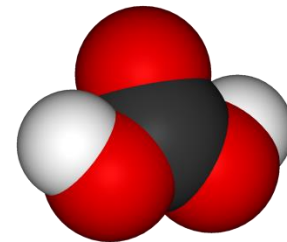


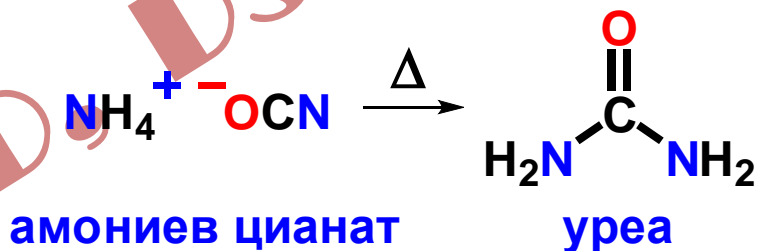
***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

29. Производни на въглеродната киселина. Анхидрид и ензимното му хидратиране. Фосген, орто-естери, уретани, гуанидин и биурет. Уреа, креатин и креатинин – клинично значение.

Въглеродната киселина,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , и нейните соли, бикарбонати и карбонати, са обект на изучаване в неорганичната химия. Киселината има изключително важно физиологично значение тъй като чрез нея се отделя  $\text{CO}_2$  в издишвания въздух.



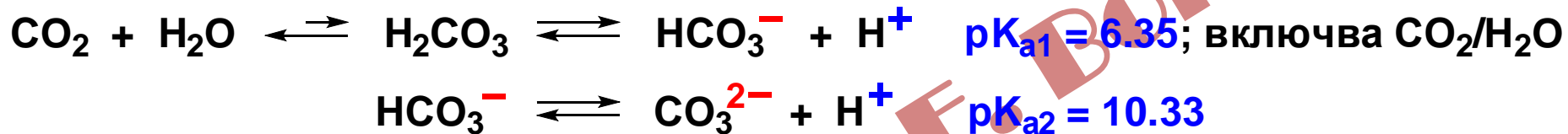
Виталистичната теория, която твърди, че органични съединения се срещат и синтезират само в живи организми (*vis vitalis*; *живителна сила*), претърпява съкрушителен удар в 1828 г. когато Фр. Вьолер превръща неорганична сол в органичното съединение уреа. Уреата е била открита преди това в човешката урина.



# Класификация



**Въглеродна киселина** ,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HO}-\text{CO}-\text{OH}$ , се образува в равновесна реакция на  $\text{CO}_2$  разтворен във вода. Тя е слаба, неорганична, двуосновна киселина, като в първата константа на киселинност,  $\text{pK}_{a1}$ , обикновено се включва и равновесието за разтваряне на  $\text{CO}_2$  във вода.



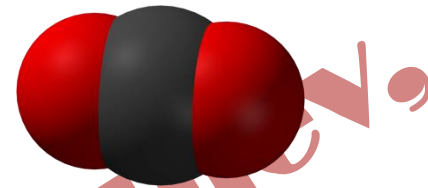
По-слаба от оцетната поради равновесието с  $\text{CO}_2$ .

В геологията тази киселина разтваря варовити скали, образуват се пещери, в които се отлага варовика в сталактити и сталагмити.

Въпреки дългото вярване, че тя не може да съществува като чисто съединение, тя е била получена в 1993 г. и потвърдена в 2011 г.

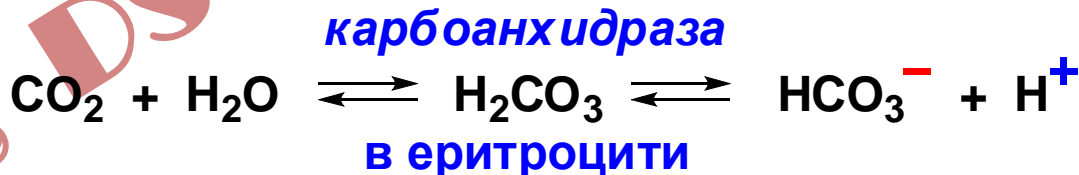
## Анхидрид и ензимното му хидратиране

Анхидридът е  $\text{CO}_2$ . Освен значението му за процеса на затопляне на земната атмосфера – парников ефект – този газ е краен продукт от метаболизма и трябва да се изнесе извън живия организъм.

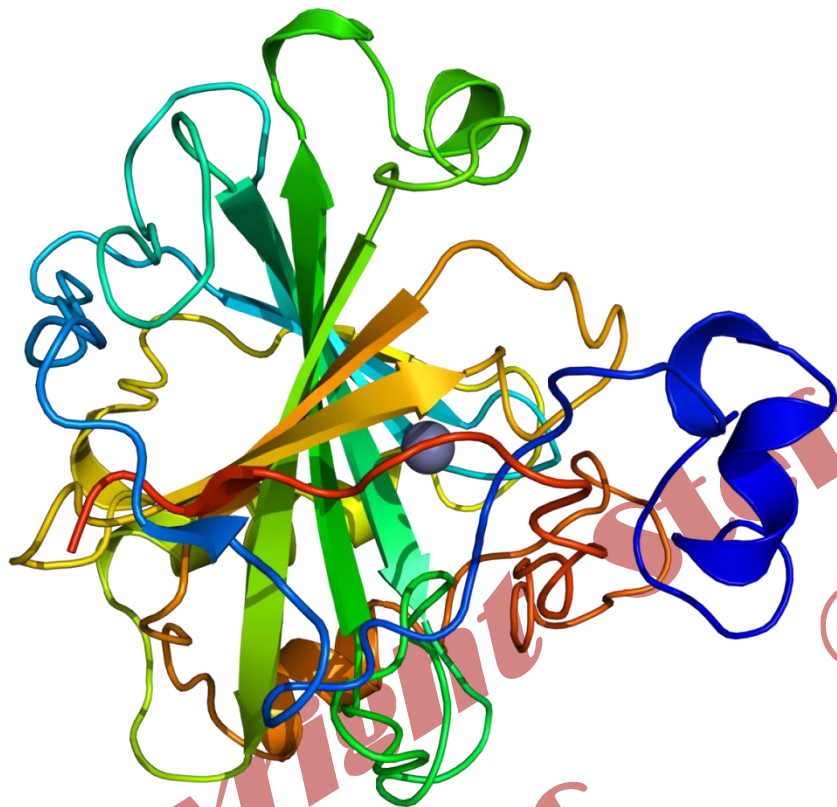


Въглеродната киселина е междинен етап в транспорта на  $\text{CO}_2$  извън организма ни чрез дихателния газов обмен.

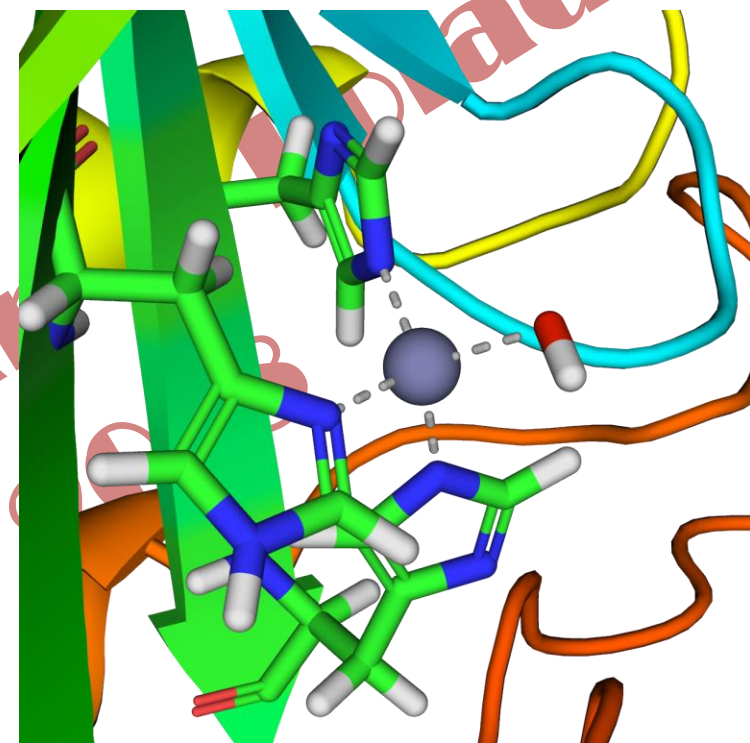
Хидратирането на  $\text{CO}_2$  се катализира от **карбоанхидраза** в **червените кръвни клетки**. Този най-бързо действащ ензим ( $10^4$  -  $10^6$  реакции/сек) ускорява неимоверно много хидратирането и дисоциира водороден йон ( $\text{H}^+$ ), генерирайки бикарбонатен анион ( $\text{HCO}_3^-$ ) разтворен в кръвната плазма. Тази катализирана от същия ензим реакция протича обратно в белите дробове, където тя превръща  $\text{HCO}_3^-$  в  $\text{CO}_2$  и той се издишва.



Активният център на карбоанхидразата (всъщност фамилия ензими) съдържа  $Zn^{2+}$  и затова се класифицира като металоензим.



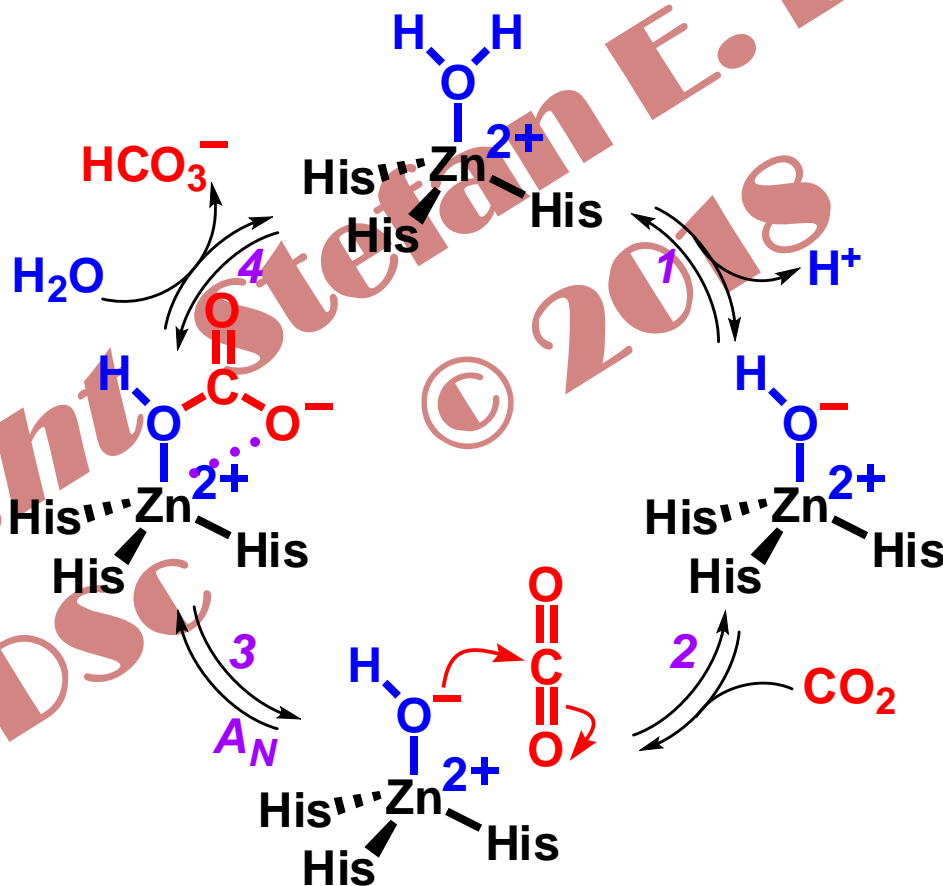
Човешка карбоанхидраза II.  
 $Zn^{2+}$  е сивата сфера.



Активният център на човешка карбоанхидраза II.  
 $Zn^{2+}$  е координиран с 3 остатъка хистидин и  $OH^-$ .

Механизъм на действие на карбоанхидраза:

- 1) Протон се дисоциира от водна молекула, която е координирана към  $Zn^{2+}$ , с което се образува мощен нуклеофил,  $OH^-$ ;
- 2) Молекула  $CO_2$  влиза в активния център;
- 3)  $OH^-$  реагира с  $CO_2$  по  $A_N$  механизъм като дава координиран бикарбонатен йон;
- 4) молекула вода измества  $HCO_3^-$  и регенерира ензима.



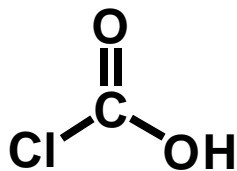
Въглеродната киселина играе също много важната роля на **буфер в кръвта** на бозайниците.

Равновесието между  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  и  $\text{HCO}_3^-$  е най-същественото за контролиране на киселинността в телесните течности чрез **хидрогенкарбонатната буферна система**. Тя поддържа рН на кръвта в границите 7.35 – 7.45. Излизане от тези тесни граници води до състоянията ацидоза – рН < 7.35 и алкалоза – рН > 7.45.

