

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

Гетероциклічними сполуками називають органічні речовини, що містять цикли, до складу яких окрім атомів вуглецю входять один або декілька атомів інших елементів — гетероатомів.

Найчастіше гетероатомами є азот, кисень і сірка, наприклад:



піридин



фуран



тіофен

Гетероциклічні сполуки широко розповсюджені у природі. Вони входять до складу таких природних речовин, як хлорофіл, гемоглобін, вітаміни, алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ферменти та ін. Багато які гетероциклічні сполуки мають високу біологічну активність, тому не випадково більше половини всіх лікарських речовин містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти.

У попередніх розділах ми вже зустрічалися з деякими гетероциклічними сполуками, такими, як лактони (див. кн. 2, стор. 428), лактами (див. кн. 2, стор. 450), ангідриди та іміди дикарбонових кислот (див. кн. 2, стор. 377, 388). Проте ці гетероцикли легко вступають у реакції, які супроводжуються розкриттям циклу, та за хімічними властивостями більше схожі на відповідні ациклічні сполуки.

Глава 1

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ

Гетероциклічні сполуки класифікують у залежності від розміру циклу, природи і числа гетероатомів, а також міри насиченості циклу. ^ За розміром циклу розрізняють **три-, чотири-, п'яти-, шести-** та **се-мичленні** гетероцикли.

v У залежності від природи гетероатома гетероциклічні сполуки поділяють на кисне-, азот- і сірковмісні.

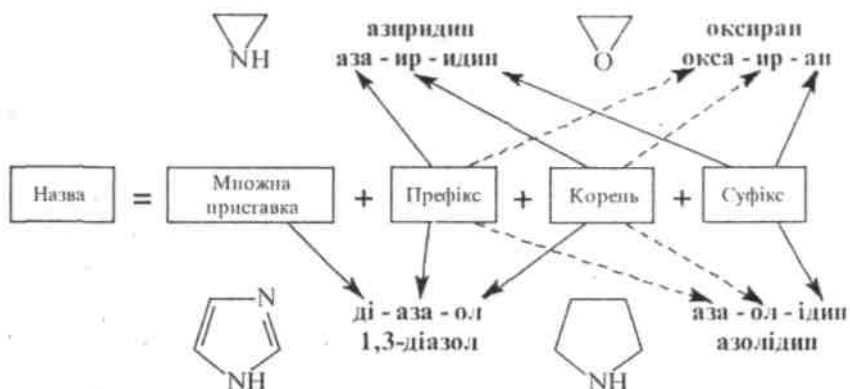
За мірою насиченості усі гетероциклічні сполуки класифікують на насичені, ненасичені й ароматичні.

V 1.2. НОМЕНКЛАТУРА

Для гетероциклічних сполук застосовують тривіальні та систематичні назви. Тривіальні назви визнані номенклатурою ІЮПАК і переважно г більш вживаними.

При побудові систематичних назв гетероциклів номенклатурними правилами ІЮПАК враховується природа та число гетероатомів, а також розмір циклу та міра його насиченості. При цьому природу гетероатома відбивають у префіксі, розмір циклу — в корені, а міру насиченості — у суфіксі назви. Для позначання гетероатомів O, S і N використовують префікси окса- (O), тіа- (S) і аза- (N). Розмір циклу позначають коренями -ир- (три-), -ет- або -ет- (чотири-), -ол- (п'яти-), -ин- (шести-), -еп- (семичленний), а міру насиченості — суфіксами -идин або **-идин** (насичений цикл з атомом азоту), -ан (насичений цикл без атома азоту), -ИН або -ін (ненасичений цикл). У назві гетероциклів з максимально можливою кількістю подвійних зв'язків у циклі суфікс не вказують. Для частково гідрованих сполук використовують префікси дигідро-, тетрагідро- з показанням номерів атомів, до яких приєднаний водень. Якщо атом водню приєднаний тільки до одного атома циклу, то в назві вказується буква Н і номер гідрованого атома. В шести- і семичленних азотвмісних гетероциклах повна насиченість циклу позначається префіксом **пергідро-**. Число гетероатомів одного елемента вказується у назві множними префіксами ди- або ді-, три-, тетра- і т.д. Якщо гетероцикл містить декілька різних гетероатомів, то чгмпн-чпть ТУ v певній послідовності: окса-, тіа-, аза-.

При складанні назви в цілому припускається ряд спрощень. Нижче наведено приклади утворення систематичних **назв**, а також тривіальні назви деяких гетероциклів.



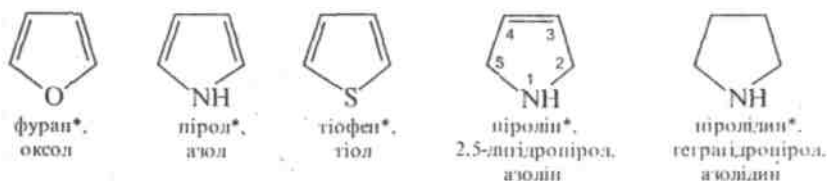
Тричленні гетероциклічні сполуки:



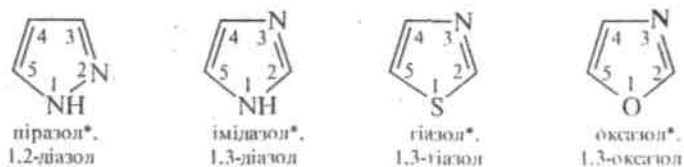
Чотиричленні гетероциклічні сполуки:



П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами:



* Зірочкою відмічено тривіальні назви. При наявності двох назв частіше вживану наведено першого.

Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



піридин*,
амин



4H-піран



піперидин*,
пергідроамин



тетрагідропіран

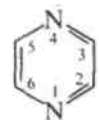
Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами:



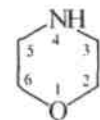
піридазин*,
1,2-діазин



піримідин*,
1,3-діазин



піразин*,
1,4-діазин



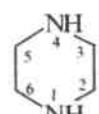
морфолін*,
тетрагідро-
1,4-оксазин



оксазин*,
4H-1,4-оксазин

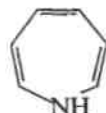


тіазин*,
4H-1,4-тіазин



піперазин*,
пергідро-1,4-діазин

Семичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



азепін

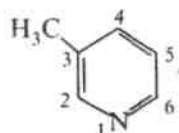


оксепін

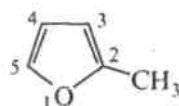


тіепін

Нумерацію атомів у гетероциклі звичайно починають з гетероатома і проводять у тому напрямку, щоб замісники дістали якомога менші номери.

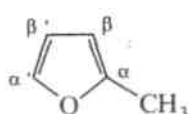


3-метилпіридин

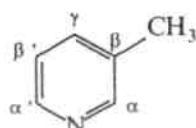


2-метилфуран

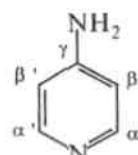
У п'ятичленних і шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом атоми вуглецю іноді позначають грецькими літерами α , β та γ .



α -метилфуран



β -метилпіридин



γ -амінопіридин

У гетероциклах з декількома рівноцінними гетероатомами нумерацію проводять таким чином, щоб гетероатоми дістали найменші і можливих номерів.

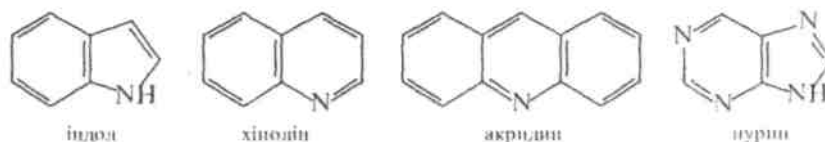


Якщо в гетероциклі є декілька різних гетероатомів, то нумерацію починають з того, котрий у ряді O, S, NH, N розташований лівіше та проводять у тому напрямку, щоб інші гетероатоми отримали якомога менші номери, наприклад:



Для деяких гетероциклів існує окремий порядок нумерації.

Велику групу складають гетероциклічні сполуки з двома га більше конденсованими циклами. Конденсовані гетероциклічні системи можуть складатися з одного гетероциклічного та одного або декількох бензольних кілець, а також з декількох гетероциклічних ядер. Звичайно для таких гетероциклів застосовують тривіальні назви, наприклад:

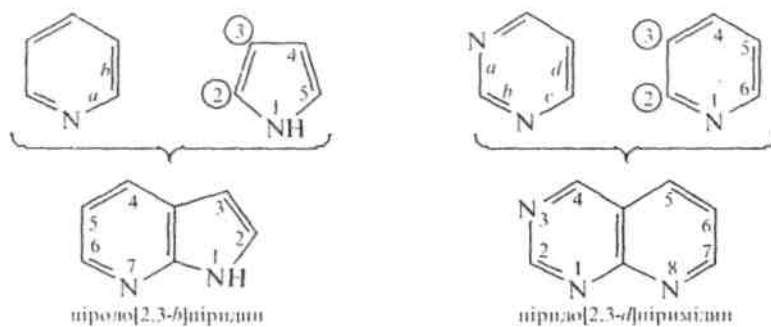


Систематичні назви конденсованих гетероциклічних систем утворюють, використовуючи як родоначальні структури тривіальні назви гетероциклів.

При побудові назв конденсованих систем, які складаються з одного гетероциклічного та одного або двох бензольних ядер, до назви гетероциклу приєднують префікс бенз- (бензо-) або днбенз- (днбензо-) з позначенням буквами *a*, *b*, *c*, *d* т.д. зв'язку гетероциклу, вздовж якого відбувається конденсація. Позначання зв'язків починають від гетероатома, наприклад:



Якщо конденсована система складається з двох гетероциклів, за основу назви беруть назву циклу, більшого за розміром: при однакових розмірах циклу з більшою кількістю гетероатомів і, нарешті, якщо за першими двома критеріями цикли рівнозначні, то азотвмісний цикл має перевагу над кисневмісним, а останній — перед сірковмісним. За допомогою літер вказують зв'язок основного циклу, котрий є спільним для обох циклів, а за допомогою цифр — спільний зв'язок другого циклу з основним, наприклад:



КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

1. Які органічні сполуки називають гетероциклічними? Назвіть класифікаційні ознаки гетероциклічних сполук.
2. Назвіть основні номенклатурні системи для гетероциклів. Сформулюйте правила утворення систематичних назв гетероциклів.
3. Як здійснюють нумерацію атомів у гетероциклах і які є способи позначення положення замісників у гетероциклічних системах?
4. Із яких кілець складаються конденсовані гетероциклічні системи? Як утворюють систематичні назви конденсованих гетероциклів?

Глава 2

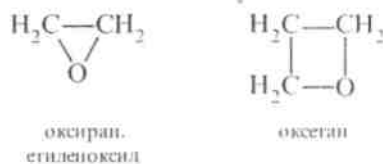
ТРИ-ТА ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні циклопропану та циклобутану, в яких одне угруповання—CH₂— замішене на гетероатом. Нижче розглянуті сполуки з гетероатомами киснем і азотом:



Ці гетероциклічні сполуки мають ряд спільних методів добування та виявляють схожу реакційну здатність, зумовлену наявністю η структури напружених три- та чотиричленних кілець. Цим пояснюється їх схильність до реакцій приєднання, що проходять з розривом зв'язку «гетероатом-вуглець». Тричленні гетероцикл менш стійкі та більш реакційноздатні, ніж чотиричленні.

