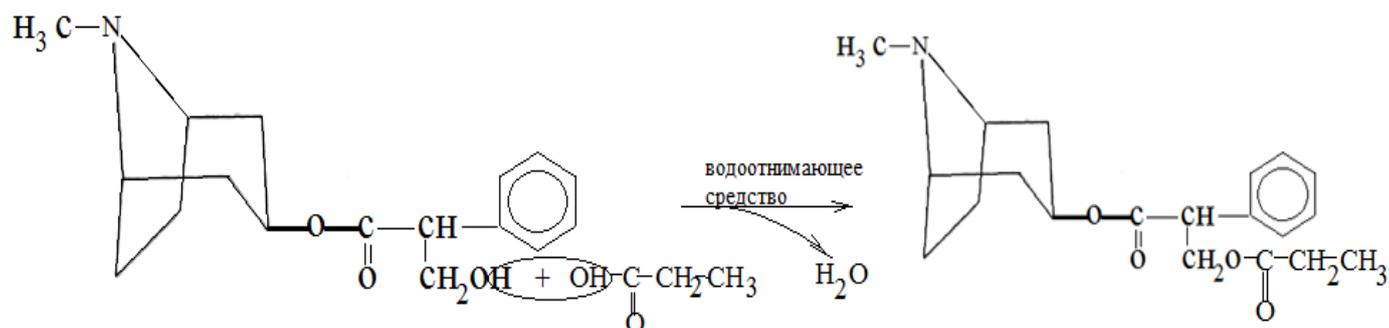


Любой сложный эфир подвергается щелочному гидролизу, при этом образуется гидроксильное производное (спирт) и соль карбоновой кислоты.

Аналогично подвергается щелочному гидролизу атропин:

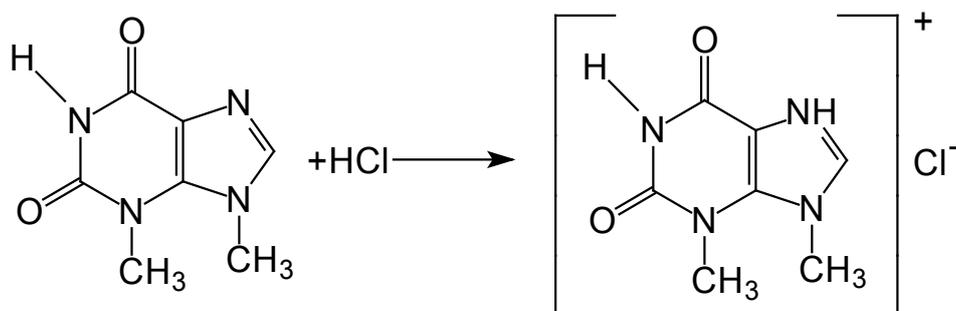


И, наконец, доказать, что атропин является первичным одноатомным спиртом, можно, подвергнув его реакции этерификации, например, пропионовой кислотой. При этом получится вещество, отличающееся по запаху от исходных:

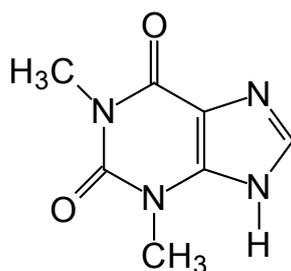


II. Сравнить химические и физические свойства алкалоидов теобромина и теофиллина.

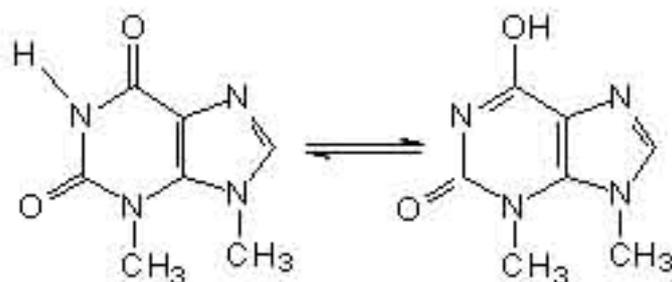
Теобромин и теофиллин – это алкалоиды, получаемые из бобов какао и листьев чая. Как и все алкалоиды, они обладают выраженным физиологическим действием – возбуждают центральную нервную систему и являются диуретиками, т. е. обладают мочегонными свойствами. В основе этих алкалоидов – гетероцикл с конденсированными ядрами – пурин. Пурин и его производные являются гетероциклическими ароматическими вторичными и третичными аминами. Как и все амины, эти вещества проявляют основные свойства, т. е. реагируют с кислотами по донорно-акцепторному механизму.