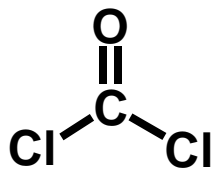
Тази буферна система регулира екскрецията на  $\text{CO}_2$  (продукт от цикъла на Кребс) през белите дробове и предотвратява ацидоза от гликолиза в анаеробни условия – т. нар. лактатна ацидоза в резултат на усилена мускулна работа, конвулсии, нарушения в кръвообращението и белодробната функция.



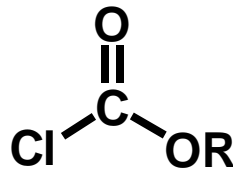
## Хлориди на въглеродната киселина



хлормравчена к-на



фосген



хлорформиат



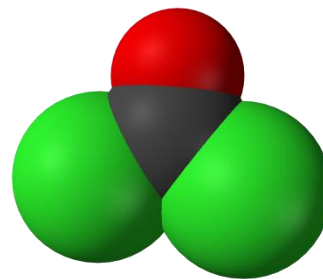
хлорид-амид

Към тях се отнасят: **монохлорид** (хлормравчена киселина); **дихлорид** (фосген); **хлорид-естер** (алкил- и арилхлорформиат); **хлорид-амид**.

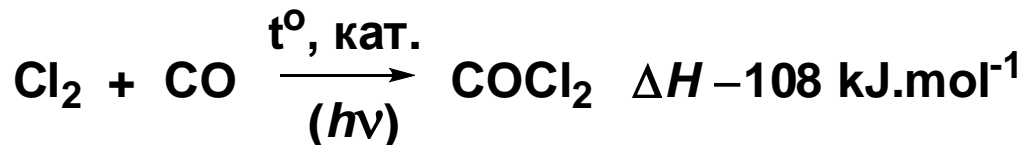
**Хлормравчена киселина** Тя е нестабилна и се разпада до HCl и CO<sub>2</sub>. Нейните естери, хлорформиатите, се прилагат широко в синтеза.

**Фосген**

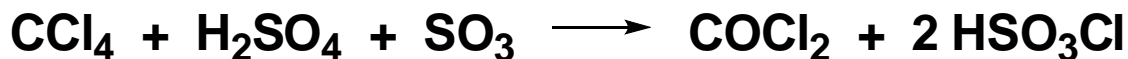
COCl<sub>2</sub>



Дихлорид на въглеродната киселина, чието име идва от “роден от светлина” (*phos* (светлина); *genesis* (раждане)) защото се получава лесно чрез облъчване на CO + Cl<sub>2</sub>.

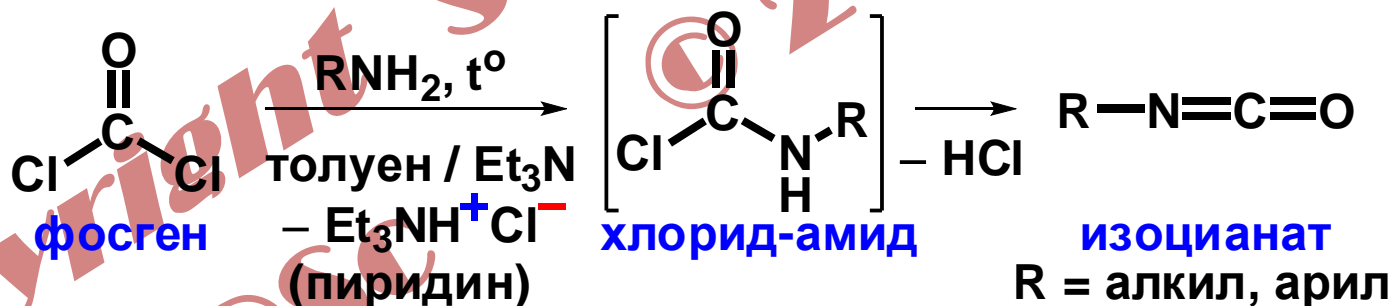


Фосген се получава лабораторно по реакцията:



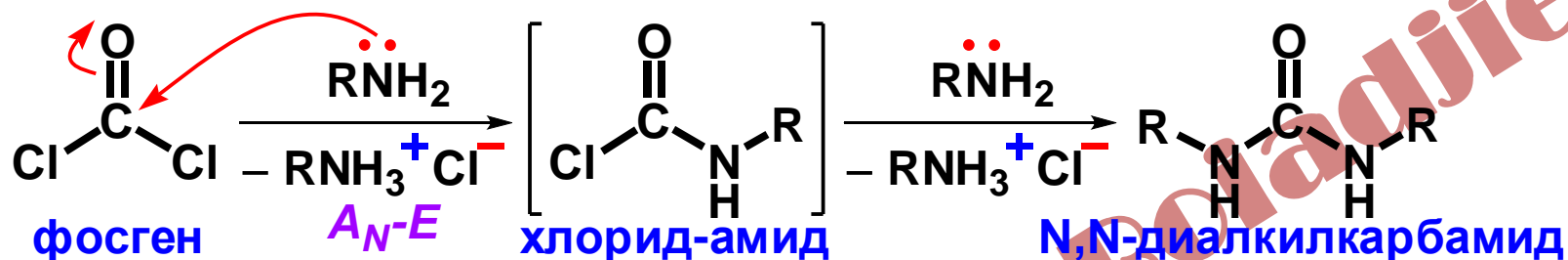
Фосгенът е силно отровен газ със задушлива миризма, подобна на гнило сено. Когато се вдиша, фосгенът се хидролизира в белите дробове и отделеният  $\text{HCl}$  разяжда дробовете. Те се изпълват с течност и настъпва смърт вследствие задушаване. Използван е като бойно отровно вещество в I Световна война.

Фосгенът е отличен ацилиращ агент и затова намира обширно приложение в органичния синтез. Индустриално се използва главно за синтез на изоцианати, които се превръщат в полиуретани и някои пестициди.

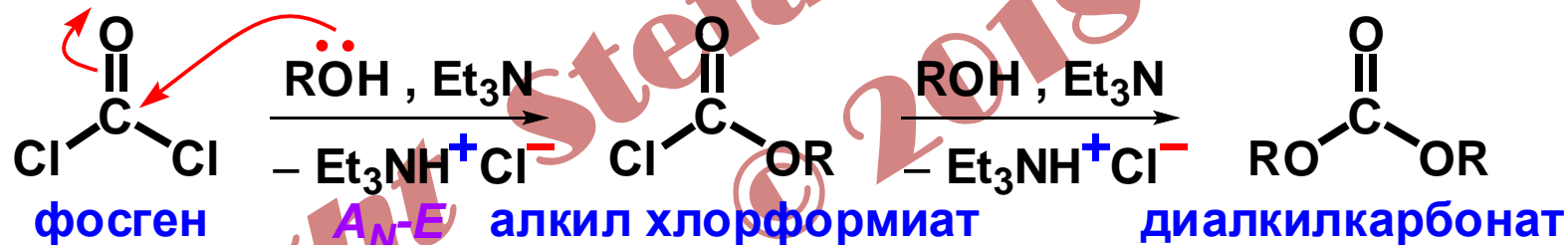


Друга голяма част фосген се използва за синтез на поликарбонати и различни производни на въглеродната киселина като хлорформиати, естери, карбамиди, които са ценни синтетични интермедиати.

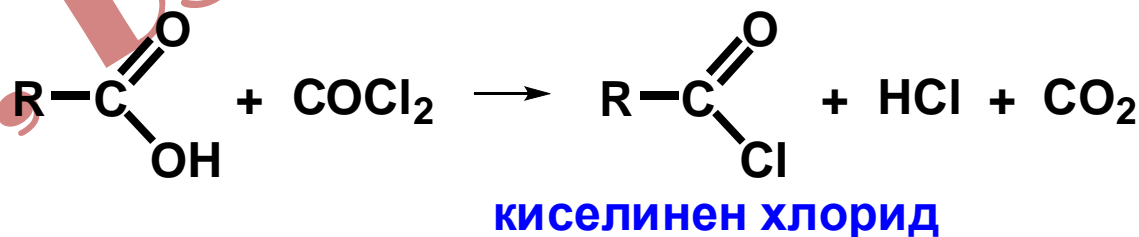
Ацилирането на един амин с фосген може да е двукратно до производни на уреата.



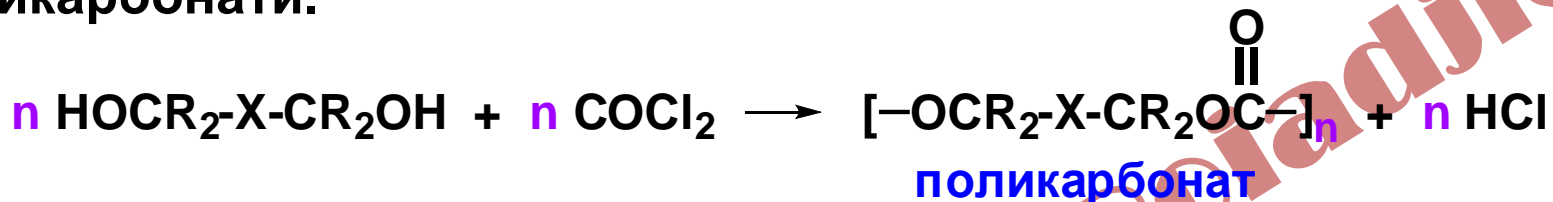
Ацилирането на един алкохол с фосген дава ценните хлорформиати. Те може да ацилират втора молекула алкохол до карбонати.



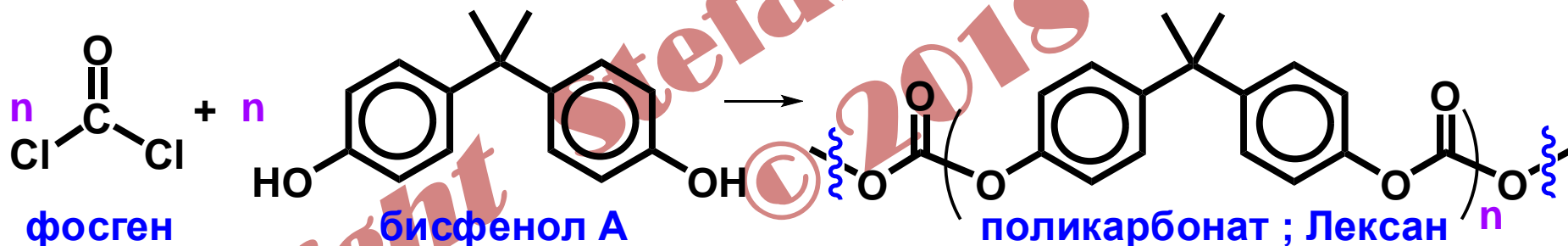
Фосген може да се използва (но рядко) за получаване на киселинни хлориди.



Като бифункционален киселинен хлорид, фосгенът реагира с бифункционалните диоли до полимери, наречени поликарбонати.

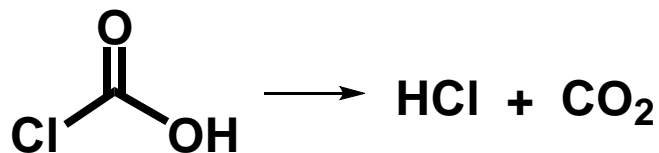


Типичен пример за тях е поликарбонатът с търговска марка Лексан, който се получава от фосген и бисфенол А по механизма на ацилно нуклеофилно заместване.

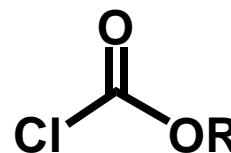


Поликарбонатът е лек и прозрачен термопластичен полимер. Той има висока устойчивост на удар и на външни влияния, като атмосферни въздействия и UV радиация. Не изменя механичните и оптичните си свойства в интервала от  $-40$  до  $+120^\circ\text{C}$ . Използва се за производство на поликарбонатни стъкла, шлемове, DVD и CD основи.