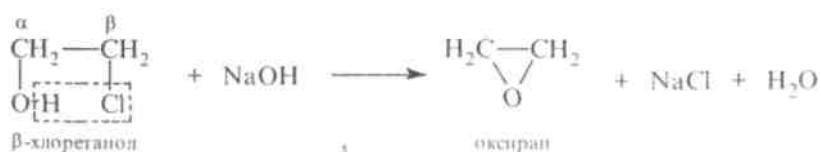
⁴ 2.1. ОКСИРАН І ОКСЕТАН



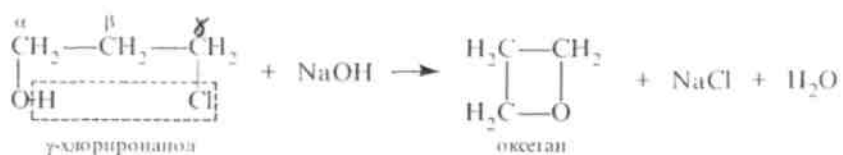
2.1.1. Способи добування!

1. Спільним способом добування оксирану та оксетану є **циклізація галогейюспиртів**.

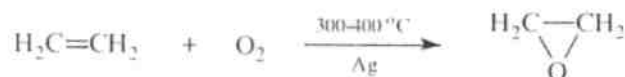
Оксиран та його похідні добувають циклізацією р-галагено-спиртів. Реакція відбувається при дії концентрованих розчинів лугів:



Для добування оксетану використовують γ -галогеноспирти.



2. У промисловості оксиран добувають здебільшого окисленням етилену киснем повітря при 300-400 °С над срібним каталізатором.



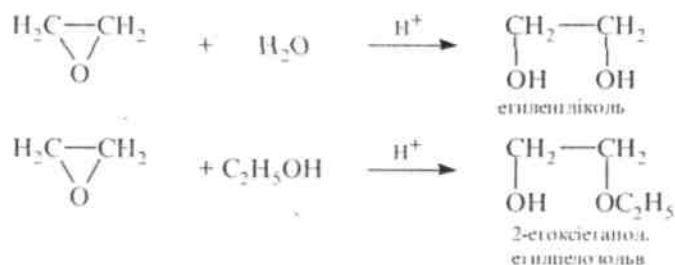
2.1.2. Фізичні властивості

Оксиран безбарвний газ з ефірним запахом, $t_{\text{кип.}} 10.7^\circ\text{C}$. Добре розчинний у воді та органічних розчинниках. Оксетан рідина; $t_{\text{кип.}} 47.8^\circ\text{C}$. Добре розчинний у воді, етиловому спирті та діетиловому ефірі.

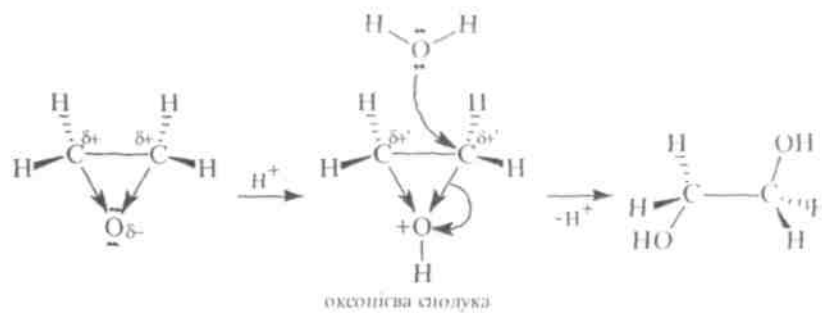
2.1.3. Хімічні властивості

У хімічному відношенні оксиран і оксетан є вельми реакційноздатними сполуками. Це пов'язане з кутовим і торсінним напруженням циклів (подібно до циклопропану та циклобутану), а також наявністю полярних зв'язків С-О. При дії електрофільних і нуклеофільних реагентів відбувається розрив кисень-вуглецевого зв'язку та приєднання молекули реагенту за місцем розриву циклу. Особливо легко ці реакції проходять за умов кислотного каталізу.

Так, у присутності сірчаної або фосфорної кислот оксиран легко приєднує воду та спирти:



Механізм наведених реакцій включає утворення оксонієвої сполуки (продукт взаємодії оксирану з кислотою), яка набагато легше піддається атаці нуклеофільним реагентом, ніж самий оксиран ($\delta^+ > \delta^+$).

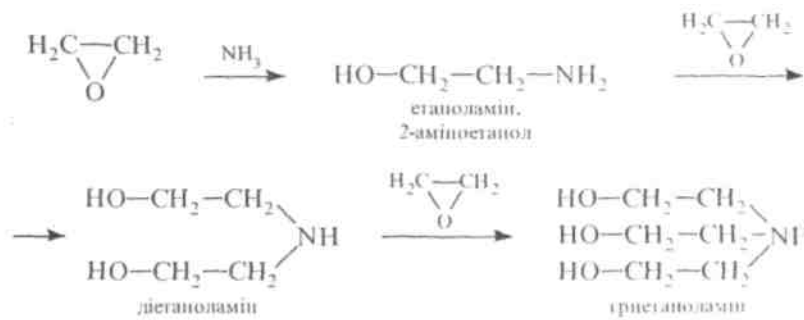


Аналогічним шляхом оксиран приєднує галогеноводні:

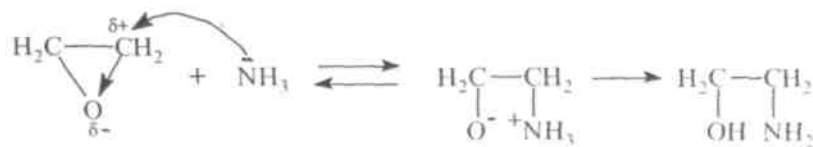


Оксиран доволі легко приєднує сильні нуклеофіли, такі, як аміак, аміни, металоорганічні сполуки.

При взаємодії оксирану з аміаком, у залежності від співвідношення реагентів, утворюються моно-, ди- та триетаноламіни:



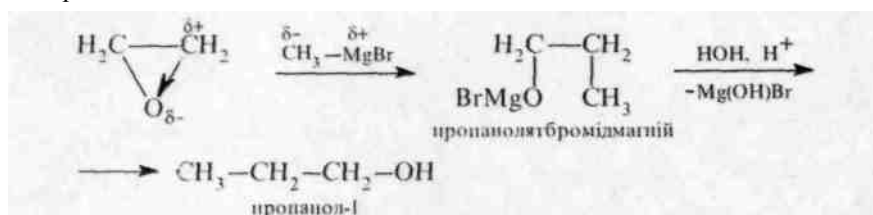
Механізм реакції:



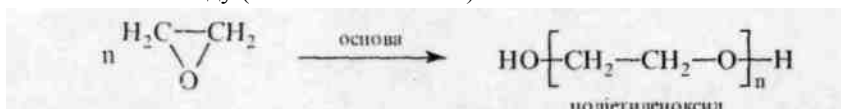
При дії на оксиран аліфатичних амінів аналогічно утворюються N-алкіламіноетаноли:



і магіійорганічними сполуками оксиран утворює продукти приєднання, котрі легко піддаються гідролізу з утворенням відповідних спиртів:



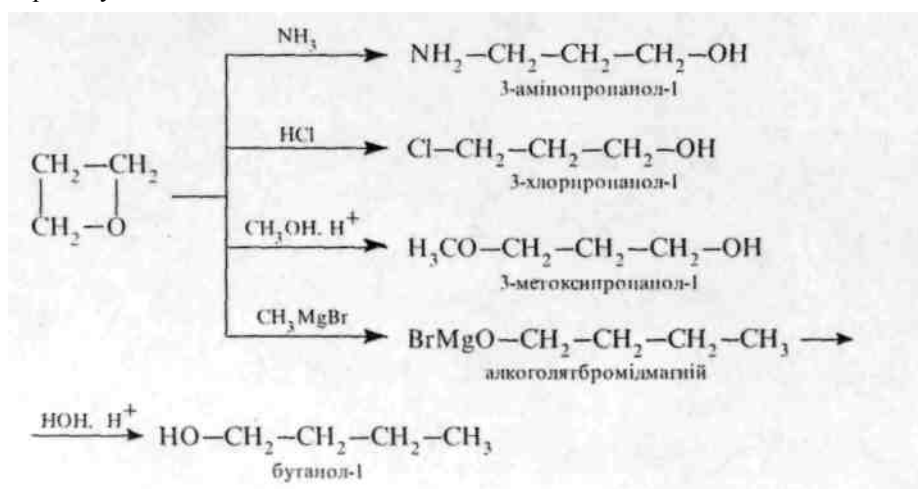
У присутності сильних основ оксиран полімеризується з утворенням поліетиленоксиду (поліетиленгліколю):



Поліетиленоксид, або поліетиленгліколь, у залежності від молекулярної маси має різний агрегатний стан. До молекулярної маси, що дорівнює 400 — це рідина, добре розчинна у багатьох органічних розчинниках. Застосовується у фармації як розчинник лікарських речовин, основа для мазей та супозиторіїв, а також як зв'язуюча речовина у виробництві таблеток.

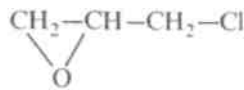
Оксетан за хімічними властивостями дуже схожий з оксираном. Для нього, як і для оксирану, характерні реакції приєднання з розкриттям циклу. Проте менший ступінь напруження в чотиричленному циклі сприяє тому, що ці реакції проходять значно повільніше.

Багато які реакції оксетану приводять до утворення 1,3-дизаміщених пропану:

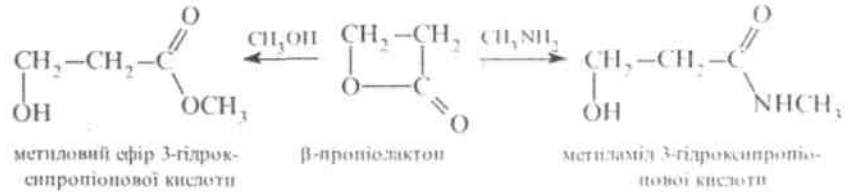
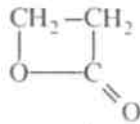


2.1.4. Найважливіші похідні оксирлпу і оксетау

Епіхлоргідрин (3-хлор-1,2-епіоксипропан). Безбарвна рідина і птахом хлороформу, т. кип. 116.1 °С. Добре розчинний в органічних розчинниках. Застосовується у виробництві епоксидних смол, для добування гліцерину та як розчинник ефірів целюлози.

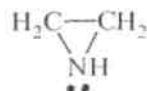


β-Пропіолактон (лактон β-гідроксипропіонової кислоти). Безбарвна рідина з різким запахом, т. кип. 155 °С Розчинний в органічних розчинниках. У воді швидко гідролізується до β-гідроксипропіонової кислоти. Легко взаємодіє (амінами та спиртами). Реакції проходять з розкриттям циклу.

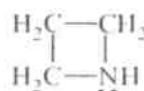


β-Пропіолактон застосовується у медицині для стерилізації крові, вакцин та інших біологічних препаратів.

2.2. АЗИРИДИН І АЗЕТИДИН



азиридин,
етиленімін

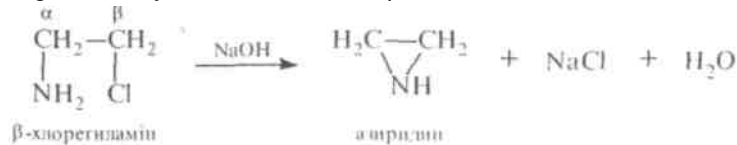


азетидин,
триметиленімін

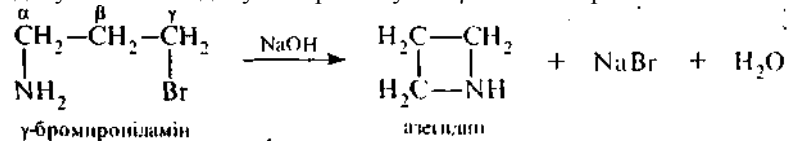
2.2.1. Способи добування

Спільним способом добування азиридину і азетидину є циклізація галогенамінів у присутності лугу.

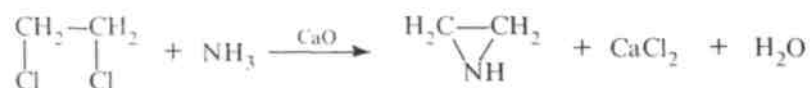
Азиридин добувають циклізацією β-галогенетиламінів.