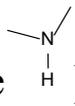


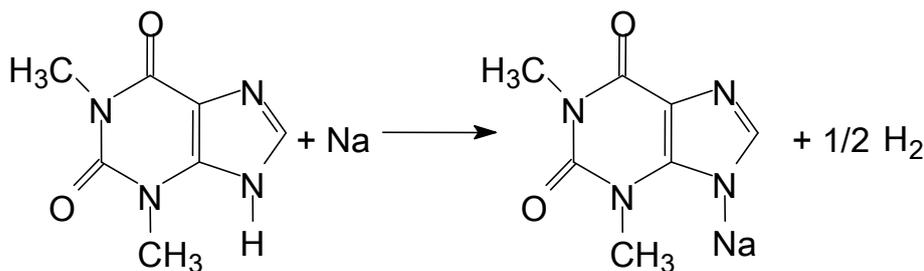
Изомером теобромина является теофиллин:



Для теобромина характерно явление кето-енольной изомерии:



Для теофиллина это невозможно, т. к. в нем атом N₁ алкилирован метильным радикалом, который заместил атом Н. Теофиллин, в отличие от теобромина, проявляет и кислотные свойства (благодаря атому водорода в имидазольном ядре ) , т. е. реагирует с щелочными металлами:



Вопросы для самоконтроля

На завершающем этапе домашней подготовки необходимо ответить на вопросы для самоконтроля по теме занятия:

1. Дать определение алкалоидов.
2. Перечислить пятичленные (шестичленные) гетероциклы с одним гетероатомом (с двумя гетероатомами).
3. Как классифицировать вещества (никотин, кокаин, резерпин и т. д.)?
4. С помощью каких химических реакций можно доказать химические свойства никотина (хинина, папаверина)?
5. Какой гетероцикл лежит в основе папаверина (кофеина)? Какими свойствами обладает это соединение?
6. В чем отличие химических свойств пиперидина и хинолина? Доказать с помощью уравнений реакций.
7. Растворимость алкалоидов и их солей в растворителях.
8. Каким физиологическим действием на организм человека обладает никотин (кокаин, морфин, кониин и т.д.)?
9. Явление кето-енольной изомерии.

Для успешного изучения химии особенно важно чередовать освоение теории с опытно-экспериментальной деятельностью. Экспериментальная деятельность по изучению свойств гетероциклов и алкалоидов организована с помощью **ориентировочной основы действий** (табл. 3).

Таблица 3

**Ориентировочная основа действий
по экспериментальному выявлению свойств алкалоидов
в растворах**

Последовательность действий	Содержание работ	Характеристика результатов
Общие реакции	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поместить в пробирку 1 каплю 1%-ного раствора алкалоида. 2. Добавить 5 капель воды. 3. Перемешать и на предметное стекло поместить 3 капли полученного раствора на некотором расстоянии друг от друга. 4. К первой капле добавить 1 каплю йода в йодиде калия. 5. Ко второй капле добавить 1 каплю 0,5%-ного раствора танина. 6. К третьей капле добавить насыщенный раствор пикриновой кислоты 	<p>Образуется раствор шоколадного цвета</p> <p>Образуется белый осадок</p> <p>Образуется желто-зеленый раствор</p>
Сделайте вывод о наличии алкалоида в растворе	Доказывается наличие алкалоидов в растворах	О природе алкалоида по данным реакциям судить нельзя
Частные реакции*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поместить в пробирку 1 каплю 1%-ного раствора солянокислого хинина. 2. Добавить 5 капель воды. 3. Добавить 2 капли насыщенного водного раствора Br₂. 4. Добавить 1 каплю 2N NH₄OH. 	Раствор приобрел изумрудно-зеленую окраску
Сделайте вывод о природе алкалоида	Данная проба является качественной пробой на алкалоиды группы хинолина	С помощью данной реакции доказывается наличие в пробе солянокислого хинина
Растворимость свободных оснований – алкалоидов в воде	К небольшому количеству (2–3 капли) разбавленного раствора солянокислого хинина добавить 1 каплю 2N NaOH	Образуется белый осадок свободного основания хинина в воде

Последовательность действий	Содержание работ	Характеристика результатов
Сделайте вывод о растворимости свободных оснований в воде	Доказана нерастворимость свободных оснований в воде	Хинин в воде нерастворим
Растворимость свободных оснований – алкалоидов в неводных растворителях	<ol style="list-style-type: none"> 1. Добавить к полученному осадку 8 капель хлороформа и взболтать. 2. Дать эмульсии отстояться 10 мин. 3. С помощью пипетки взять 1 каплю водного раствора (под хлороформом) и нанести на предметное стекло. 4. Добавить к ней 1 каплю пикриновой кислоты. 5. Добавить 1 каплю 2N NaOH 	Осадка не образуется
Сделать вывод о наличии свободного хинина в водном растворе	Доказано, что свободный хинин в водном растворе отсутствует	Хинин растворяется в хлороформе (в неводных растворителях), осадка не образуется
Растворимость солей алкалоидов в растворителях	<ol style="list-style-type: none"> 1. В пробирку с раствором предыдущего опыта добавить 2 капли 2N H₂SO₄ и энергично встряхнуть. 2. Дать раствору отстояться и пипеткой взять 1 каплю водного раствора над слоем хлороформа. 3. Поместить каплю на предметное стекло и добавить к ней 1 каплю раствора пикриновой кислоты 	Раствор приобретает желто-зеленую окраску
Сделайте вывод о растворимости солей алкалоидов	Доказано, что хинин в виде сернокислой соли из хлороформа перешел в воду	Соли алкалоидов растворимы в воде, а в неводных растворителях не растворимы
Сделайте выводы о возможном применении данных свойств алкалоидов и их солей в различных отраслях медицины	<p><i>В судебно-медицинской экспертизе:</i> Извлечение ничтожных количеств алкалоидов из различных субстратов → Надежное определение природы отравляющего вещества (алкалоида)</p> <p><i>Для подкожных инъекций:</i> Использование растворимых солей алкалоидов → Быстрое всасывание</p>	

* Частные реакции на алкалоиды разобраны на примере хинина. Для установления природы неизвестного алкалоида необходимо выполнять частные реакции на каждый алкалоид отдельно.