## Естери на хлормравчената киселина; алкил хлорформиати



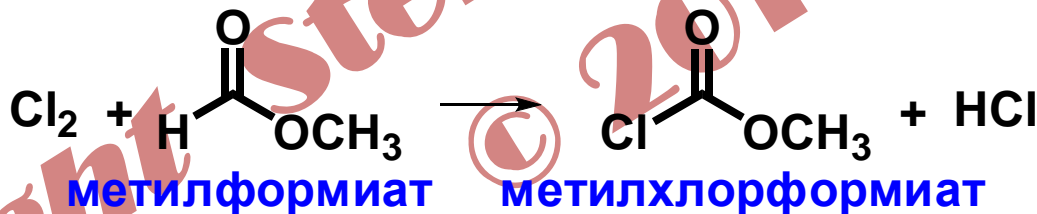
хлормравчена к-на  
нестабилна к-на



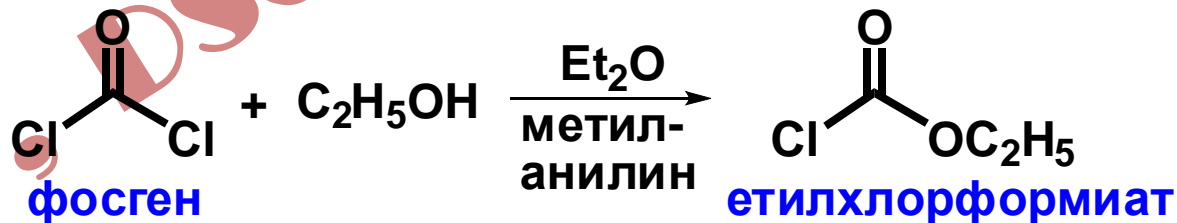
алкил хлорформиат  
стабилни естери

Свободната киселина не е стабилна, но нейните естери са стабилни. Някои от естерите са търговски продукти и се използват в синтеза.

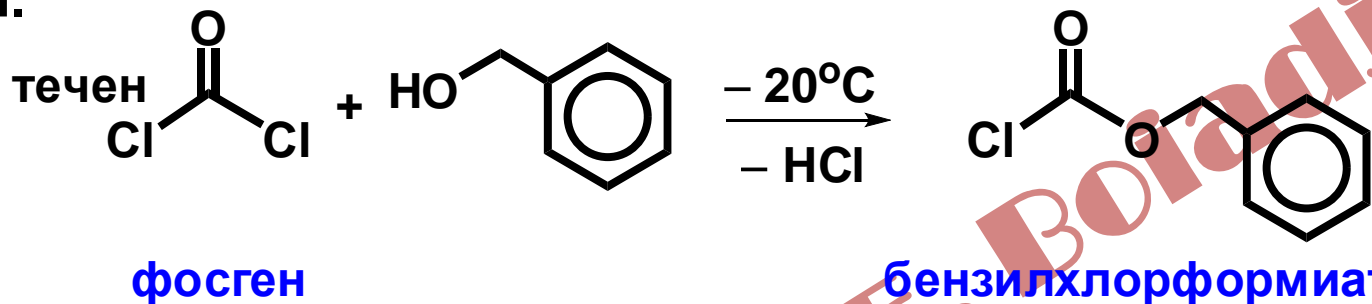
**Метилхлорформиат** може да се получи чрез хлориране на метилформиат.



**Етилхлорформиат** Синтезира се от фосген и етанол.

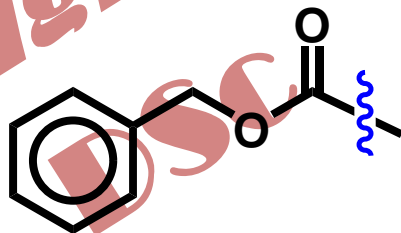


По същата реакция се синтезират **бензилхлорформиат** и **флуоренилметоксикарбонил хлорид** от съответния алкохол и фосген.

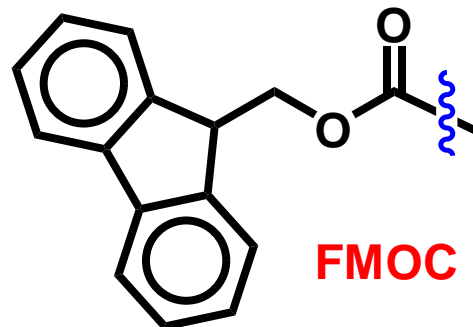


Хлорформиатите се прилагат за защита на алкохолни и фенолни групи като карбонати и на amino групи като карбамати, особено често в пептидния синтез. Етилхлорформиатът се използва за активиране на COOH също в пептиден синтез.

Означенията на популярни защитни групи са:

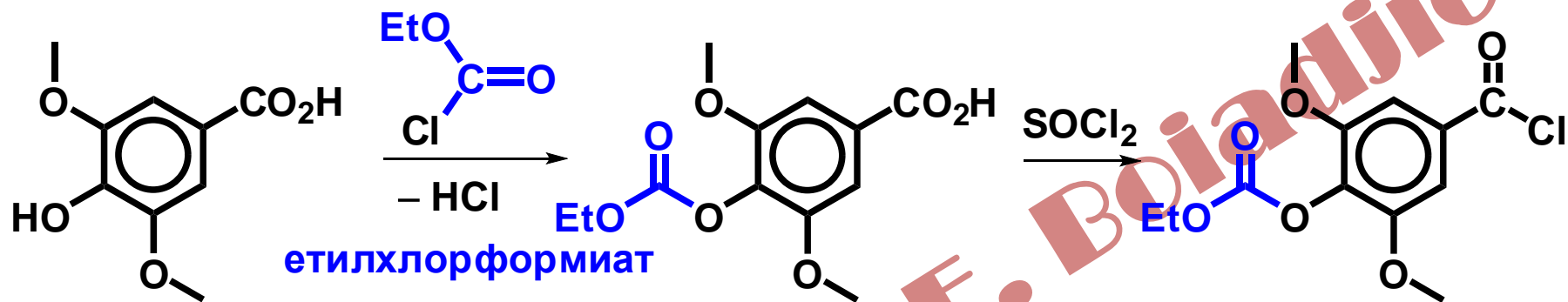


**Cbz** или **Z**

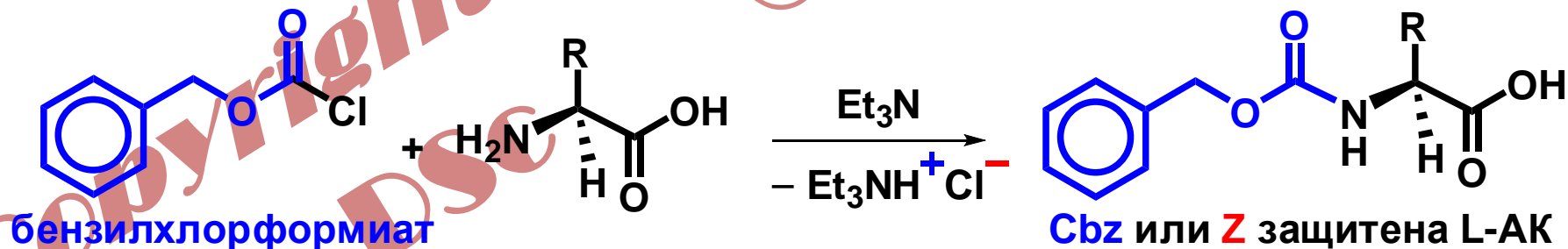


**FMOC**

Пример за защита на фенолна ОН група с цел синтез на хлорида на 3,5-диметиловия етер на галовата киселина:

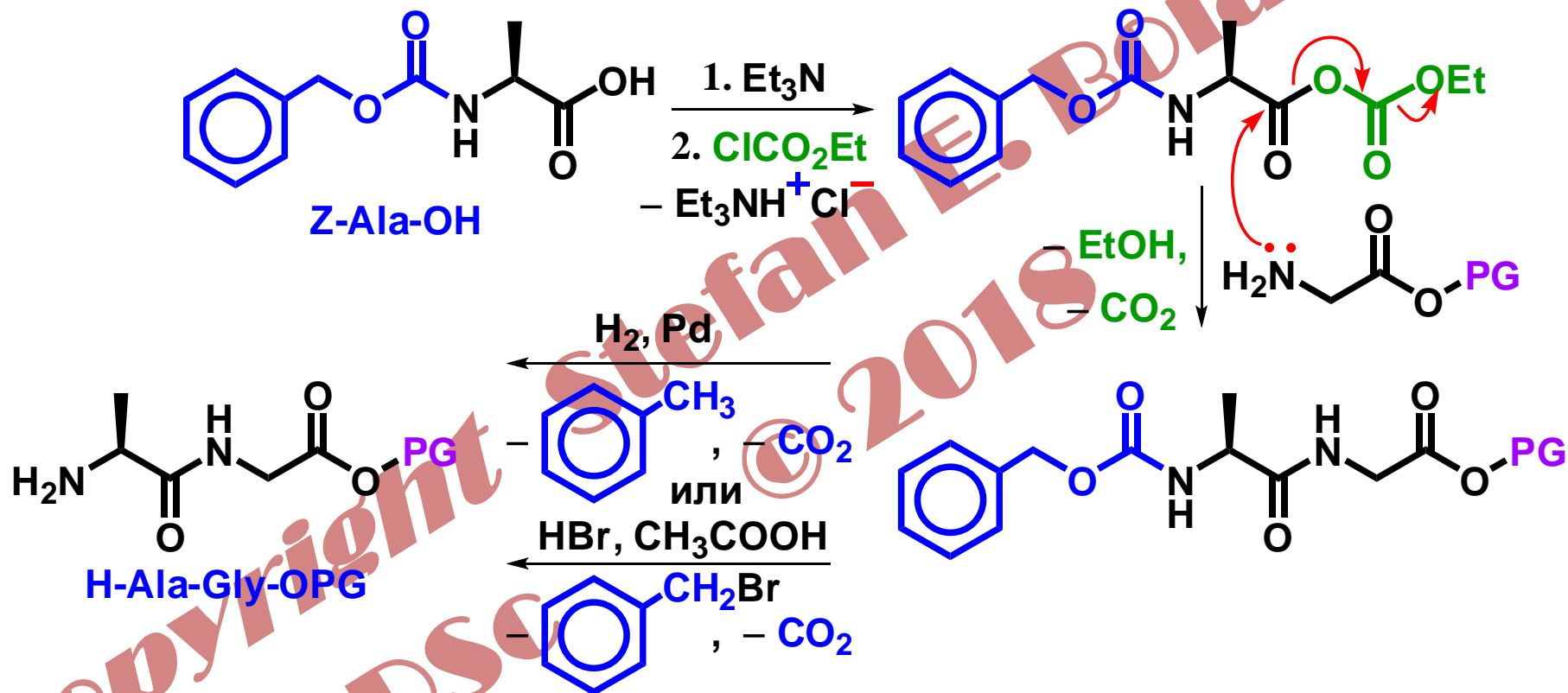


Пример за защита на NH<sub>2</sub> група в природна L-аминокиселина с Z група (M. Bergmann, L. Zerwas 1932 г.) с цел синтез на пептидна връзка с втора аминокиселина:



Пример за синтез на дипептид:

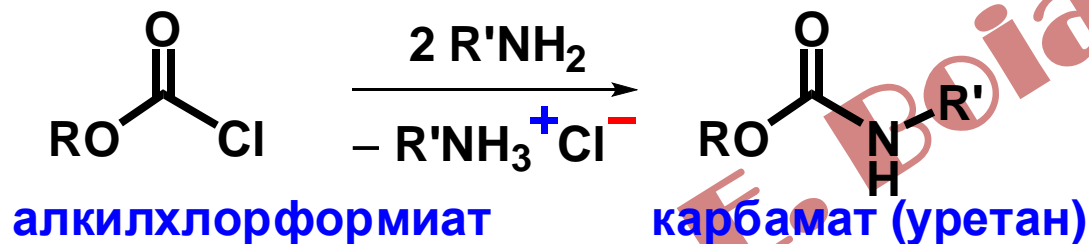
Защитеният с Z група аланин се активира с етилхлорформиат и без изолиране, продуктът се свързва със защитен (PG) по карбоксилната група глицин чрез пептидна връзка.



Снемането на защитната бензилоксикарбонилна група е чисто чрез хидрогенолиза или с помощта на HBr / AcOH.



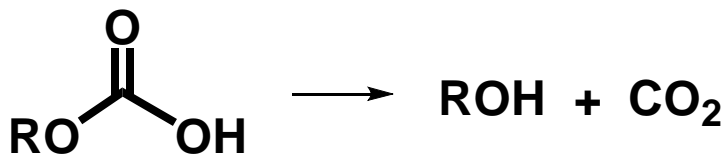
От алкилхлорформиат и амин се образува карбамат (уретан).



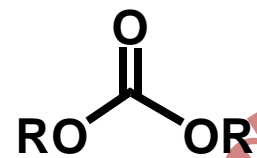
Copyright  
PhD, DSC

Stefan E. Boiadiev,  
© 2018

## Естери на въглеродната киселина



моноалкил карбонат  
нестабилни

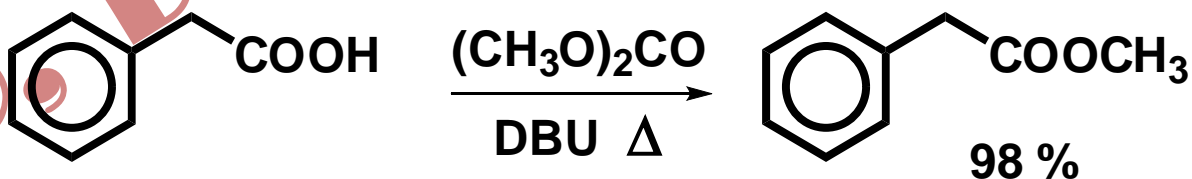


диалкилкарбонат  
диарилкарбонат; стабилни

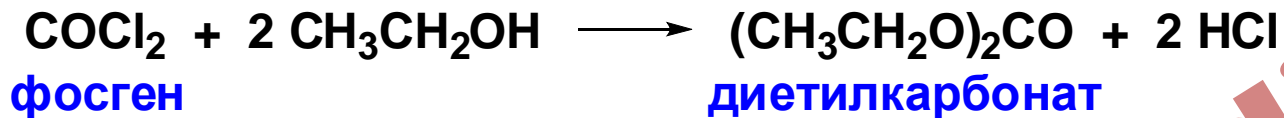
Моноестерите са нестабилни, но диалкилкарбонати и диарилкарбонати се използват в органичния синтез и индустрия.