Для добування азетидину використовують γ-галогенопропіламіни.



У промисловості азиридин добувають взаємодією 1,2-дихлоретану з аміаком у присутності оксиду кальцію CaO:



2.2.2. Фізичні властивості

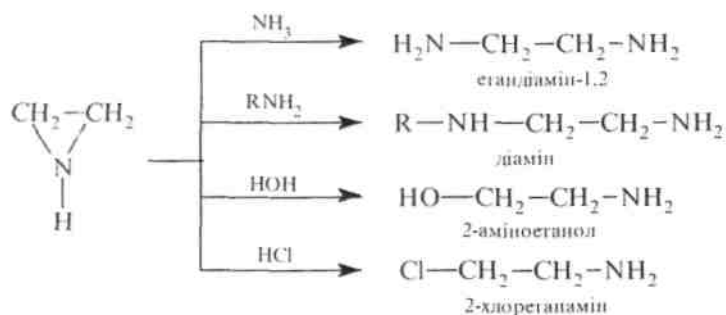
у Азиридин (етиленімін) безбарвна рідина з т. кип. 55 °С. Добре розчиняється у воді та органічних розчинниках.

Азетидин (триметиленімін) безбарвна рідина з аміачним запахом, т. кип. 63 °С. Добре розчиняється у воді та спиртах.

2.2.3. Хімічні властивості

За хімічними властивостями азиридин і азетидин багато чим нагадують раніше розглянуті кисневмісні гетероцикли оксиран і оксетан.

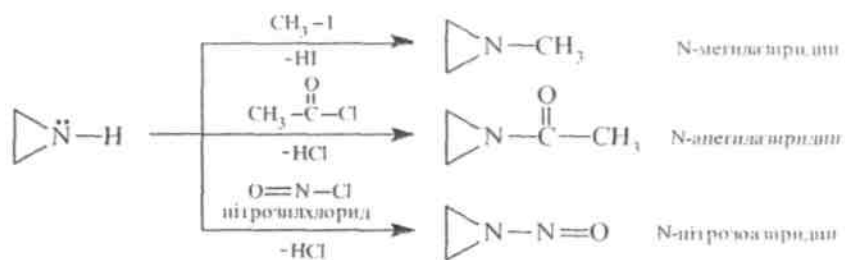
Подібно до оксирану та оксетану, їм притаманні реакції приєднання, що проходять з розкриттям циклу. Так, азиридиновий цикл розкривається під дією аміаку, амінів, галогеноводнів, води.



Разом з цим азиридин і азетидин являють собою вторинні циклічні аміни. Тому, на відміну від кисневмісних гетероциклів, вони виявляють ряд специфічних властивостей, характерних вторинним амінам.

Наявність неподіленої пари електронів на атомі азоту надає азиридинову і азетидинову основних властивостей (pK_{BM}^+ азиридинову 7,48; $pK_{\text{ш}}^+$ азетидинову 11,29).

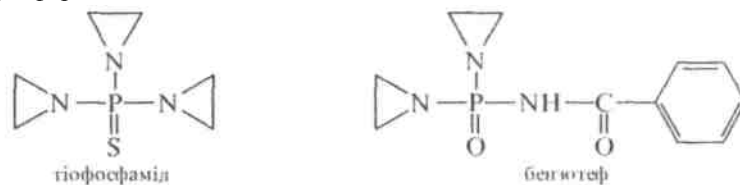
Подібно до вторинних амінів, азиридин і азетидин вступають у реакції алкілювання, ацилювання, нітрування та інші, наприклад:



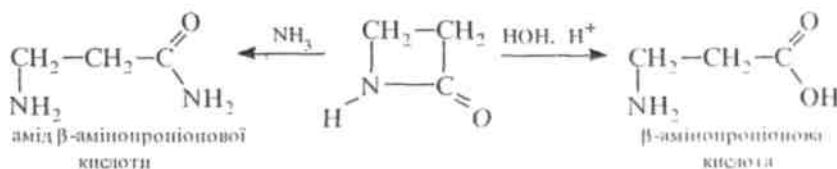
Ці реакції звичайно проводять у присутності основ (часто використовується надлишок триетиламіну) для зв'язування галогеноводню, що виділяється, або інших продуктів кислотної природи, сипних розкривати цикл.

2.2.4. Найважливіші похідні азиридину і азетидину

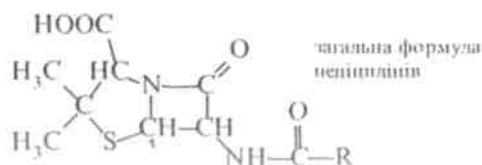
Серед похідних азиридину знайдені речовини, які виявляють виражену протипухлинну активність, на основі котрих створено низку протипухлинних лікарських препаратів (тіофосфамід, бензотетф, фторбензотетф та ін.). Усі вони містять, як правило, залишки фосфорної та тіофосфорної кислот.



З похідних азетидину важливе значення має азетидіон-2 (β-лактам). Це внутрішній амід β-амінопропіонової кислоти. Його добувають термічною циклізацією β-амінопропіонової кислоти. При дії водних розчинів кислот і лугів, аміаку і амінів β-лактаміне кільце розкривається.



Азетидинон-2 входить до складу антибіотиків групи пеніциліну.



КОНТІНУЛЬНІ ПИТАННЯ ТЛ ВПРАВИ

1. До яких сполук відносяться відомі вам три- та чотиричленні гетероцикли з одним гетероатомом:
 - а) гетероциклічних насичених:
 - б) гетероциклічних ароматичних?
2. Наведіть схеми добування оксирану та оксетапу. а також рівняння взаємодії оксирану з:
 - а) водою:
 - б) бромоводнем:
 - в) етанолом:
 - г) аміаком.Порівняйте реакційну здатність оксирану та його протонованої форми в реакціях нуклеофільного приєднання.
3. Напишіть рівняння реакцій добування три- та чотиричленних ізотвмісних гетероциклів.
Чим пояснюється їх висока реакційна здатність?
Наведіть схеми реакцій азетидину з:
 - а) водою:
 - б) аміаком;
 - в) хлороводнем.
4. Наведіть схеми реакцій азиридину з:
 - а) хлоретаном:
 - б) ацетилхлоридом;
 - в) нітрочилхлоридом.На які властивості азиридину і азетидину вказують дані реакції та чому їх проводять в присутності триетиламіну?
5. Напишіть схеми реакцій, котрі проходять при дії на азетидинон-2 водним розчином гідроксиду натрію й аміаку. Чи можуть антибіотики групи пеніциліну існувати в кислому або лужному середовищі?

П'ЯТИ- ТА ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ І ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

З численної групи п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук з одним і двома гетероатомами в даному розділі розглядаються гетероцикли з гетероатомами O, N і S, які виявляють ароматичні властивості. Такі речовини за своєю стійкістю багато в чому нагадують бензол, і через це дістали назву гетероциклічні ароматичні або гетероароматичні сполуки.

До них відносяться:

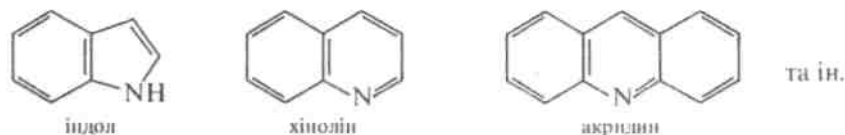
— п'ятичленні гетероцикли з двома π -зв'язками



— шестичленні гетероцикли



— конденсовані гетероциклічні системи



3.1. АРОМАТИЧНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Як відомо, ознакою ароматичності сполуки є наявність плоскої циклічної системи, що має замкнений ланцюг спряження, котра містить $(4n+2)$ π -електронів.

Ароматичність п'ятичленних гетероциклів з двома π -зв'язками зумовлена тим, що у спряження з π -електронами подвійних зв'язків вступає неподілена пара електронів гетероатома O, N або S. В результаті утворюється замкнена спряжена система, в якій число усупільнених π -електронів відповідає правилу Хюккеля $(4n+2)$.

На рис. 3.1 подано електронну будову молекули піролу. У молекулі піролу атоми вуглецю та атом азоту знаходяться у стані sp -гібридації.

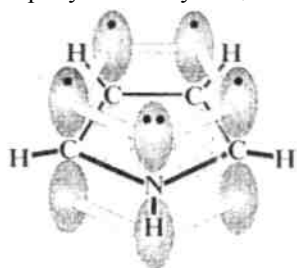
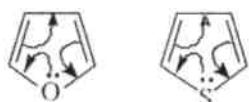


Рис. 3.1. Електронна будова молекули піролу

За рахунок sp -гібридних орбіталей кожний атом, який входить до складу циклу, утворює три σ -зв'язки, розміщені у площині кільця. При цьому у атомів вуглецю і атома азоту залишається по одній негібридизованій p -орбіталі, котрі розташовані паралельно одна одній у площині, перпендикулярній площині кільця. Кожна з p -АО атомів вуглецю має один електрон, а на p -орбіталі атома азоту знаходиться не-поділена пара електронів. При взаємному перекриванні p -орбіталей

утворюється єдина шестиелектронна хмара, що охоплює всі атоми циклу.

Атом азоту в sp -гібридації, що має електронну конфігурацію, в якій негюділена пара електронів займає негібридизовану p -атомну орбіталь, дістав назву *пірольового*. Аналогічно утворюється спряжена система та в інших п'ятичленних гетероциклах з двома π -зв'язками, зокрема, у молекулах фурану та тіофену. У цих структурах, як і у піролу,



фуран

тіофен

гетероатом (:O) і (:S) надає в ароматичний секстет неподілену пару π -електронів. Аналогічно до піролу, гетероатом, який вносить у π -електронну систему два електрони, що займають p -атомну орбіталь, і котрий утворює з іншими атомами тільки σ -зв'язки. прийнято називати гетероатомом пірольового типу.

В ряді шестичленних гетероциклів ароматичні властивості характерні для структур, які являють собою гетероциклічні аналоги бензолу. Так, у

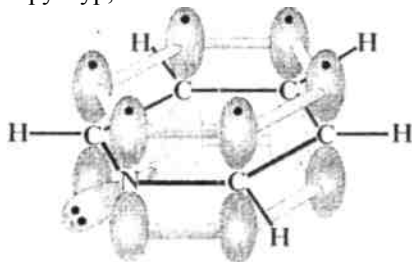


Рис. 3.2. Електронна будова молекули піридину

молекулі піридину (шестичленний гетероцикл з атомом азоту) всі атоми вуглецю і атом азоту знаходяться в стані sp -гібридації. Замкнена шести-електронна система утворюється п'ятьма p -орбіталами атомів вуглецю (по одній від кожного) та p -орбіталлю атома азоту. Тобто, у молекулі піридину, як і в молекулі бензолу, кожний атом циклу надає в ароматичний секстет

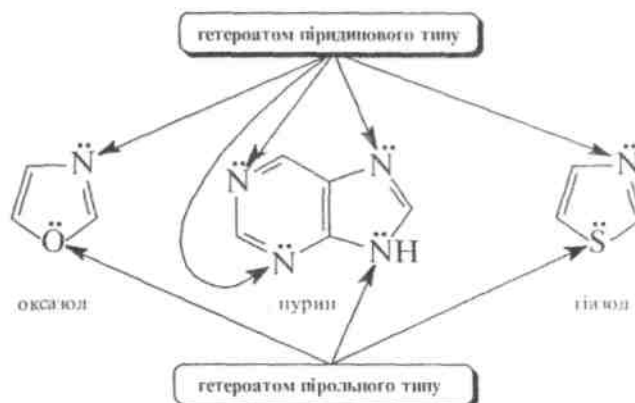
по одному p -електрону.

Неподілена пара електронів атома азоту в молекулі піридину, на відміну від молекули піролу, займає sp -гібридну орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету.