Студентам необходимо заранее ознакомиться со схемой ООД, чтобы в практической части урока перейти непосредственно к ее выполнению.

Учебно-ситуационные задачи решаются студентами в ходе ситуационно-ролевой игры по принципу «Что? Где? Когда?» (30–35 мин). Студенты делятся на подгруппы по 7–8 человек.

Проведение игры. Получив задачу, подгруппа совещается и принимает решение, а ведущий, роль которого возлагается на разных студентов, сообщает решение преподавателю. Преподаватель называет правильный ответ и оценивает работу группы.

ПРИМЕРЫ УЧЕБНО-СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

I. Этот хорошо известный алкалоид – один из самых ядовитых. Производное пиридина, в малых дозах действует возбуждающе на центральную нервную систему, в больших дозах вызывает ее паралич. Несколько капель алкалоида, которые содержатся в 200 г растения, при введении человеку вызывают смерть. ПДК в воздухе 0,5 мг/м³. Среди населения России, имеющего вредные привычки, вызывает серьезный рост заболеваний бронхо-легочной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, рост онкологических заболеваний.

- а) Назовите этот алкалоид и приведите его структурную формулу.
- б) Какой гетероцикл лежит в основе этого алкалоида?
- в) Какими химическими свойствами обладает данный алкалоид? Приведите уравнения соответствующих реакций.
- г) Объясните плохую растворимость алкалоида в воде.
- д) Что следует предпринять при отравлении этим алкалоидом?

II. Это соединение относится к азотистым (нуклеиновым) основаниям, в основе которого лежит гетероцикл с конденсированными ядрами. Окси-аминопроизводное.

- а) Назовите это соединение и приведите его структурную формулу.
- б) На его примере объясните явление кето-енольной изомерии.

III. Алкалоид представляет собой белые кристаллы. Из воды выделяется в виде кристаллогидрата с тремя молекулами воды. Соли его очень горьки на вкус. Этот алкалоид важное средство против малярии и общее жаропонижающее. Применяется обычно в виде инъекций средней серноокислой или хлористоводородной (с одной молекулой HCl) соли. В больших дозах ядовит. Относится к группе хинолина. Содержание алкалоида в коре дерева 10–15%.

- а) Назовите этот алкалоид и приведите его структурную формулу.
- б) Какой гетероцикл лежит в основе этого алкалоида?
- в) Какими химическими свойствами обладает данный алкалоид? Приведите уравнение соответствующих реакций.
- г) Как выделить этот алкалоид в чистом виде?
- д) Как вы думаете, чем обусловлено применение алкалоида в виде солей?

IV. Это соединение – триоксипиримидин. Его производные имеют широкое применение в медицине, например, веронал.

- а) Приведите структурную кето-форму соединения.
- б) Дать общее название его производных и характеризовать его свойства.

Контрольно-ситуационные задачи

Они могут быть решены тем же инновационным способом. Для этого студенты делятся на подгруппы по 3–4 человека, в которых обсуждают предложенную преподавателем контрольно-ситуационную задачу. Ответы оценивают другие подгруппы, выполняющие роль «экспертов» по очереди.

1. Используя данные табл. 2, сравните общие и частные свойства резерпина и папаверина. Какой алкалоид подвергается щелочному гидролизу? Напишите уравнения соответствующих реакций.

2. Этот алкалоид – производное пурина. Большое количество его содержится в кофе, и это обуславливает высокие тонизирующие свойства этого напитка. Назовите этот алкалоид и объясните, возможно ли для него явление кето-енольной изомерии.
3. Используя данные табл. 2, объясните, какая особенность структуры хинина обуславливает обесцвечивание им бромной воды. Приведите соответствующее уравнение реакции.
4. Данный алкалоид широко применяется в офтальмологической практике для расширения зрачков. Приведите его структурную формулу и назовите его. Что, по вашему мнению, необходимо сделать, чтобы повысить скорость его всасывания? Докажите это с помощью химических реакций.

Учебное издание

Составитель:

Елена Львовна Алексахина

АЛКАЛОИДЫ И ГЕТЕРОЦИКЛЫ
Инновационные средства изучения

*Методические указания
для подготовки студентов I курса
к практическим занятиям
по биоорганической химии*

Подписано в печать 25.09.2013. Формат 60×84 ¹/₁₆.
Печ. л. 1,25. Усл. печ. л. 1,2. Тираж 50 экз.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России
153012, Иваново, Шереметевский просп., д. 8