Органичните карбонати встъпват охотно в реакции на ацилно нуклеофилно заместване, напр. преестерификация, въвеждане на алкоксикарбонилна (естерна) група, синтез на поликарбонати и др.

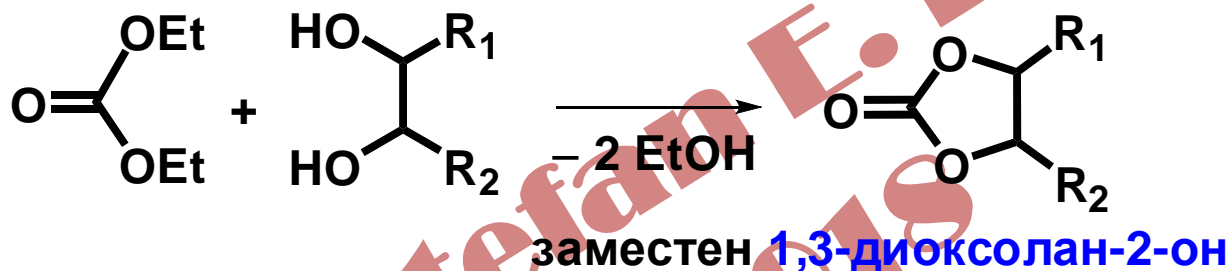
**Диметилкарбонатът** е метилиращ агент за феноли, анилини и карбоксилни киселини с известни преимущества пред  $\text{CH}_3\text{I}$  и  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$  (диметил сулфат).



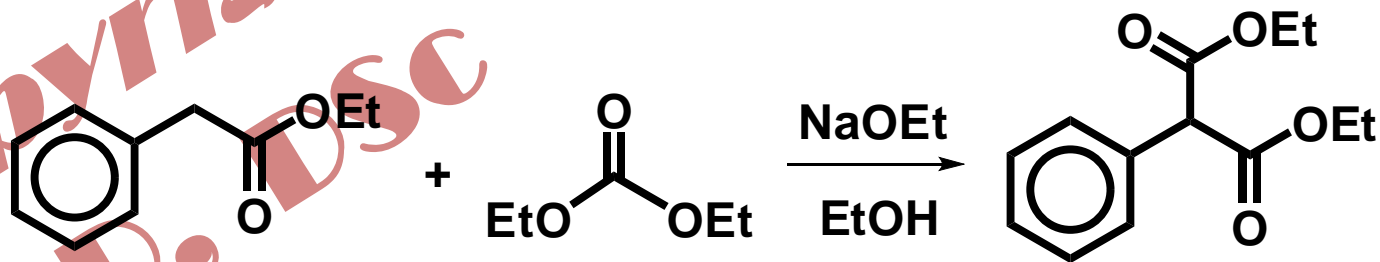
**Диетилкарбонат** се синтезира от фосген и етанол.



Диетилкарбонатът може да се преестирифицира с вицинален диол до етиленкарбонати (1,3-диоксолан-2-они).

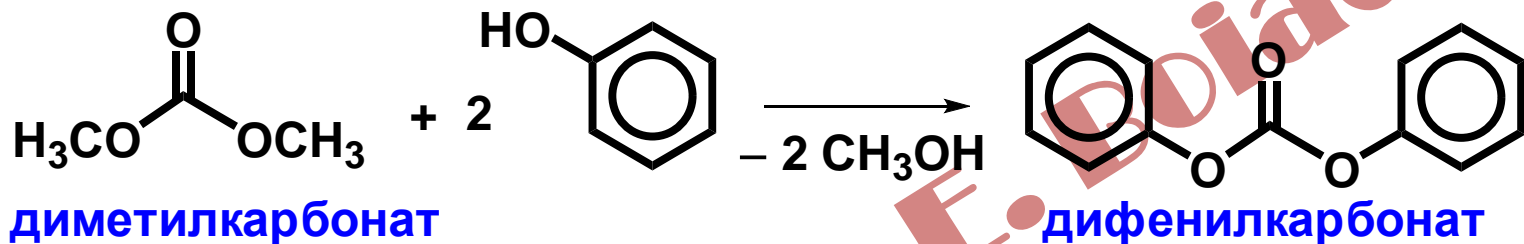


Като неенолизирац се естер, диетилкарбонатът може да участва в кръстосана Клайзенова кондензация.



**диетил фенилмалонат 86%**

**Дифенилкарбонат** се произвежда от диметилкарбонат чрез трансестерификация с фенол. Дифенилкарбонатът е суровина за синтез на споменатия поликарбонат от бисфенол А.



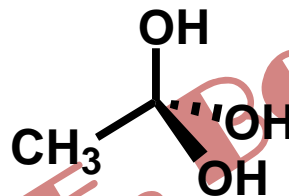
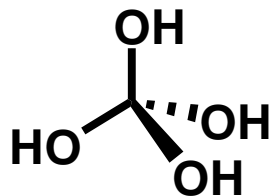
Използва се за получаване на поликарбонат с бисфенол А, като се избягва употребата на фосген в предишно показаната реакционна схема.



От диалкилкарбонат може да се получи карбамат (следва).

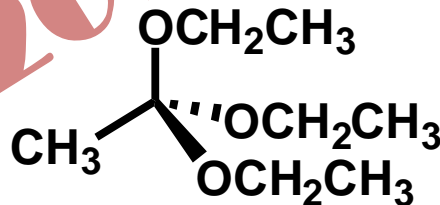
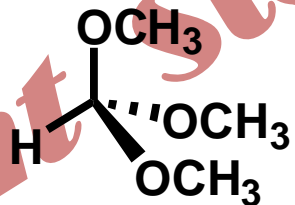
## Ортоестери

Ортовъглеродната киселина,  $C(OH)_4$  (хидрат на въглеродната к-на) е хипотетично съединение. Хидратът на оцетната киселина, ортооцетна к-на също е нестабилен.



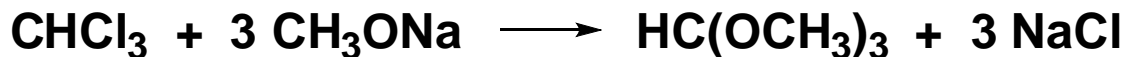
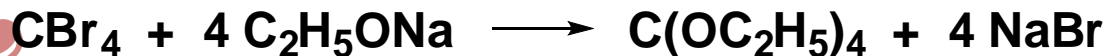
ортовъглеродна к-на    ортооцетна к-на  
нестабилни

Естери на тези ортокиселини са познати и са стабилни.



триметил ортоформиат    триетил ортоацетат

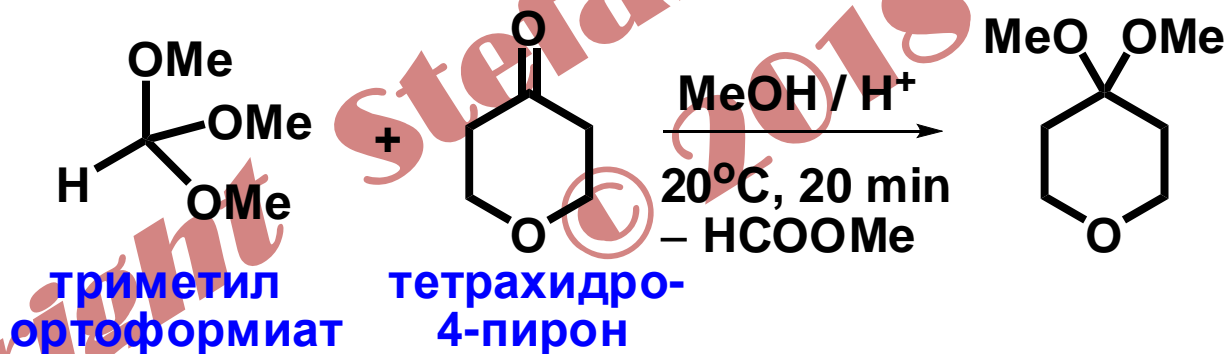
Ортоестер може да се получи по  $S_N2$  реакция на три- или тетраhalогениди с алкокиден йон:



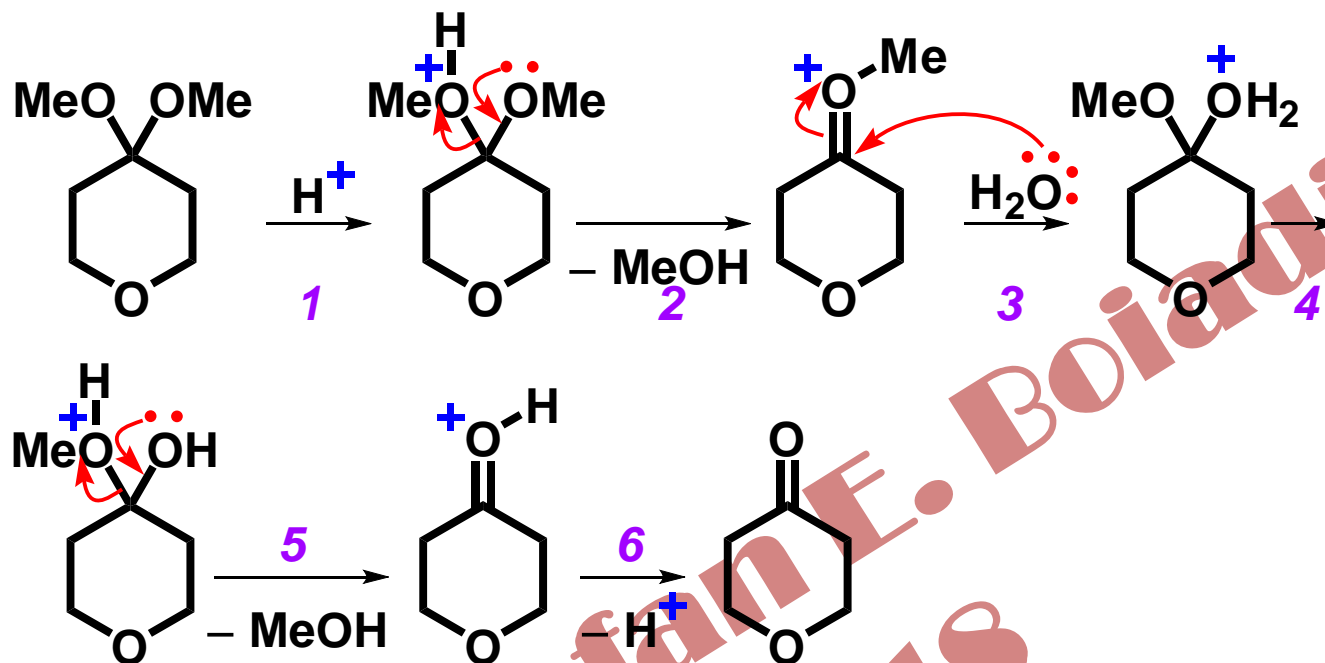
Индустриално триметил- и триетилортоформиат се синтезират от HCN и съответния алкохол.

Ортоестерите приличат на ацетали. Те се хидролизират в разредена киселина, но не и в разтвор на основа.

Ортоестерите се прилагат често за защита на алдехид или кетон като ацетал. Този начин се предпочита пред  $A_N$  реакцията на кето-съединение с метанол в кисела среда (Тема 19).