Атом азоту в sp -гібридації, що має електронну конфігурацію, в якій неподілена пара електронів займає sp -гібридну орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету. Дістав назву *піридинового*. Гетероатом такої електронної конфігурації, у даному випадку атом азоту, ще умовно називають *гетероатомом піридинового типу*.

Гетероатом піридинового типу, маючи більшу електронегативність у порівнянні з вуглецем, зменшує електронну густину на атомах вуглецю ароматичного кільця.

Молекули гетероциклів з двома та більше гетероатомами, а також конденсовані гетероциклічні системи можуть включати гетероатоми як пірольного, так і піридинового типу.



Розподіл гетероатомів на атоми пірольного та піридинового типу дозволив А.Альберту в 1958 р. ввести поняття про π -надлишковість і π -дефіцитність гетероароматичних сполук.

Гетероцикли, у молекулах яких гетероатом є донором неюділеної пари електронів і, відповідно, збільшує електронну густину на вуглецевих атомах ароматичного циклу, називають π -надлишковими.

До них відносять п'ятичленні гетероароматичні сполуки, що містять гетероатоми пірольного типу (фуран, пірол, тіофен та ін.).

Гетероцикли, у молекулах яких гетероатом зменшує електронну густину на атомах вуглецю ароматичного КІЛЬЦЯ, називають π -дефіцитними.

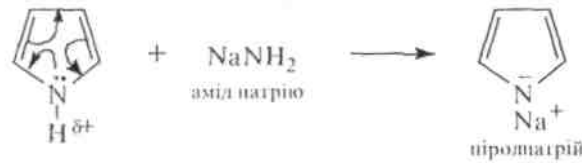
І І До π -дефіцитних гетероциклічних систем відносять гетероцикли, які містять гетероатоми піридинового типу (піридин, піримідин, піра-Чин та ін.).

3.2. КИСЛОЇ НО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

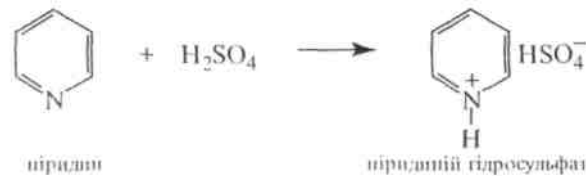
Кислотні та основні властивості гетероциклічних сполук зумовлені електронною будовою гетероатомів.

У молекулі піролу неподілена пара електронів гетероатома, яка розміщена на негібридній p -орбіталі, бере участь в утворенні π -електронної ароматичної системи. Тому пірольний атом азоту не здатний приєднувати протон, тобто не може бути центром основності, і цієї ж причини не виявляють основні властивості фуран і тіофен.

Поряд з цим, участь трального атома азоту в спряженні сприяє поляризації зв'язку N-H і тим самим збільшує рухливість атома водню, що приводить до виявлення у піролу властивостей слабкої NH-кислоти. При дії лужних металів і сильних основ (NaOH , NaNH_2) відбувається заміщення атома водню при пірольному атомі азоту на метал:

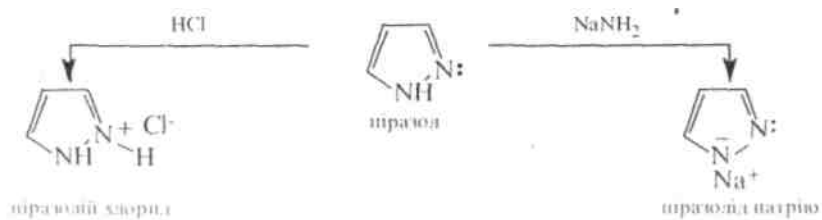


При атомі азоту піридинового типу неподілена пара електронів знаходиться на ψ -гібридній орбіталі та не бере участі в утворенні ароматичного секстету. За рахунок цієї електронної пари азот піридинового типу здатний приєднувати протон, тобто виявляти основні властивості.



Таким чином, кислотні властивості азотвмісних ароматичних гетероциклів зумовлені наявністю в їх структурі атома азоту пірольного типу, а основні атома азоту піридинового типу.

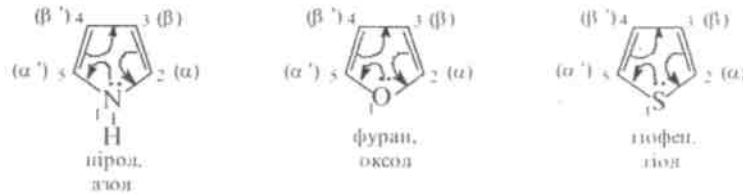
Гетероциклічні сполуки, що містять у своєму складі атоми азоту пірольного та піридинового типів, виявляють амфотерні властивості (піразол, імідазол, пурин та Уф.).



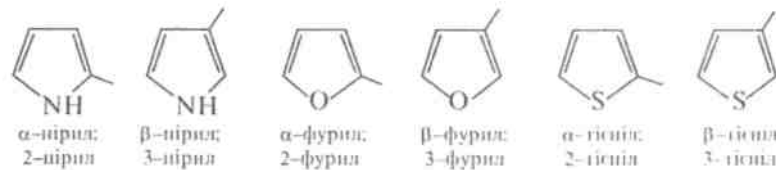
3.3. НЕКОНДЕНСОВАНІ П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

П'ятичленні гетероароматичні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні бензолу, в якому угруповання - - CH=CH заміщене на гетероатом.

Найважливішими представниками цієї групи гетероциклів є пірол, фуран і тіофен:

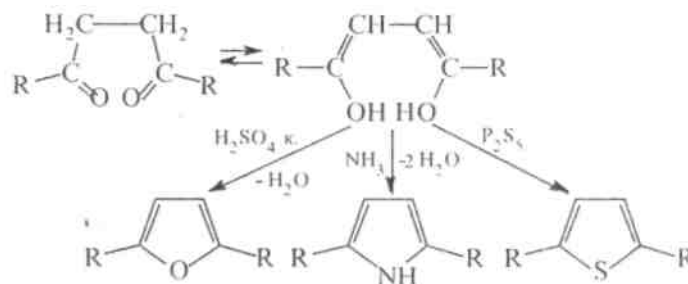


Назви одновалентних залишків наведених гетероциклів утворюють за допомогою суфікса -ил або -іл, вказуючи цифрою або літерою грецького алфавіту положення вільної валентності.



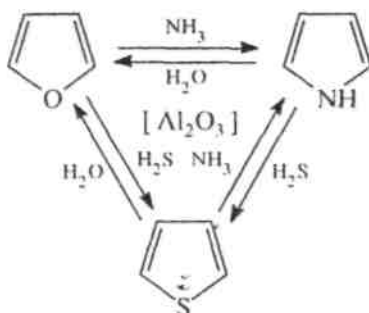
3.3.1. Способи добування

А. Спільні способи добування піролу, фурану та тіофену I. Циклізація 1,4-дікарбонільних сполук (синтез Паала-Кнорра). Для добування фурану та його похідних на 1,4-дікарбонільні сполуки діють водовіднімаючими реагентами (конц. H_2SO_4 , P_2O_5 для синтезу піролу та його гомологів діють аміаком, для добування тіофену та його похідних застосовують пентасульфід фосфору (P_2S_5)).



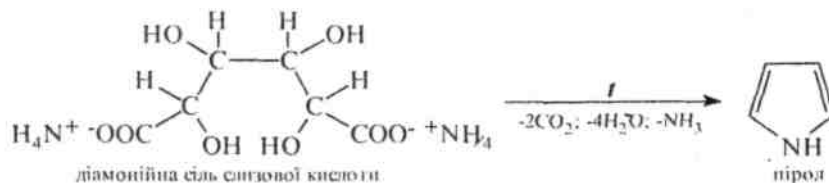
2. Взаємні перетворення фурану, піролу та тіофену (цикл реакції Юр'єва). Реакції взаємних перетворень фурану, піролу та тіофену було відкрито радянським хіміком-органіком Ю.К.Юр'євим у 1936 р.

При каталітичній дії оксиду алюмінію та нагріванні (-450 °С) фуран у присутності аміаку перетворюється на пірол, а в присутності сірководню—на тіофен. Під дією води за цих умов пірол і тіофен утворюють фуран. Аналогічно, тіофен у присутності аміаку перетворюється на пірол, а пірол у присутності H₂S —на тіофен.

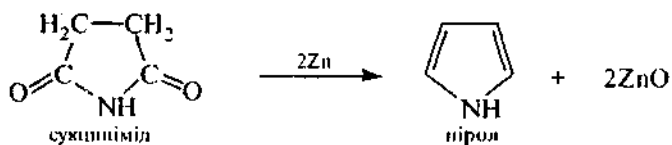


Слід відмітити, що з наведених реакцій з високим виходом проходить тільки перетворення фурану на пірол і тіофен.

Б. Специфічні способи добування / 1. *Добування піролу.* В незначних кількостях пірол міститься у кам'яновугільній смолі. Синтетично пірол добувають нагріванням діамонійної солі слизової кислоти.



Інший метод полягає у перегонці сукциніміду з цинковим пилом:

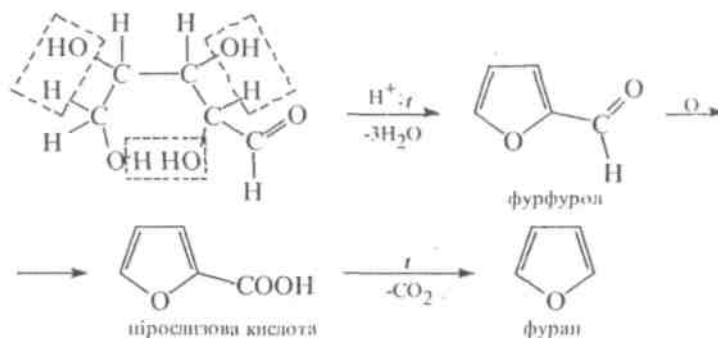


2. *Добування фурану.* За лабораторних умов фуран добувають сухою перегонкою слизової кислоти. Реакція проходить через стадії утворення дегідрослизової (α,α'-фурандикарбонової) та пірослизової (α-фуранкарбонової) кислот.



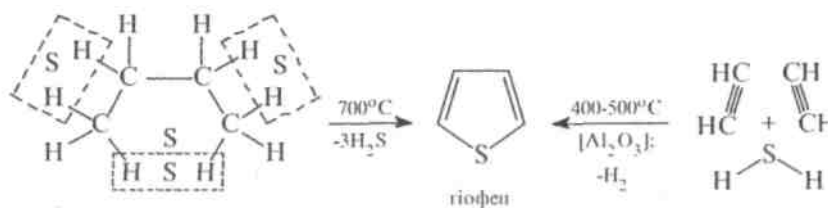


У промисловості фуран добувають з альдоонтою. При м.п. кипіння з водовідшмаючим засобом альдопешон циклі уююється, утворюючи фурфурол, який окисленням переводять у пірослизову кислоту, і далі, шляхом термічного декарбоксілування — у фуран:



3. Добування тіофену. Тіофен було відкрито випадково в 1882 р. професором Берлінського університету В.Мейером як домішка до бензолу, здобутого з кам'яновугільної смоли.

У промисловості тіофен добувають у результаті парофазної циклізації бутану з сіркою, а також за реакцією Чичибабіна при пропусканні суміші ацетилену з сірководнем над каталізатором (Al_2O_3):



3.3.2. Фізичні властивості

Пірол — це безбарвна рідина з запахом, що нагадує запах хлороформу, т. кип. 130°C ; мало розчинний у воді, добре розчинний в етанолі та бензолі. На повітрі темніє та осмолується.

Фуран — безбарвна рідина зі своєрідним запахом, який нагадує запах хлороформу, т. кип. 32°C . Нерозчинний у воді, добре розчинний в етанолі та діетиловому ефірі.

Тіофен — безбарвна рідина зі слабким запахом сірчистих сполук, т. кип. 84°C ; нерозчинний у воді, добре розчинний в етанолі, ефірі та бензолі. Стійкий до високої температури. На світлі окислюється.

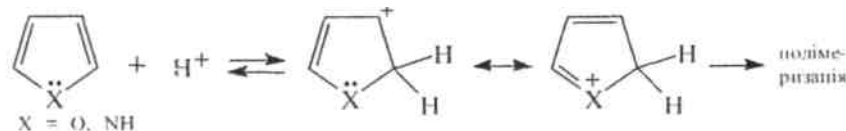
3.3.3. Хімічні властивості

Реакційна здатність піролу, фурану та тіофену визначається наявністю в їх структурі циклу з π -електронадлишковою ароматичною системою (шість р-електронів припадає на п'ять атомів циклу). Проте сі умінь ароматичності «гігі:нш\ іччоронк'іі» нижча. МІЖ у бензолу, і а залежить від природи гетероатома. Оскільки елекіронет-тивність атома сірки менша за електронегатпшність атомів азоту та кисню, ступінь участі неподіленої пари електронів атома сірки в утворенні ароматичного секстету молекули тіофену більший, ніж атома азоту в піролі та атома кисню у фурані. Так якщо для бензолу енергія спряження становить 150 кДж/моль, то в ряду тіофену, піролу, фуран вона спадає в міру збільшення електронегативності гетероатома: тіофен (-130 кДж/моль), пірол (-110 кДж/моль), фуран (-90 кДж/моль). Тому, з наведених гетероциклів тіофен за своєю хімічною поведінкою найбільшою мірою нагадує бензол, а фуран має найменш виявлений ароматичний характер. У деяких реакціях фуран поводитья як нена-снчена (дієнова) сполука.

Внаслідок ілектронегативності гетероатома в молекулах піролу, фурану та тіофену, на відміну від бензолу, електронна густина розподілена нерівномірно, зокрема, на атомах вуглецю в α -положенні густина електронів вища, ніж у β -положенні. що визначає напрям проходження реакцій електрофільного заміщення.

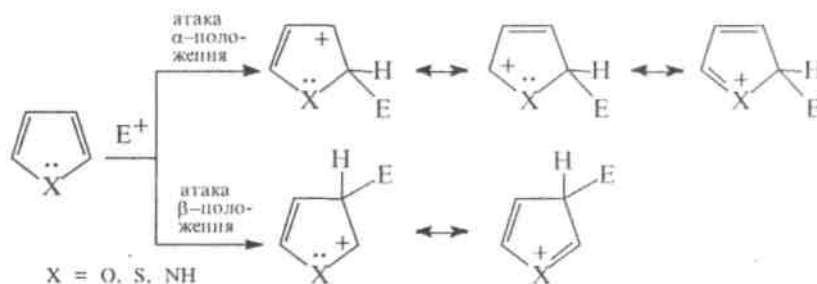
А. Спільні хімічні властивості піролу, фурану та тіофену

1. *Взаємодія з мінеральними кислотами.* У присутності сильних мінеральних кислот пірол і фуран осмолюються. утворюючи полімерні продукти темного кольору. Ця властивість дістала назву ацидофобність, що означає «кислотобоязнь», від лат. *acidum* — «кислота» та грец. *фобос* — «страх». Ацидофобність зумовлена приєднанням протона, переважно до α -вуглецевого атома циклу, що призводить до порушення ароматичності кільця. Потім відбувається або розрив циклу з утворенням полімеру (найвірогідніший процес для фурану). або полімеризація утвореної дієнкової структури, яка відбувається зі збереженням циклу.

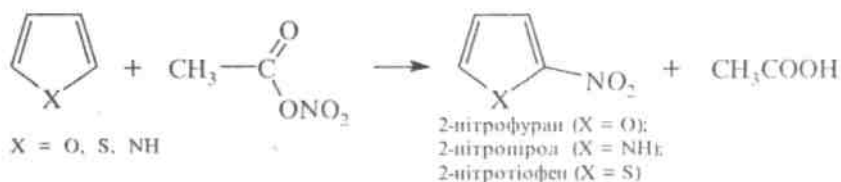


Введення у фуранове та пірольне ядро електроноакцепторних замісників ($-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{O}$) веде до зменшення ацидофобності цих сполук. Тіофен, на відміну від фурану та піролу, не виявляє ацидофобності. оскільки має стійку ароматичну структуру, яка не руйнується при дії «мльних мінеральних кислот.

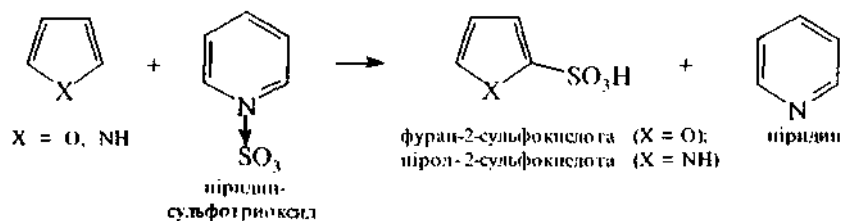
2. Реакції електрофільного заміщення. Будучи π -надлішковими ароматичними системами, пірол, фуран і тіофен легко вступають у характерні для ароматичних сполук реакції електрофільного заміщення. Ці реакції проходять значно легше, ніж у бензолу. За активністю у реакціях з електрофільними реагентами означені гетеро-цикли розташовуються в ряд: пірол > фуран > тіофен. У першу чергу заміщується атом водню при α -вуглецевому атомі та тільки якщо це положення зайняте, заміщення відбувається у β -положенні. Такий напрям заміщення зумовлений тим, що за участю α -вуглецевих атомів утворюється стійкіший σ -комплекс, завдяки більшій можливості для делокалізації позитивного заряду.



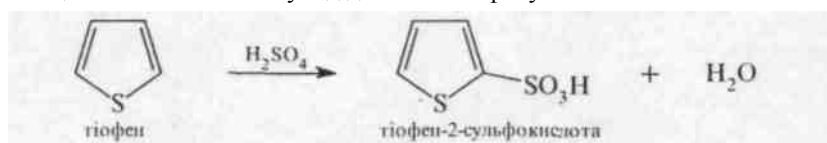
Нітрування. Враховуючи ацидофобність фурану та піролу, нітрування їх проводять не самою азотною кислотою, а продуктом взаємодії азотної кислоти з оцтовим ангідридом — ацетилнітратом $\text{CH}_3\text{COONO}_2$. Тіофен неацидофобний, тому його можна пронітрувати азотною кислотою за м'яких умов, однак частіше в реакції нітрування тіофену також застосовують ацетилнітрат. У результаті нітрування утворюються α -нітросполуки.



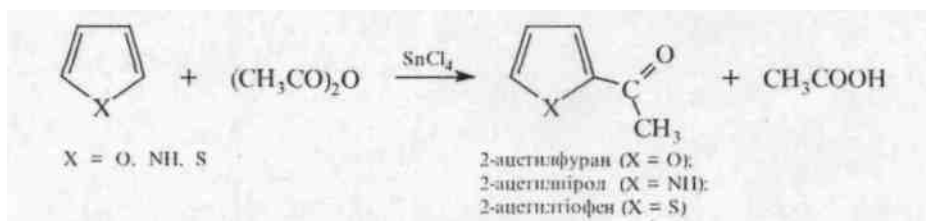
Сульфування. Для сульфування піролу та тіофену (ацидофобні речовини) замість сірчаної кислоти як електрофільний реагент використовують комплекс піридину з оксидом сірки (VI)-----піридинсульфотриоксид $\text{C}_5\text{H}_5\text{NNSO}_3$. Цей сульфууючий реагент було запропоновано радянським хіміком О.П.Терентьевим у 1947 р. У процесі реакції утворюються α -сульфо кислоти.



Тіофен легко сульфується концентрованою сірчаною кислотою. Реакція проходить на холоді, майже з кількісним виходом. У цій реакції тіофен значно більш реакційноздатний, ніж бензол, який з сірчаною кислотою за цих умов не реагує. Дану реакцію використовують при очистці технічного бензолу від домішки тіофену.

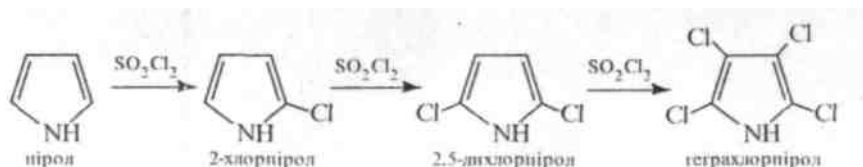


Ацилювання. Для ацилювання фурану та піролу як електрофільні реагенти використовують ангідриди кислот у присутності кислот Льюїса, частіше SnCl_4 або ZnCl_2 . Тіофен ацилюється не тільки ангідридами, але і хлорангідридами карбонових кислот у присутності хлориду алюмінію. Заміщення здійснюється по α -положенню:

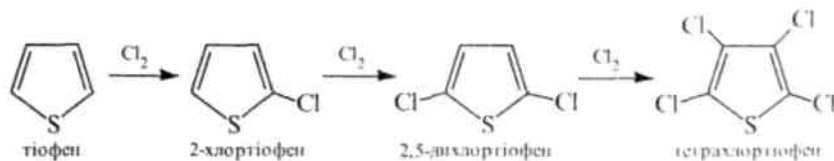


Галогенування. Галогенування фурану проходить доволі складно. Поряд зі заміщенням атомів водню на галоген у залежності від умов проведення реакції утворюються також продукти 2.5-приєднання.

Пірол з галогенами реагує дуже легко, утворюючи тетрагалогенпіроли. Для добування моногалогенозаміщених похідних піролу потрібні спеціальні умови. Так, при дії на пірол сульфурилхлориду SO_2Cl_2 відбувається поступове заміщення атомів водню на галоген.

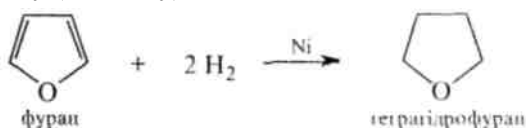


Галогенування тіофену проводять безпосередньою дією галогену (хлору або бром). Реакція проходить на холод з утворенням моно-, ди-, три- та тетразаміщених похідних тіофену.



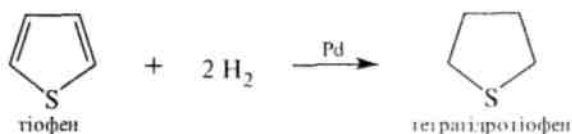
Реакція з йодом іде повільно у присутності каталізу гора HgO.

3. Реакції відновлення. Фуран приєднує водень при високій температурі (140°C) та тиску (100-150 атм.) у присутності каталізатора (нікель Ренея, паладій) з утворенням насиченого гетероциклу ---- тетрагідрофурану (оксолану).

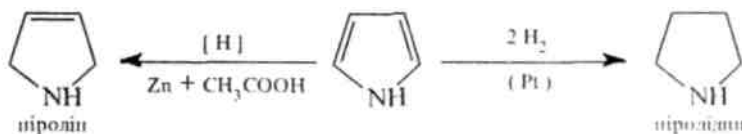


За хімічною будовою тетрагідрофуран являг собою циклічний простий ефір. Ця малореакційноздатна сполука широко використовується в органічному синтезі як розчинник.

Приєднання водню до тіофену в присутності паладієвого каталізатора відбувається значно легше, ніж до фурану (при кімнатній температурі та тиску 2-4 атм.). У процесі відновлення утворюється тетрагідротіофен.