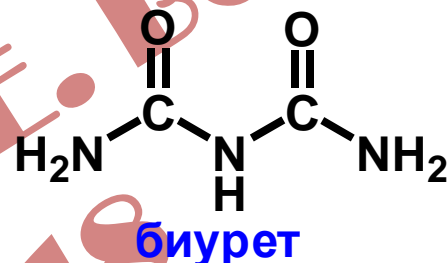
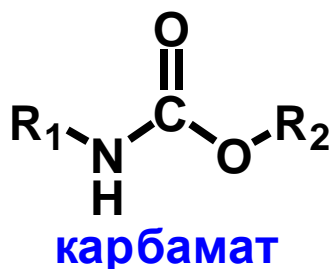
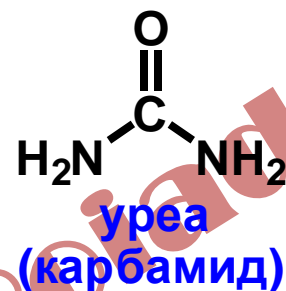
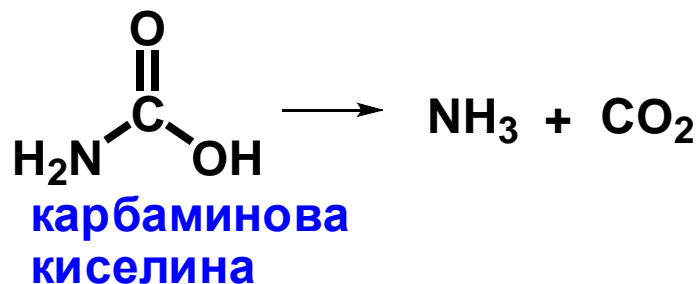


Механизмът на хидролизата на един ортоестер е същият, както на ацетал – следва.



Ацеталната защита се сменя чрез киселинна хидролиза по механизма: **1)** протониране на една от метокси групите; **2)** напуска неутрална молекула метанол (добра напускаща група); **3)** междинният оксониев йон присъединява нуклеофилно вода; **4)** протон напуска и друг протонира метокси групата; **5)** отделя се втора молекула метанол; **6)** депротониране дава кетона и възстановява катализатора.

## Амиди на въглеродната киселина



Амидите на въглеродната киселина са **карбаминова киселина** и **уреа (карбамид; на български се изписва и урея)**.

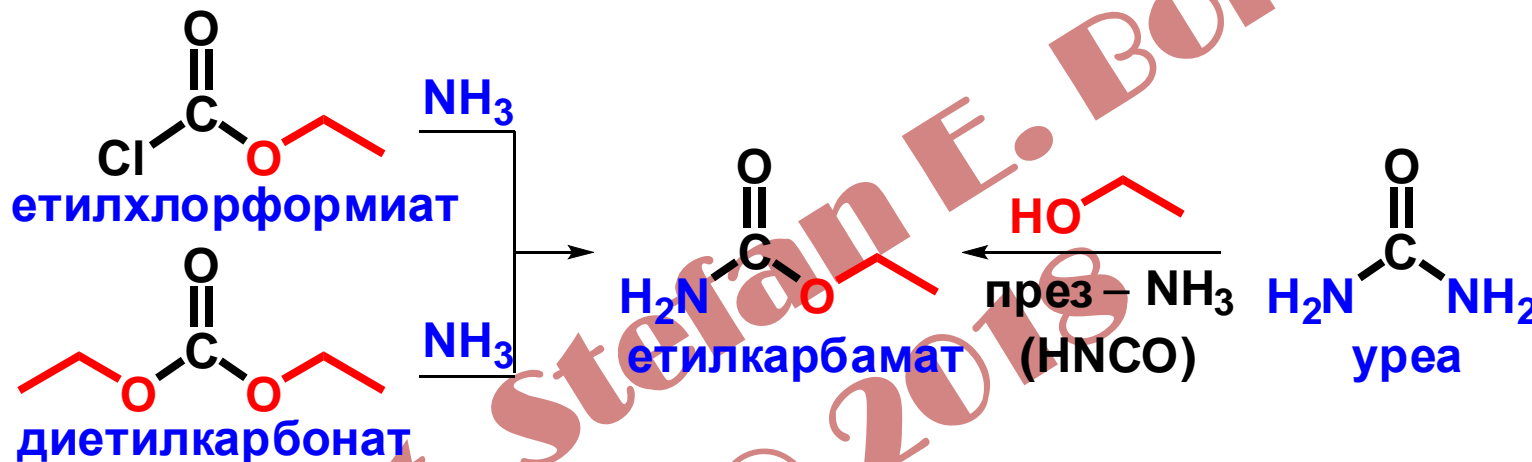
Карбаминовата к-на е нестабилна, но нейните естери, наречени **карбамати (също уретани)**, са съединения с широко приложение.

**Уреата** и нейните производни **гуанидин, биурет, креатин и креатинин** имат важна роля не само в химията, но и в живите организми.

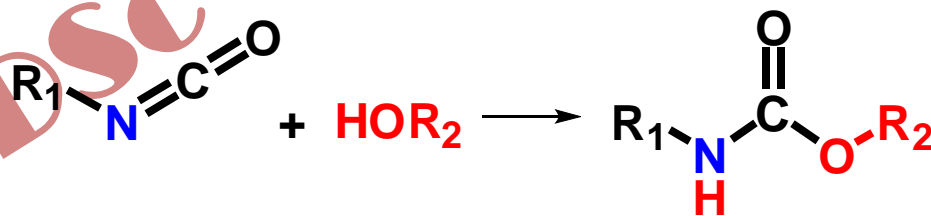


## Уретани (карбамати)

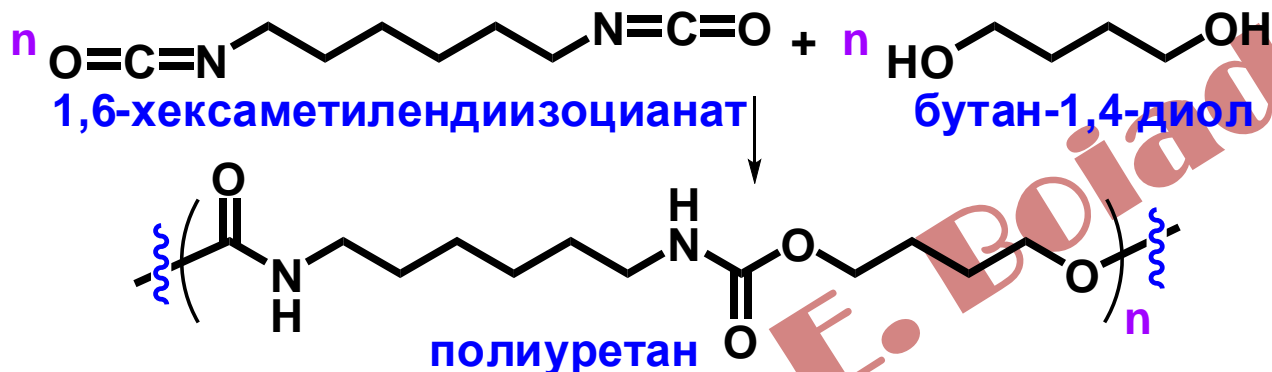
Карбамат се синтезира от хлорформиат или карбонат и амин или от уреа и алкохол при нагряване, което да предизвика деаминиране на уреата до изоцианова киселина и тя реагира с алкохола.



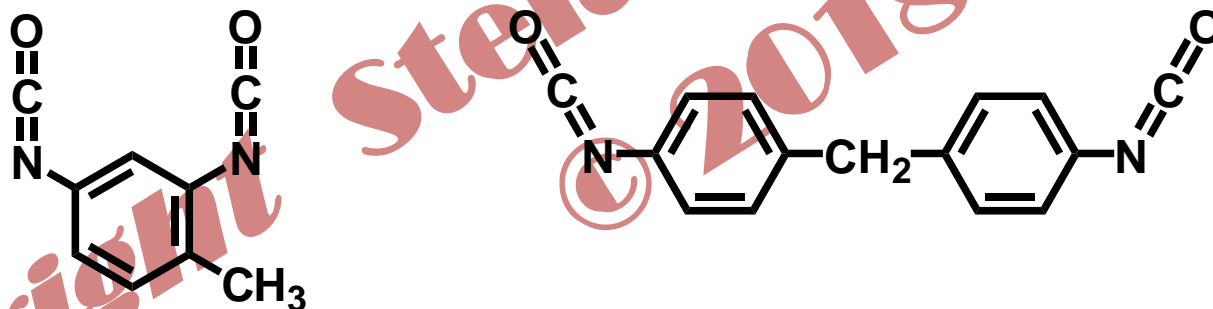
Уретан се синтезира също от изоцианат и алкохол.



Същата реакция се прилага към бифункционалните **диизоцианат** (с  $C_4-C_6$ ) и **диол** ( $> C_4$ ), които водят до **полиуретани**.



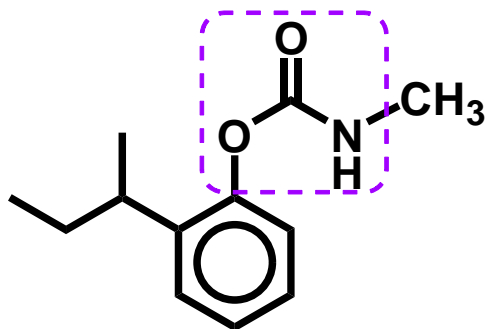
Най-често използваните диизоцианати са ароматни като толуен диизоцианат и метилендифенил диизоцианати.



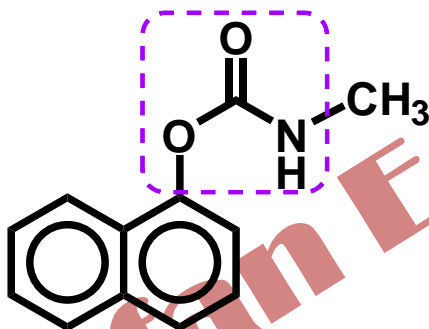
Полиуретаните често се наричат само «уретани», затова по-просто построените моноуретани е по-удачно да се означават с точното им име и «**карбамат**».

Разнообразни полиуретани са терморективни и термопластични полимери, които се използват за изолиращи панели, устойчиви покрития, автомобилни части, адхезиви, влакна и много други.

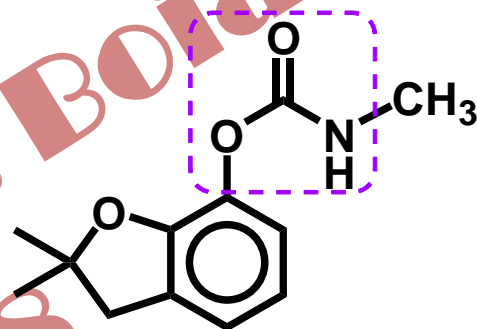
**Уретанова функционална група** се среща в редица физиологично активни вещества. Някои от тях се използват като **инсектициди** (против вредни насекоми; Фенобукарб и Карбарил), **пестициди** (за защита на растенията; Карбофуран – силно токсичен към вредители и гръбначни) и **хербициди** (против вредни растения).



Фенобукарб

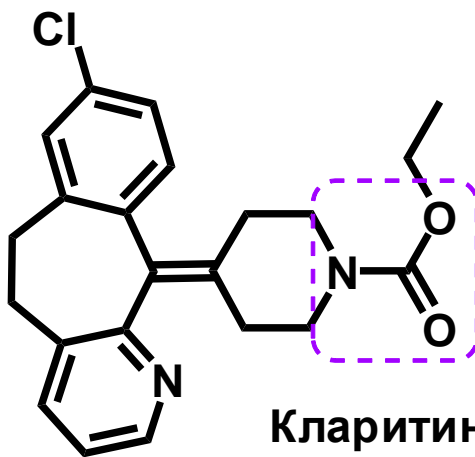


Карбарил (Севин)



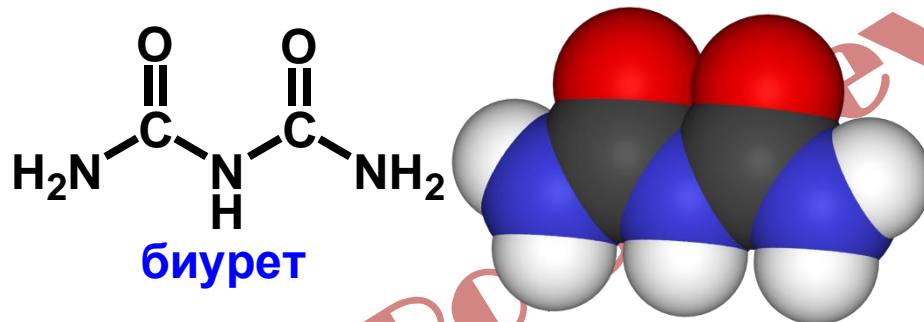
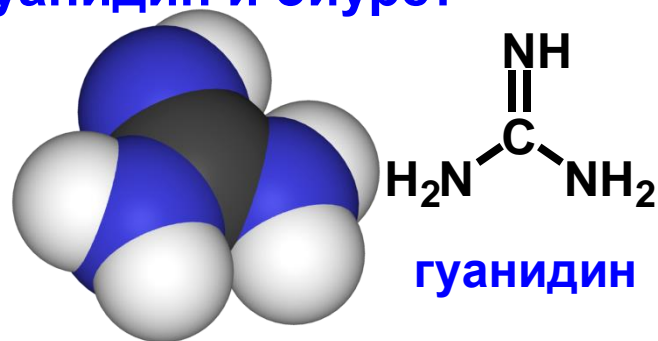
Карбофуран

Кларитин е популярно антихистаминово средство от второ поколение. Той действа като блокер на  $H_1$ -рецепторите и се използва за третиране на алергии, сенна хрема, уртикария, срещу парещи и сълзящи очи.