Пірол, на відміну від фурану та тіофену, гідрується воднем у момент виділення, наприклад, дією цинку в оцтовій кислоті. При ньому проходить часткове відновлення кільця з утворенням ненасиченого гетероциклу —■ 2,5-дигідропіролу (піроліну). Повне відновлення пірольного циклу відбувається при гідруванні над платиновим або паладієвим каталізатором. У результаті утворюється тетрагідропірол (піролідин):

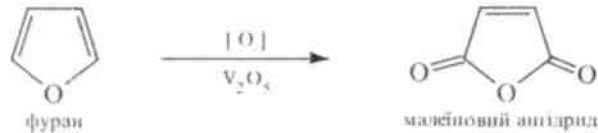


Піролін і піролідин є циклічними амінами та істотно відрізняються за хімічними властивостями від піролу.

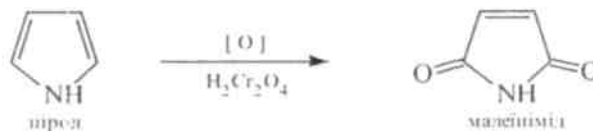
У молекулі піроліну неподілена пара електронів не спряжена з π -електронами ПОДВІЙНОГО зв'язку, тому він виявляє властивості амінів і ненасичених сполук. Піролін же відноситься до насичених сполук — це типовий представник вторинних циклічних амінів. Піролідновий цикл входить до складу багатьох природних сполук, таких, як алкалоїди, нікотин, кокаїн, атропін (див. г.т. 4) та ін.

4. Реакції окислення. Фураї і пірол дуже чутливі до дії окислювачів і окислюються вже киснем повітря. При окисленні відбувається розрив гетероциклічного ядра та утворюються полімерні сполуки.

Проте, пропускання суміші фурану і повітря над каталізатором V_2O_5 при температурі 320°C приводить до утворення ангідриду малеїнової кислоти.



При окисленні піролу хромовою кислотою утворюється імід малеїнової кислоти.

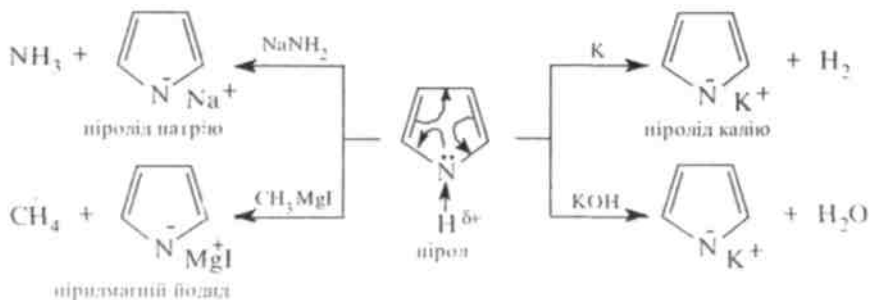


Тіофен дуже важко піддається окисленню.

5. Взаємні перетворення фурану, піролу та тіофену. Реакція проходить при температурі 450°C у присутності каталізатора АШ, (див. розд. 3.3.1. А).

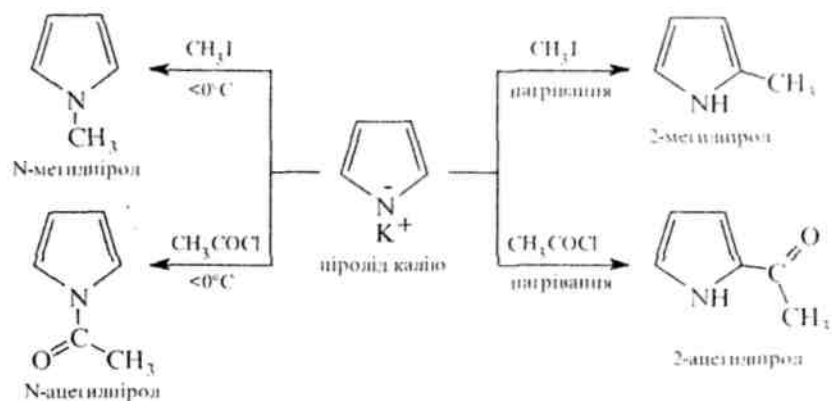
Б. Специфічні хімічні властивості піролу та фурану /.

Пірол і його похідні. Будучи слабкою NH-кислотою ($pK_a, -17.5$), пірол взаємодіє з металічним калієм, безводним гідроксидом калію, металічним натрієм і літієм у рідкому аміаку, л амідами калію та нагію, а також магнієвими і літійовими сполуками, утворюючи солі.

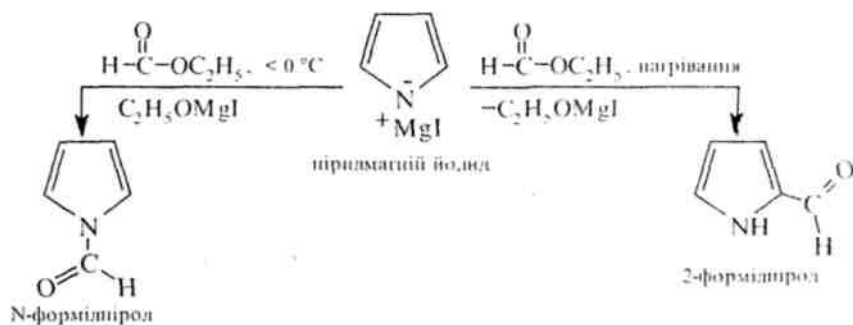


Аніон піролу, котрий входить до складу солей піролу (піролід-аніон) являє собою доволі стійку частинку внаслідок делокалізації негативного заряду по пірольному ядру.

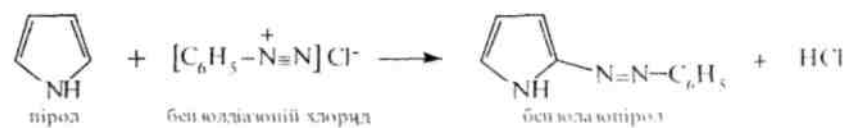
Соли піролу є реакційноздатними речовинами і широко застосовуються в органічному синтезі для введення у молекулу піролу алкільних і ацильних замісників. Причому, напрям реакцій алкілювання та ацилювання залежить від температури. При температурі нижчій 0°C утворюються N-алкіл- і відповідно N-ацилпіроли. При нагріванні - α -алкіл- і α -ацилпіроли. наприклад:



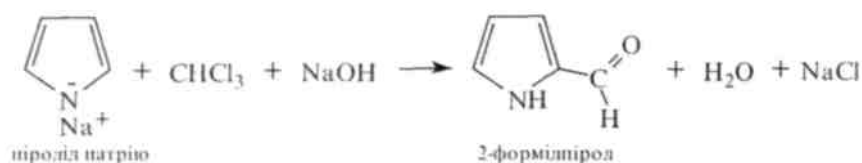
Поряд зі хлорангідридами карбонових кислот у реакціях ацилювання можна використовувати складні ефіри. Так, при пі сіп (форміату на пірилмагніййодид на холоду утворюється N-форміліпірол. при нагріванні 2-форміліпірол.



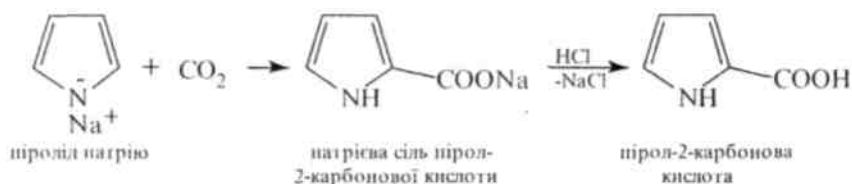
У деяких реакціях електрофільного заміщення пірол нагачує фенол, а його N-металічні похідні - феноксиДН лужних металів. Зокрема, пірол, як і фенол, вступає в реакцію азосполучення.



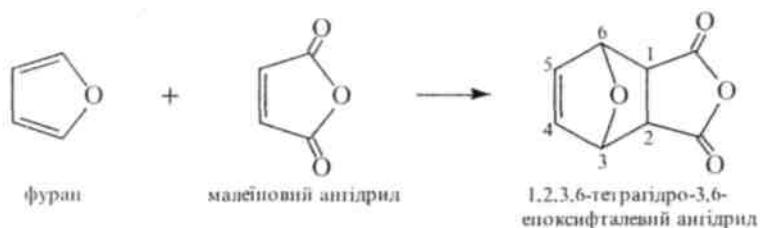
Піролід натрію формілується за умов реакції Раймера-Тімана (лип. КН. 2. стор 287).



а також карбоксилюється дією CO_2 аналогічно реакції Кольбе-Шмітта для фенолу (див. КН. 2. стор. 286).



2. *Фуран і його похідні.* Займаючи проміжне положення між ароматичними сполуками та 1,3-дієнами, фуран вступає у характерну для спряжених ліспів реакцію Дільса-Альдера (див. кн. 2. стор. 57). Так з малеїновим ангідридом він легко утворює відповідний продукт приєднання:



3.3.4. Методи ідентифікації піролу, фурану та тіофену

Можливості до виявлення гетероциклічних сполук за допомогою хімічних методів обмежені.

Для Ідентифікації піролу та фурану застосовують простий іа доступний метод — забарвлення соснової скіпки. Пари піролу забарвлюють соснову скіпку, змочену соляною кислотою, на червоний колір, а фурану — на інтенсивно-зелений.

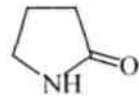
Якісною реакцією па тіофен г іїдофспііова реакція: суміш ізатину з концентрованою сірчаною кислотою навіть від слідів тіофену забарвлюється на синій колір.

Поряд з цим, пірол, фуран і тіофен можуть бути ідентифіковані за фізичними константами (температура кипіння, показник заломлення та ін.) і спектральними характеристиками. Оскільки дані гетероинклн г спряженими системами, вони поглинають в ультрафіолетовій об ласті

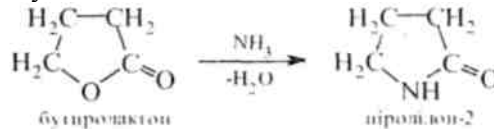
В УФ-спектрах спостерігається високоінтенсивне поглинання в області 180-210 нм (X_{11111x} , нм: для тіофену [90, фурапу 200, піролу—209) і низькоінтенсивне поглинання (за виключенням фурапу) в області 230-270 нм.

У ПМР-спектрах піролу, фурану та тіофену сигнали протонів зв'язку С-Н спостерігаються в інтервалі 6.2-7.3 м.ч.

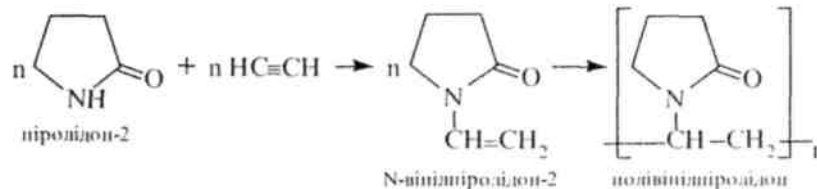
3.3.5. Найважливіші похідні піролу, фурапу та тіофену А.



Похідні піролу Піролідон-2 (лактамом γ -аміномасляної кислоти). У промисловості добувають взаємодією бутиролактону з аміаком.



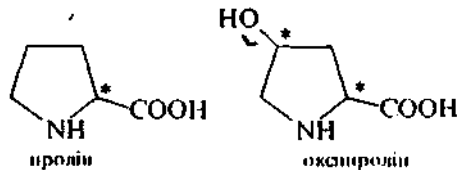
При конденсації піролідону-2 і ацетиленом утворюється N-вінілпіролідон-2, який легко полімеризує, утворюючи полівінілпіролідон (ПВП).



Низькомолекулярний ПВП (молекулярна маса 12-13 тис.) утворює колоїдні розчини у воді та застосовується для приготування кровозамінника «Гемодезу». середньомолекулярний ПРп (м.м. 35-40 тис.) використовують у фармацевтичній промисловості як зв'язуючий засіб у виробництві таблеток.

При сополімеризації вінілпіролідону, акрламідів та етилакрилату добувають біорозчинний полімер для очних лікарських плівок, який забезпечує тривалу дію лікарських речовин (пронгуючий ефект).

Пролін (2-піролідінкарбонова кислота) і окспролін (4-гідрокси-2-піролідінкарбонова кислота) — це α -амінокислоти гетероциклічного ряду, в яких спільний α -амінокислотний фрагмент

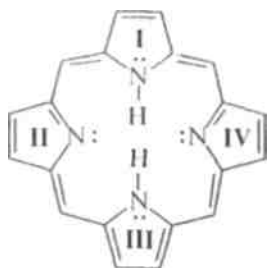


-NH-CH-COOH)-

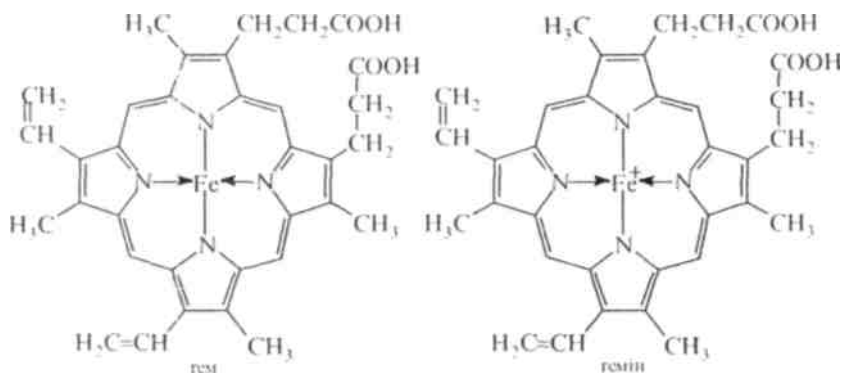
включений до складу піролідинового циклу. Пролін має один асиметричний атом вуглецю і тому

Ісим у вигляді двох оптично активних номерів і одного рацемату. Оксипролін містить два хіральні центри та через це може існувати у вигляді двох пар енантіомерів і двох рацематів. /.-Пролін і /.-оксипролін входять до складу білків. Особливо багатий ними колаген.

Морфін — кристалічна речовина темно-червоної кольору. За хімічною структурою являє собою макроциклічну спряжену систему, котра складається і міро літі о (IN). піролііового (I) іа двох ізопірольних (II. IV) ядер, зв'язаних між собою меціновими групами =CH—. Порфін г ароматичною сполукою. Він маг площинну будову молекули, містить замкнену спряжену систему ч кількістю π -електронів, яка дорівнює 26 (II «-зв'язків і дві пари неподілених електронів при азоті), що відповідає правилу Хюккеля ($4p+2$ при $p=6$). Похідні порфіну дістали загальну назву порфірини. У вигляді комплексів з металами порфірини входять до складу таких важливих природних сполук, як гемоглобін і хлорофіл.



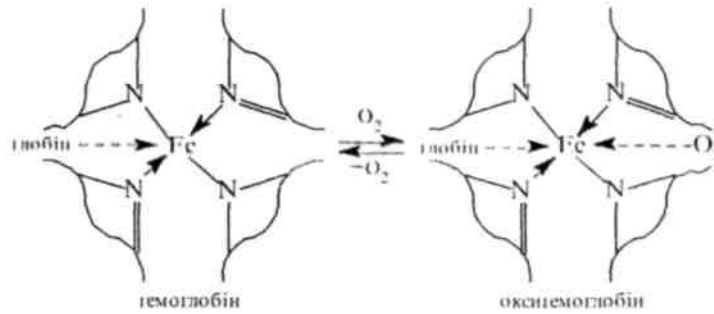
Гемоглобін це красильна речовина крові, що міститься в еритроцигах. Він являє собою складний білок хромопротеїд, який складається і білка глобіну і а забарвленої на червоний колір небілкової частини гему. За хімічною структурою гем є комплексом порфірину і Fe (II). При кислотному гідролізі гемоглобіну вільний гем легко окислюється на повітрі з утворенням геміну, котрий маг ту саму структуру, *шо* і гем, але містить Fe (NI).



Пудову геміну встановив у 1929 р. Г.Фішер і в тому ж році він здійснив синтез геміну.

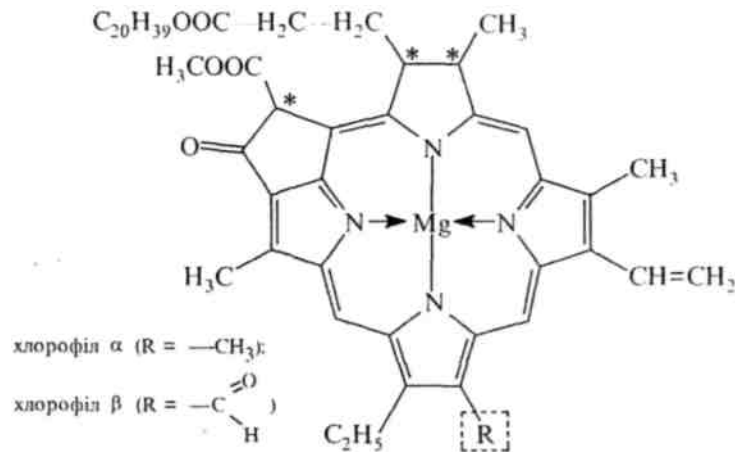
Гем координційно сполучений з глобіном (за рахунок координаційного зв'язку між Fe^{2+} та імідачольним фрагментом гістидину білкової молекули) утворює гемоглобін.

Гемоглобін в організмі виконує роль переносника кисню з легенів у тканини. При цьому, молекула кисню чворотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну згідно зі схемою:



Деякі речовини, зокрема, оксид вуглецю (II) та солі синильної кислоти, утворюють з гемоглобіном стабільніші комплекси, ніж кисень, і тим самим блокують дію гемоглобіну. Такі сполуки відносять до дихальних отрут.

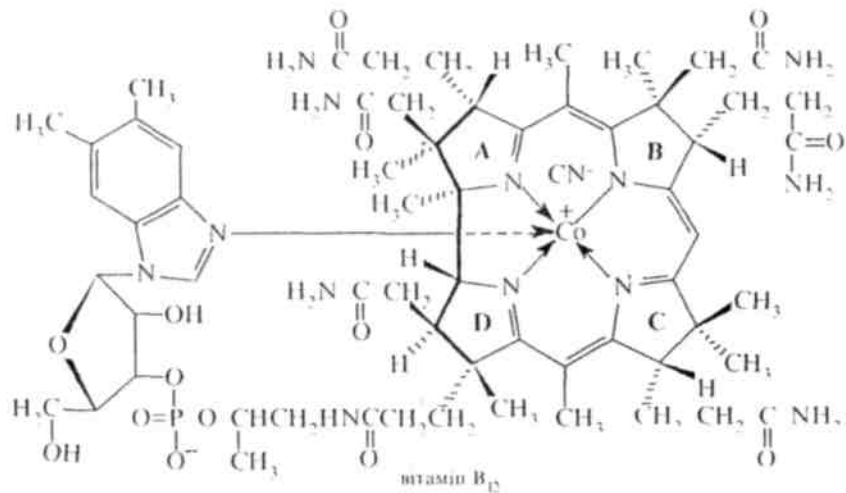
Частково гідрований порфіриновий цикл, координаційно зв'язаний з магнієм, входить до складу зеленого пігменту рослин хлорофілу, і рослин виділено хлорофіл α та хлорофіл β .



Хлорофіли містять три асиметричні атоми вуглецю та через це виявляють оптичну активність. Синтез хлорофілів було вперше здійснено у 1960 р. Р.Вудвордом. Хлорофіли виконують важливу роль у процесі фотосинтезу, перетворюючи світлову енергію сонячного випромінювання на енергію хімічних зв'язків.

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін). Вітамін В₁₂ було вперше виділено з печінки теплокровних тварин американським хіміком К.Фолкерсом у 1948 р. Проте, тільки в 1956 р. англійський хімік Д.Кроуфут-Ходжкін

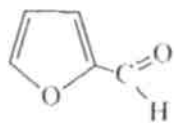
встановила та допомогою рентгеноструктурного аналізу його будову. Н О С Н О і і структури вітаміну В₁₂ лежить макроцикл, що складається з чотирьох часікіМ(О гідрованих пірольних ядер, у якому атоми азоту утворюють координаційний комплекс і атомом кобальту та ніаніліюном:



Зважаючи на наявність ціаногрупи, зв'язаної з кобальтом, вітамін В₁₂ називають також ціанокобаламіном.

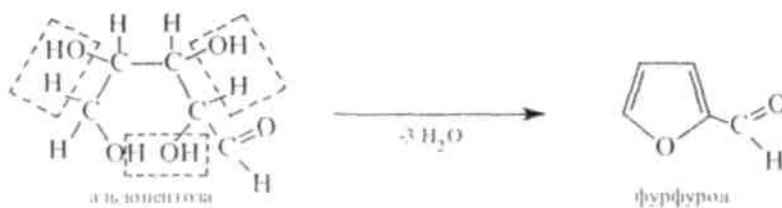
За гперішнього часу вітамін В₁₂ добувають у промисловому масштабі мікробіологічно. Він застосовується у медичній практиці для лікування анемії, захворювань нервової системи та печінки.

Б. П о х і д н і фурану Найважливішим похідним фурану < **фурфурол (2-фуранкарб-альдегід)** безбарвна або трохи

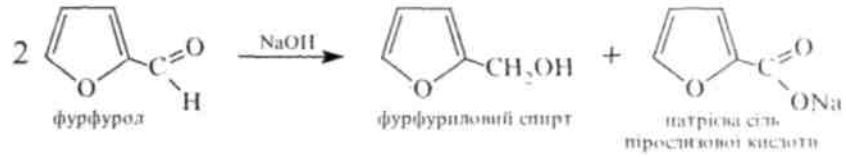


жовтувата масляниста рідина (т. кип. 162⁰С), яка має приємний запах свіжовипеченого житнього хліба. Вперше його було виділено і ппсінкіи. Від лат. *furfur* «висівки» він і дістав свою назву. В промисловості фурфурол добувають у великих

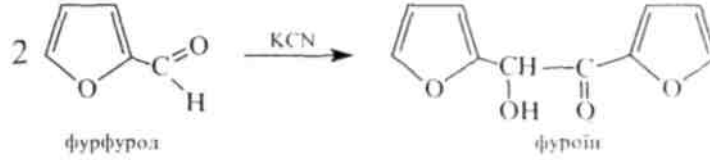
кількостях кислотним гідролізом полісахаридів пентозанів, які містяться в сільськогосподарських підходах (соломі, лупі соняшників, кукурудзяних качанах, бавовняних коробочках та пі.)