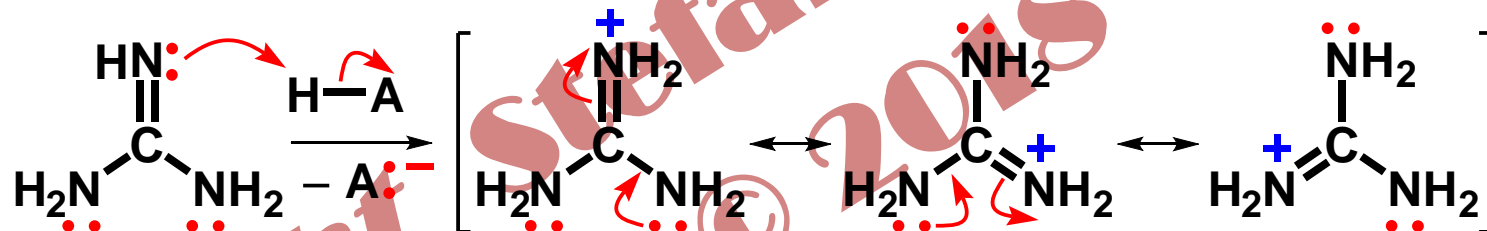


Кларитин; Лоратадин

## Гуанидин и биурет

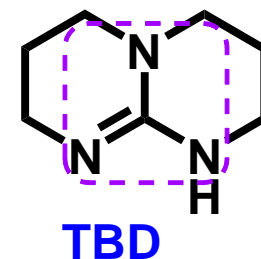


Гуанидинът е много силна азотна основа,  $pK_a=13.6$  ( $pK_b=0.4$ ), тъй като катионът е стабилизирен чрез делокализация на положителния заряд върху трите азотни атома.



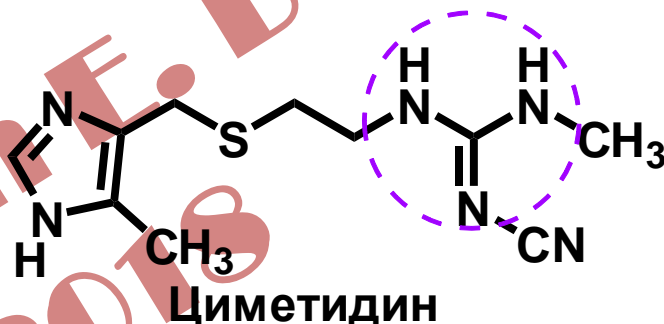
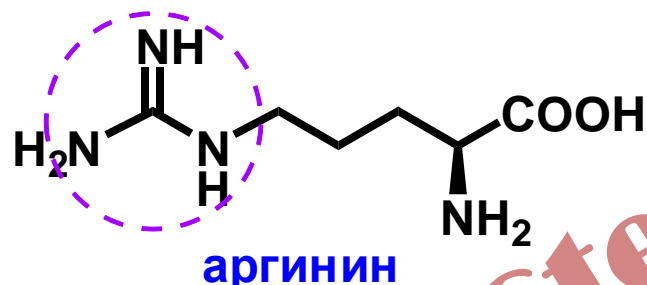
В неутрална вода съществува само гуанидинов катион.

На гуанидинова основа е много силната, разтворима в органични разтворители, основа **триазабициклодекен**, която се прилага ефективно в реакция на Михаел, Кньовенагел, Витиг и други, чийто механизъм включва депротониране.



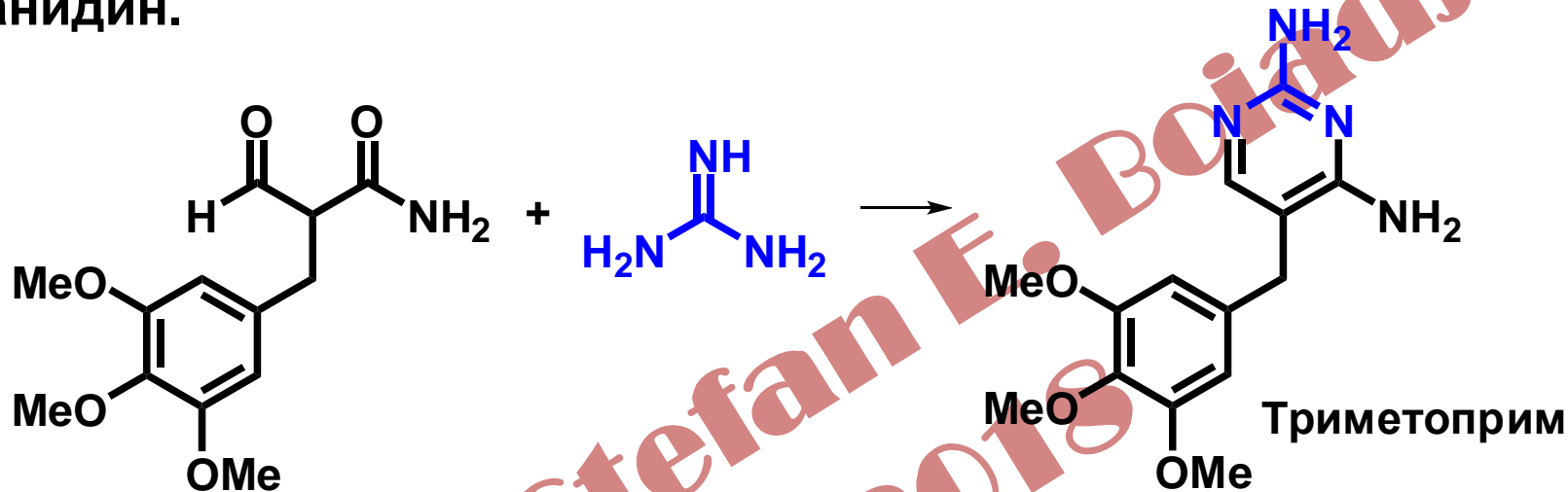
Гуанидин хидрохлорид се използва за денатуриране на протеини, а нитратът е експлозив и се влага за издуване на някои въздушни възглавници в автомобили.

Гуанидинов фрагмент се намира в протеиногенната аминокиселина **аргинин**.



**Циметидин** (Тагамет), съдържащ заместен гуанидинов остатък и имидазолов пръстен, е H<sub>2</sub>-рецепторен антагонист на хистамина. Лекарството инхибира отделянето на киселина в стомаха и се използва за третиране на **пептични язви** и киселинен рефлукс (гастроезофагеален рефлукс; heartburn).

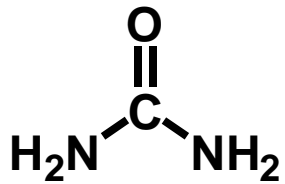
Гуанидин се използва в синтеза за сключване на пиримидинов пръстен, заместен с 2-NH<sub>2</sub> група. Такъв пръстен се намира в Триметоприм и негови аналози, които може да се получат от гуанидин.



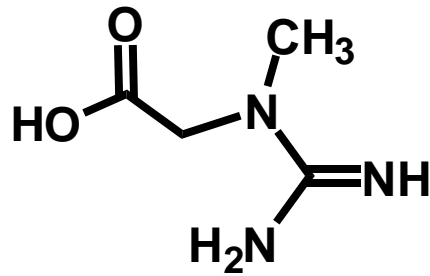
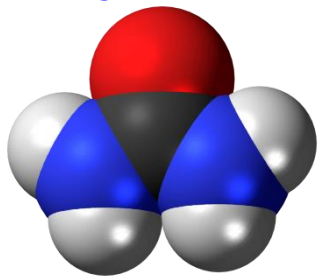
Триметопримът е антибиотик, приложим главно за справяне с инфекции на пикочните пътища (цистит в пикочния мехур). Развива се резистентност към Триметоприм.



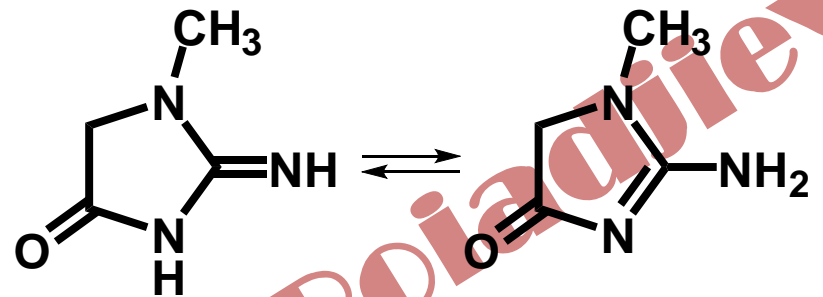
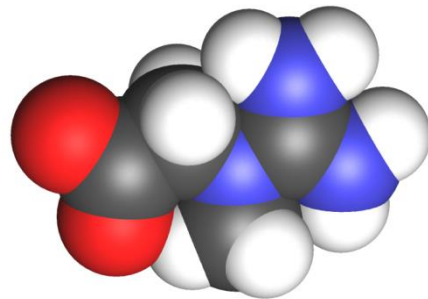
## Уреа, креатин и креатинин – клинично значение.



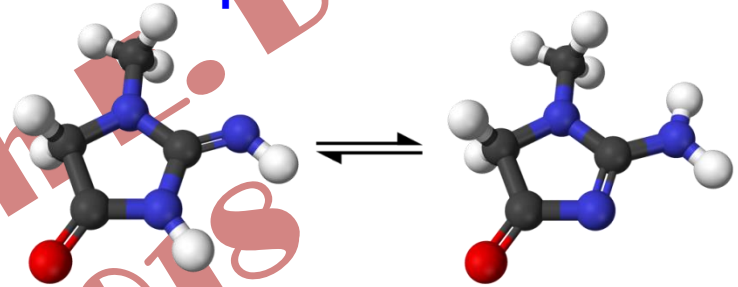
уреа



креатин



креатинин



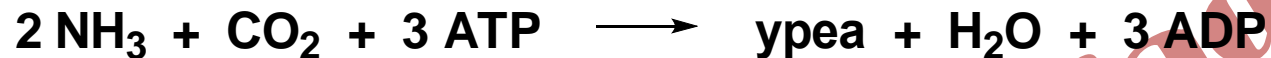
**Уреа (карбамид)** е диамид на въглеродната киселина.

Карбамидът е главен отпадъчен продукт от азотната обмяна у човека и бозайниците. Образува се в организма от протеини, които метаболизират до аминокиселини. Те се дезаминират с отделяне на токсичния амоняк. От  $\text{NH}_3$  и  $\text{CO}_2$  (от цикъла на Кребс) се биосинтезира  $\text{H}_2\text{NCONH}_2$  в цикъла на уреата (орнитинов цикъл).

Също от  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$  се синтезира индустриално карбамид в големи количества защото е необходим азотен тор.



Циклирането и екскрецията на уреа е жизнено важна част от животинския метаболизъм. Уреа в човека се образува в черния дроб по нетното уравнение:



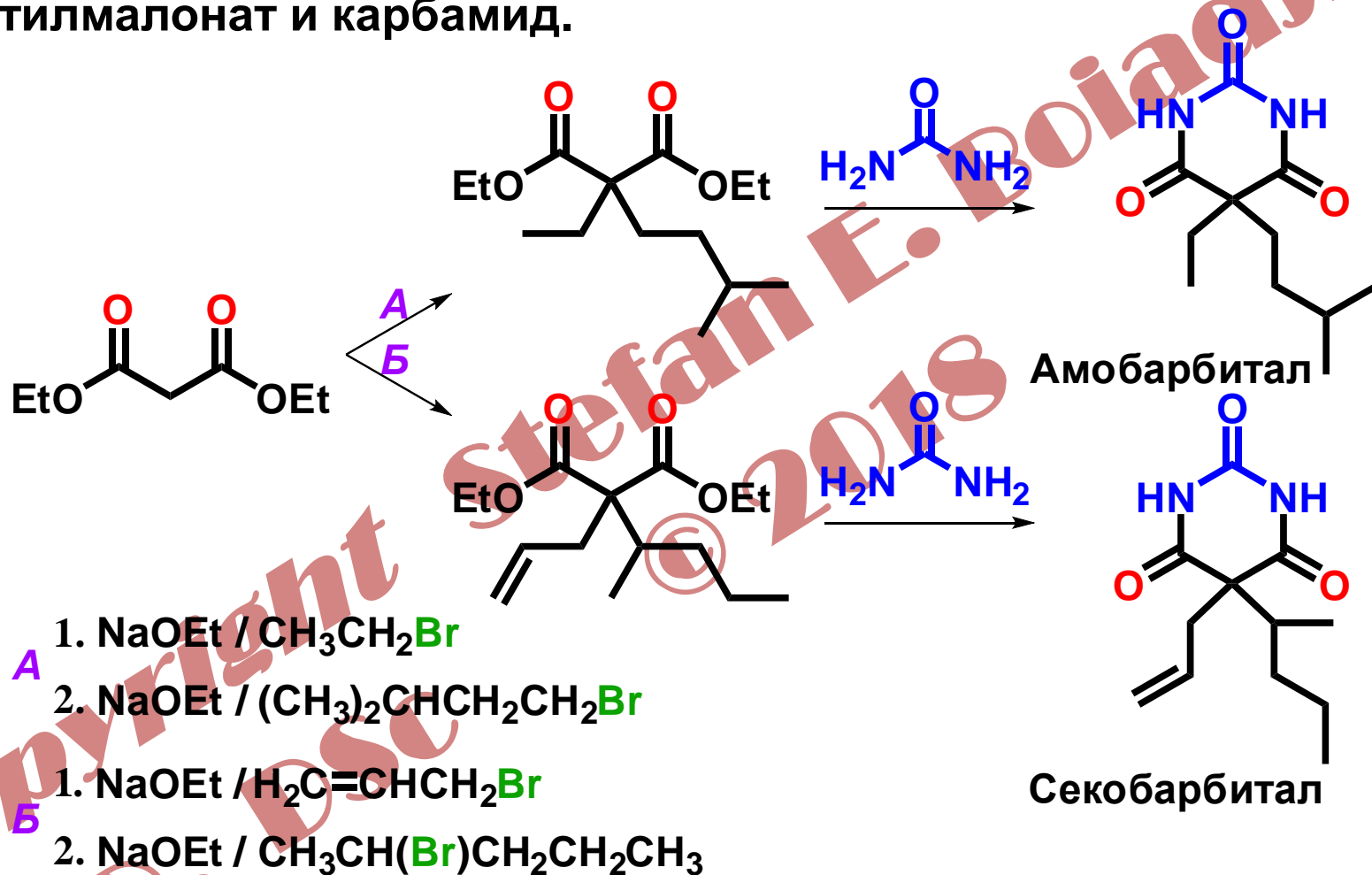
Като много разтворима във вода и неутрална, уреата се транспортира до бъбреците, откъдето се екскретира с урината (от нея идва името уреа).

Като амид, карбамидът е слаба основа и образува соли само със силни киселини, напр.:  $[\text{H}_2\text{NCONH}_3^+]\text{NO}_3^-$

Copyright  
PhD, DSC

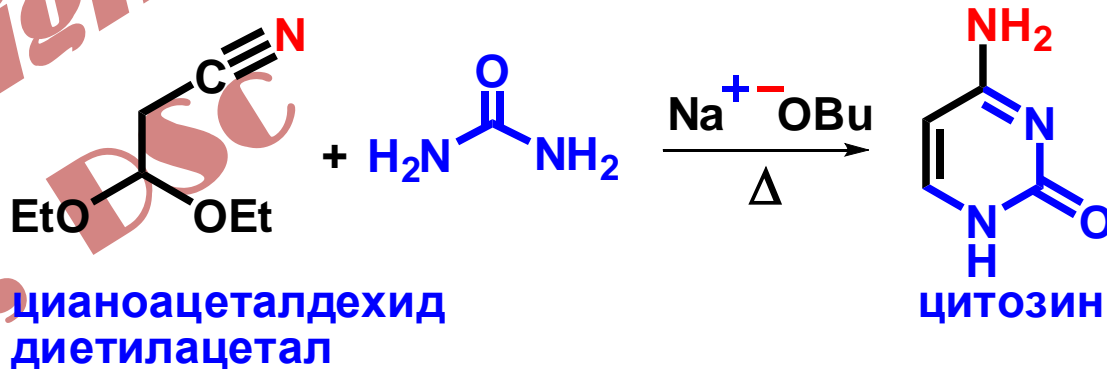
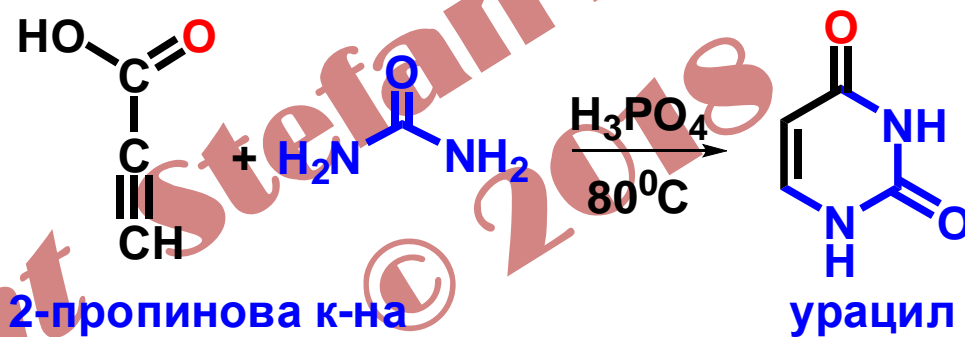
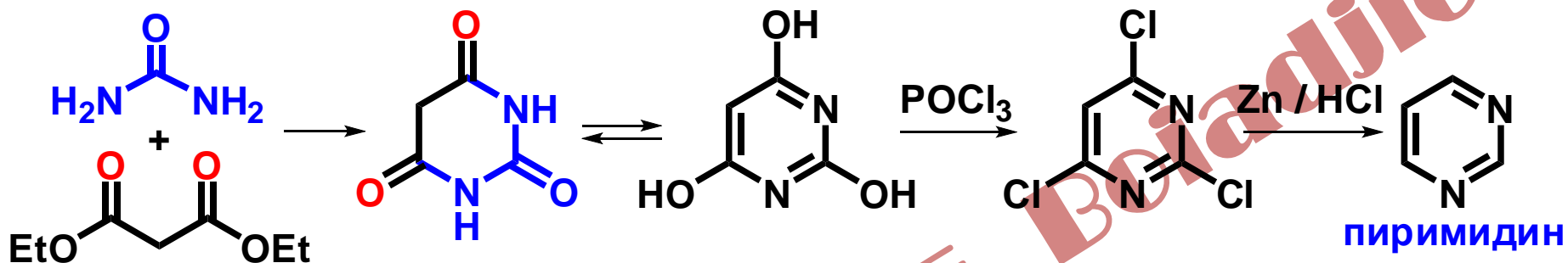
Stefan E. Bojadjiev  
© 2019

Карбамидът намира широко приложение в синтеза на хетероциклени съединения с фрагмента  $-N(R)-CO-N(R)-$ . Пръстенът в **барбитурати** може да се склучи между заместен диетилмалонат и карбамид.



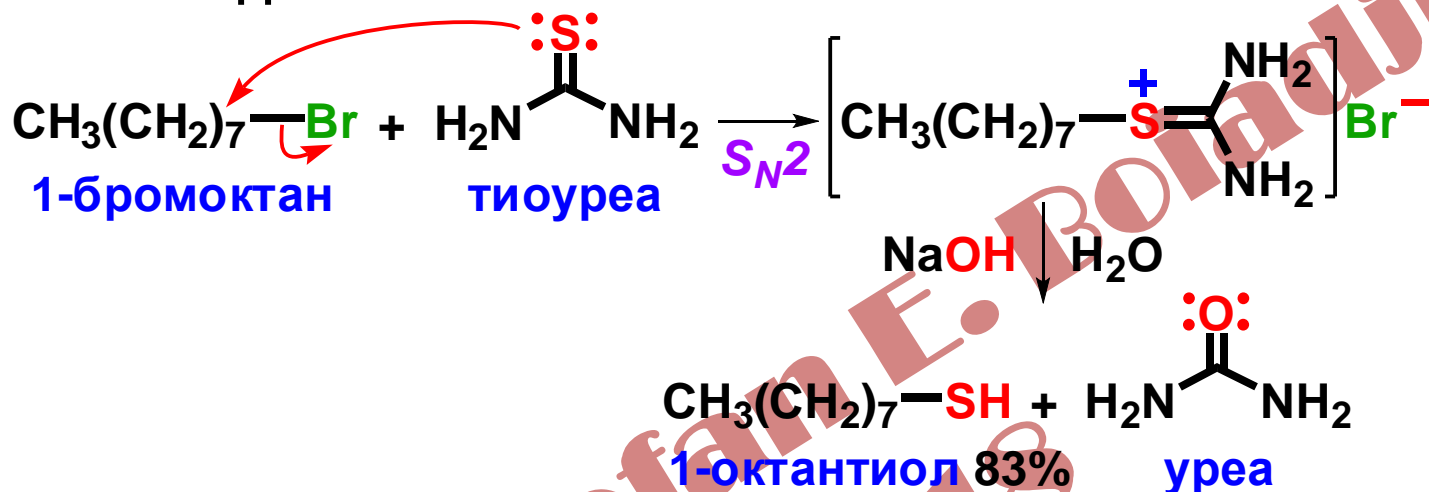
Барбитуратите (Тема 39) са стари лекарствени вещества с хипнотично, седативно, антиепилептично действие.

Пиримидин и нуклеобазите на негова основа, урацил и цитозин, може да се синтезират с помощта на карбамид.

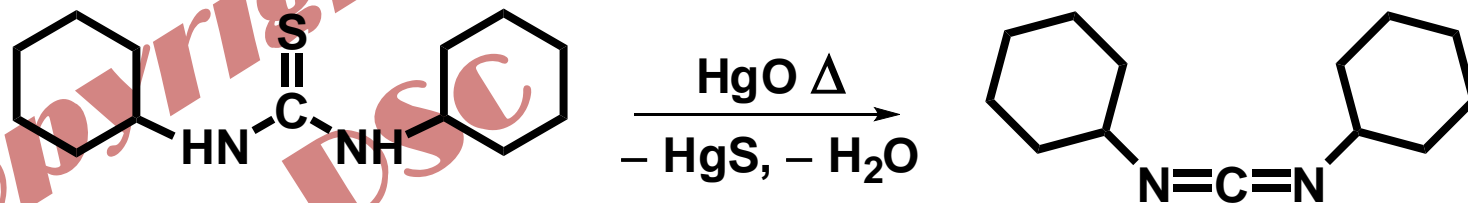


## Тиоуреа

Тиолова група се въвежда чрез  $S_N2$  реакция на тиоуреа върху алкилхалогенид.



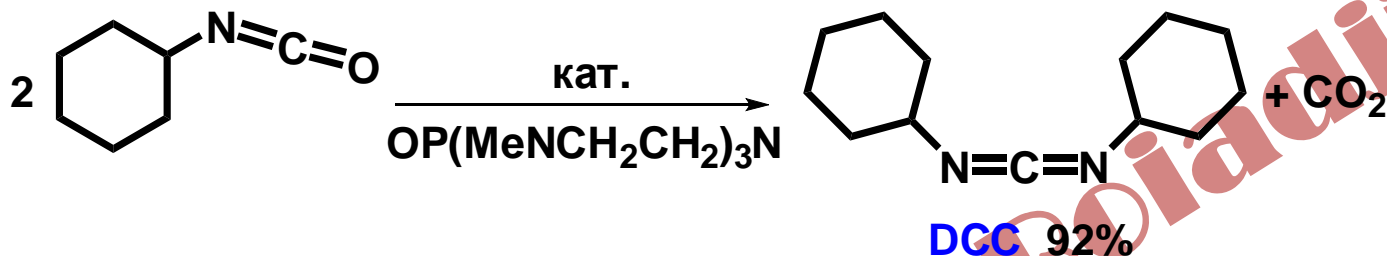
Стар метод за получаване на важния реагент **дициклохексил карбодимид (DCC)** използва заместен тиокарбамид.



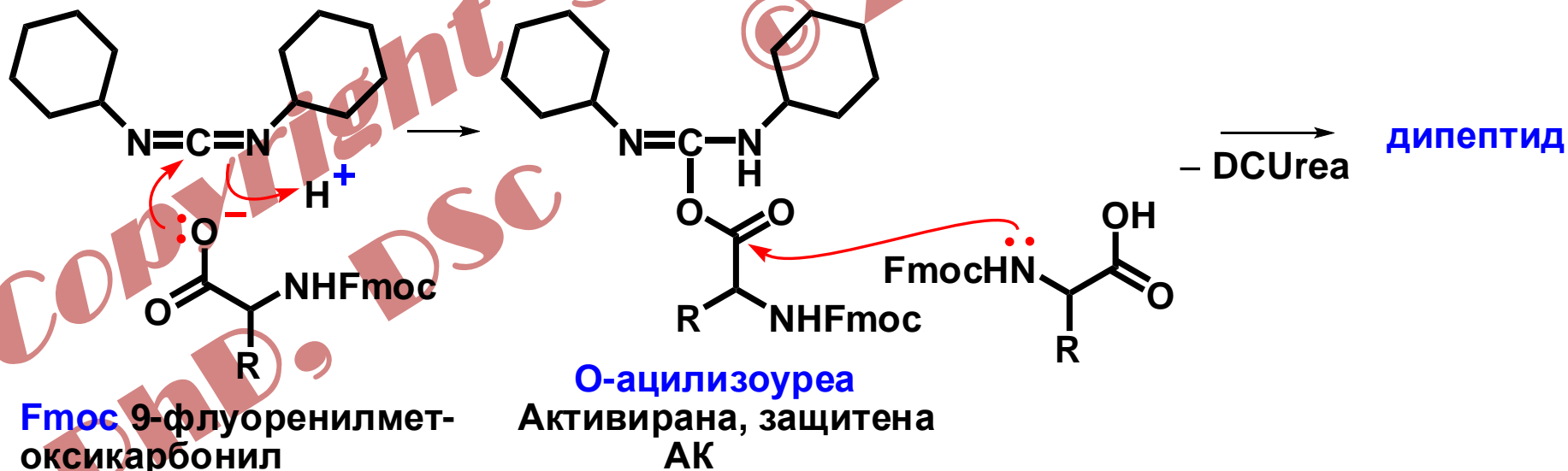
N,N'-дициклохексилтиокарбамид

дициклохексилкарбодимид

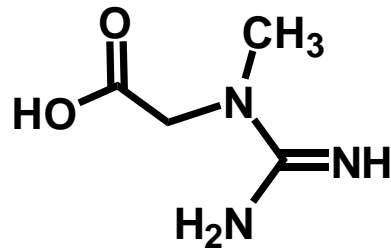
DCC се синтезира с висок добив в каталитична кондензация на две молекули циклохексизоцианат.



DCC се използва най-често в пептидния синтез за активиране на карбоксилната група чрез увеличаване електрофилността на карбоксилата. Активирана с DCC карбоксилна киселина се естерифицира по-лесно, дори с третичен алкохол. Реагентът е дехидратиращо средство за алкохоли.

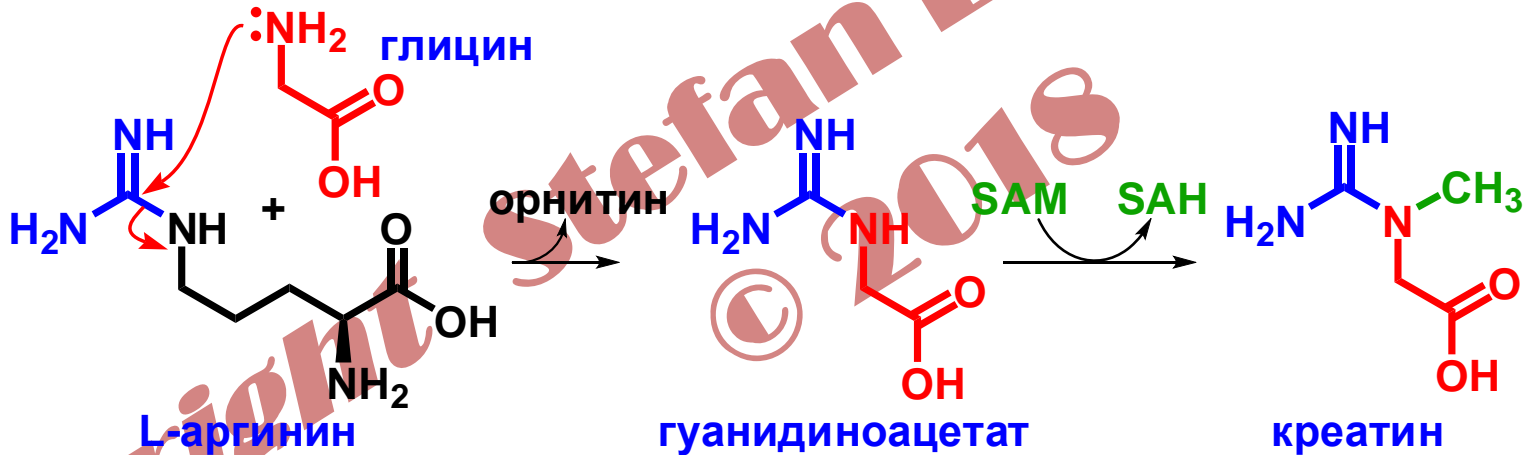


## Креатин



(от гръцки, κρεαζ – месо)

Среща се главно в кръвта и мускулните клетки. Креатин се биосинтезира чрез пренос на гуанидинов остатък от аргинин към глицин и метилиране с S-аденозил метионин (SAM, Тема 32).

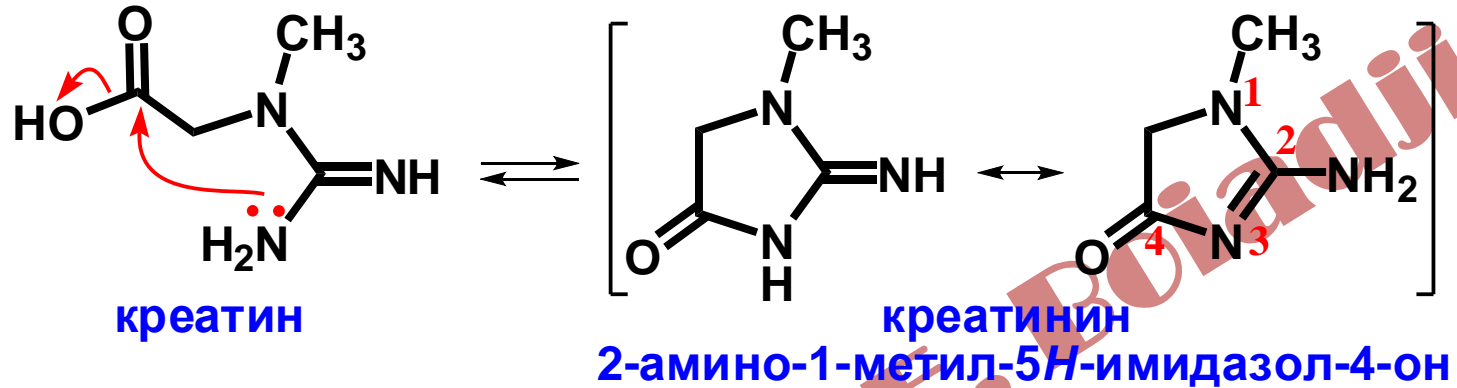


Креатинът спомага за доставката на енергия за клетките чрез ускоряване формирането на АТФ. Синтезираният в черния дроб и бъбреците креатин се транспортира с кръвта до органи с по-голяма нужда от енергия, като мозъка и скелетните мускули.

Креатин се фосфорилира в обратима реакция, катализирана от ензима креатин киназа и системата **креатин / фосфокреатин (креатин фосфат)** е главен буфер на енергия. Освободената енергия от обратната, хидролитична реакция на креатин фосфата се акумулира в **АТФ**, необходим при физическото натоварване на мускулатурата.

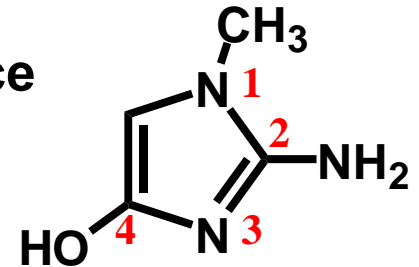


## Креатинин (от гръцки, κρεας – месо)



Креатинин се образува спонтанно в равновесие с креатин в разтвор. Креатининът е хетероцикъл формиран от вътрешномолекулна кондензация на  $-\text{COOH}$  с  $-\text{NH}_2$  до имидазолов пръстен.

Той съществува в няколко тавтомерни форми и се счита, че с най-голям принос е 2-амино-1-метил-1H-имидазол-4-ол.



Креатининът е страничен продукт съпътстващ синтеза и хидролизата на креатин фосфат от креатин с ензима креатин киназа в мускулите и обикновено се формира с твърде постоянна скорост.



Креатин фосфатът е високо-енергетичното съединение, чиято хидролиза е свързана със синтез на ATP, затова креатин фосфатът се счита за резервоар на енергия за бързо буфериране и регенериране на ATP *in situ*. Клетъчното използване на креатин фосфат, обаче води също до ненужния креатинин, който трябва да се отстрани от организма.



Концентрациите в кръвта на уреа и креатинин са първостепенни клинично-лабораторни параметри за преценка функционирането на бъбреците.

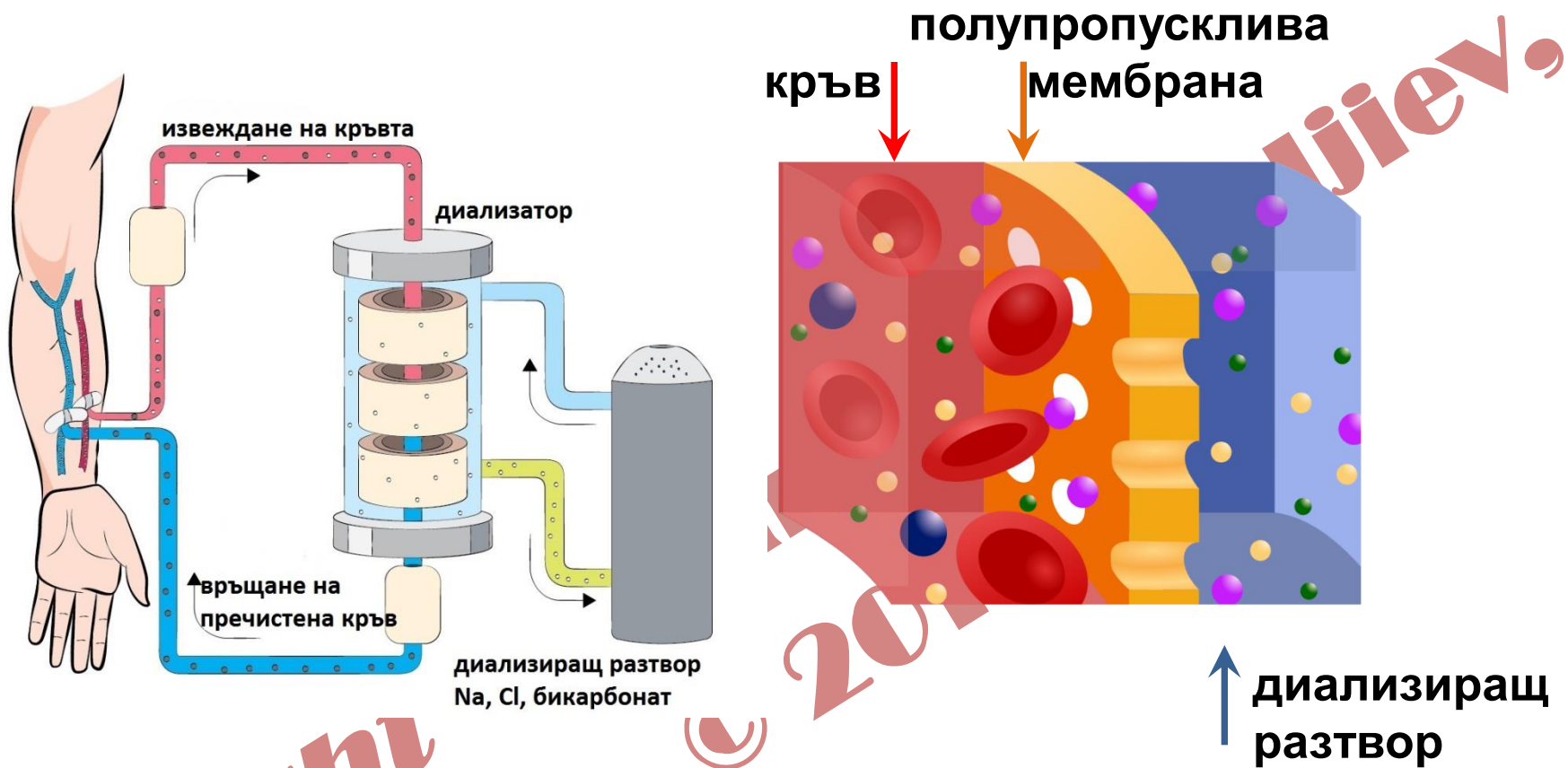
Copyright, DSC  
PhD, DSC

Серумният креатинин е важен индикатор за здравето на бъбреците, тъй като нивото му се определя лесно и се екскретира непроменен. Кръвна проба в клинична лаборатория се подлага на количествено определяне на креатинин и уреа. Когато и двата параметъра са над нормата може да е налично увреждане, намаляване или напълно спиране на бъбречната функция. В сериозни състояния е наложителна **хемодиализа**.

Хемодиализата пречиства кръвта от главните отпадни продукти уреа и креатинин, но процедурата не е щадяща здравето и в тежки случаи е необходима трансплантация на бъбрек.

Copyright  
PhD, DSC

Stefan E. Bozhiliev,  
© 2019



През полупропускливата мембрана дифузират уреа, креатинин, калиеви и фосфатни йони, но не се пропускат по-големите молекули протеини и хормони, както и кръвните клетки.

Концентрациите на натриевите и хлоридни йони са еднакви в кръвта и диализация разтвор за да се предотврати загубата им за организма.

***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**  
**© 2018**