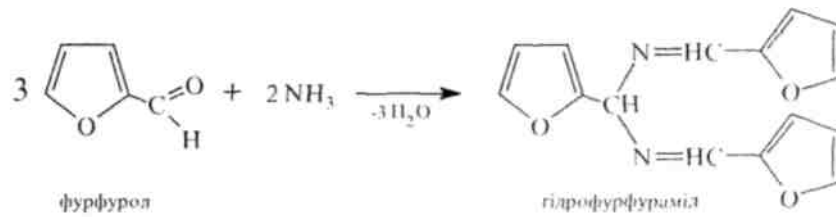
За хімічними властивостями фурфурол багато в чому схожий з ароматичними альдегідами, зокрема, з бензальдегідом. Як ароматичний альдегід фурфурол вступає в реакцію Канкіццаро:



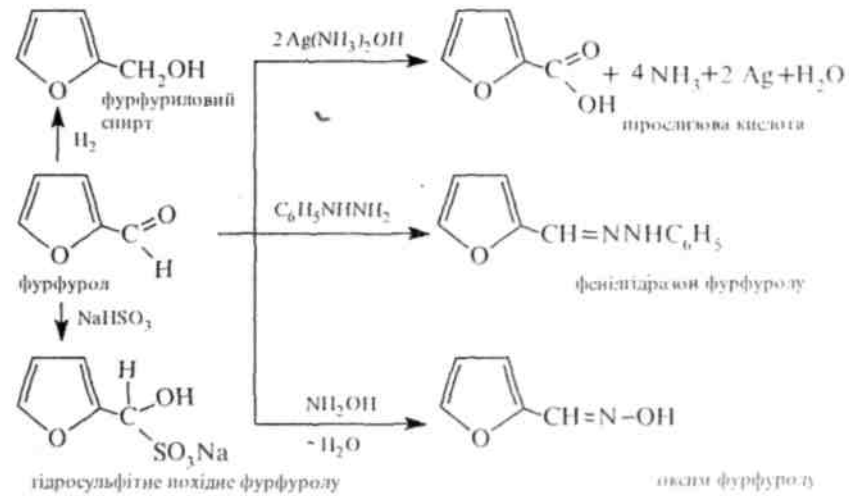
З ціанідом калію зазнає конденсації типу бейпоїнової:



З аміаком утворює гідрофурфурамід (аналог і Ідробен заміду):

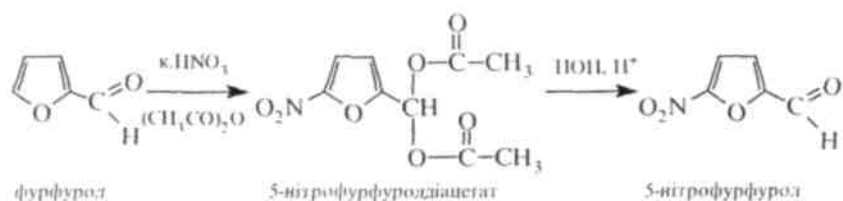


Фурфурол, як альдегід, окислюється аміачним розчином оксиду срібла, утворюючи піросліпову кислоту, відновлюється у фурфуроловий спирт, приєднує гідросульфит натрію, і гідрокспламіном утворює оксим, а з фенілгідразином — фенілі ідразин та ін.

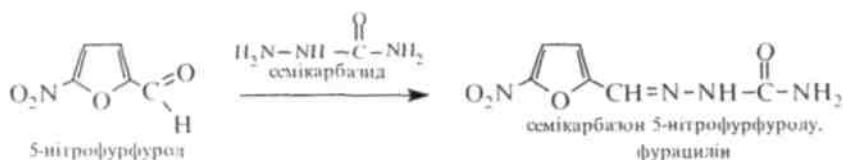


Крім реакцій по альдегідній групі, для фурфуролу характерні реакції по фурановому ядру. Фурфурол легко вступає в реакції $S_{\text{N}}1$ при цьому найбільш реакціннотдатне положення 5. Внаслідок електронно-акцепторного впливу альдегідної групи, що приводить до зменшення електронної густини на вуглецевих атомах фуранового циклу, фурфурол менш ацидофобний, ніж фуран.

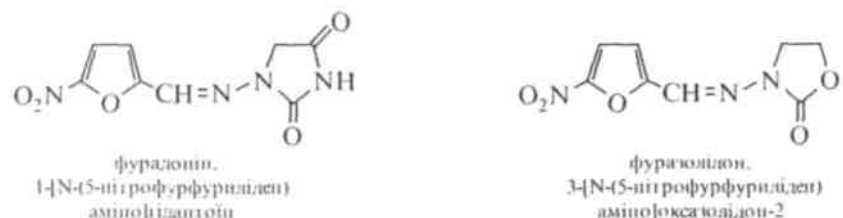
Нітрування фурфуролу проводять концентрованою азотною кислотою в середовищі оцтового ангідриду. В процесі реакції добувають 5-нітрофурфуролдіацетат, який при гідролізі у присутності розведеної H_2SO_4 утворює 5-нітрофурфурол.



5-Нітрофурфурол є вихідною речовиною для синтезу ряду лікарських препаратів. Так, при взаємодії 5-нітрофурфуролу з семікарбазидом утворюється семікарбазон 5-нітрофурфуролу, котрий застосовується у медицині під назвою фурацилін.

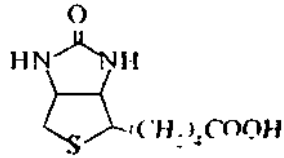


Представниками групи лікарських препаратів нітрофуранового ряду є також фурадонін і фуразолідон.



Препарати нітрофуранового ряду виявляють високу антибактеріальну активність. Вони знаходять широке застосування у медицині для лікування гнійних і запальних процесів. Особливо цінною властивістю цих препаратів є їх здатність у ряді випадків виявляти ефект про тій форм, стійких до сульфаніламідів і антибіотиків.

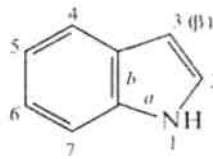
В. Похідні тіофену **Біотин** (вітамін В₇). Гетероциклічна частіша молекули біотит складається і повністю гідрованих тіофенового



та імідазольного кілець, а боковий ланцюг представлений залишком валеріанової кислоти. Біотин вперше виділено \

109> р і ягчно] IV для добування і мі речовини було поірібно 22^ кт SVM)I о ис чийм (і жовгга. Особливо багаті па біопш нирки, печінка, горіх, боби, картопля. Біотин входить до складу активного центру ферментів, які беруть участь у синтезі ННІННХ жирних кислій, білків, нуклеїнових кислій іа ін. При нестачі біотину в організмі розвиваються шпальні шхворю-папня шкіри (дерматити), що супроводжуються випаданням волосся та ураженням нігтів.

3.4. ІНДОЛ



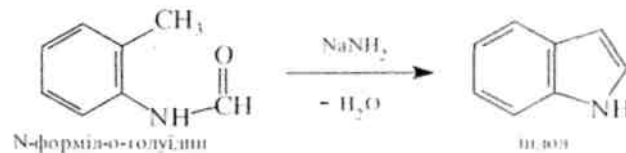
Молекула ІНДОЛУ (Пєчпо|Л|пі|ю|ю) нвляг собою конденсовану гете-роциклічну систему, що складається ч піроль-ного та бензольного кілець. Нумерацію атомів у індолі починають І гетероатомом, атоми вуглецю у пірольному нукліє позначають також літерами α і β .

3.4.1. Способи добування

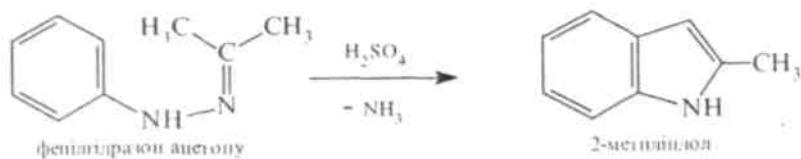
Індол міститься у невеликих кількостях (3-5%) у кам'яновугільній смолі, звідки його можна виділити в чистому вигляді.

Ї синтетичних методів добування індолу та його гомологів найважливішими є такі:

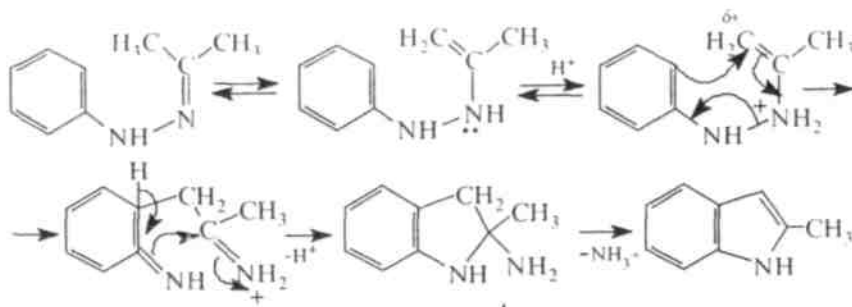
1. **Циклізація N-форміло-о-толуїдину.** Реакція проходить у присутності сильної основи (третинного бутилоксида калію або амілу натрію) та відноситься до реакції конденсації кротонового і п і v



2. **Перегрупування фенілгідралазів альдегідів або кетонів у присутності кислотного каталізатора (метод Фішера).** Цей спосіб застосовують для синтезу гомологів індолу і алкільними замісниками в пірольному ядрі. Реакція проходить при нагріванні фенілгідразонів альдегідів (за виключенням формальдегіду і ацетальдегіду) або кетонів у присутності H_2SO_4 або $ZnCl_2$. наприклад:



Механізм реакції можна подати у вигляді такої схеми:

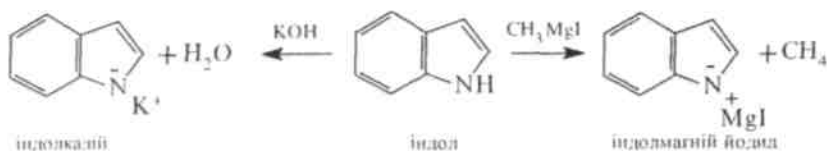


3.4.2. Фізичні властивості

Індол безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 52 °С), зі своєрідним неприсмним запахом: добре розчинний в етанолі, ефірі, толуолі, практично не розчинний у воді. В малих концентраціях індол має приємний квітковий запах.

3.4.3. Хімічні властивості

Індол є ароматичною сполукою. За хімічними властивостями він нагадує пірол. Під дією мінеральних кислот індол осмолується, що вказує на його ацидофобність. Подібно до піролу, в реакціях з сильними основами (лужними металами, лугами, алкоксидами металів, магнійорпінічними сполуками) індол поводить як слабка NH-кислота (pK_a 16,97).

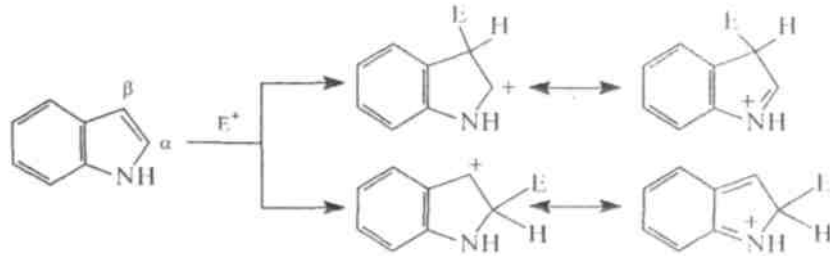


Металічні похідні індолу, аналогічно піролу (див. розд. 3.3.3. Б), широко застосовують у різних синтезах.

В реакціях електрофільного заміщення у молекулі індолу більш реакційноздатним є гетероциклічне кільце, але на відміну від піролу замісник вступає в β-положення. Це можна пояснити тим, що утворення α-комплексу за [і-положенням є для індолу вигіднішим

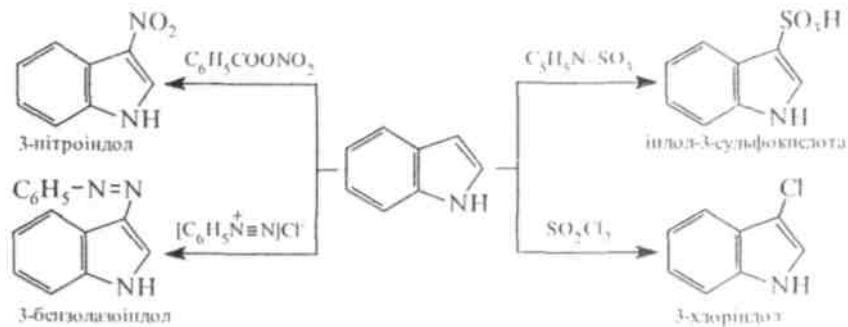
процесом (у порівнянні до α -положення), оскільки у цьому випадку позитивний заряд може бути делокалізований без порушення ароматичної системи бензольного ядра.

При атаці електрофільним реагентом: σ -комплекс, у якому делокалізація позитивного заряду може бути здійснена тільки з порушенням ароматичної системи бензольного кільця, що енергетично не вигідно для молекули.

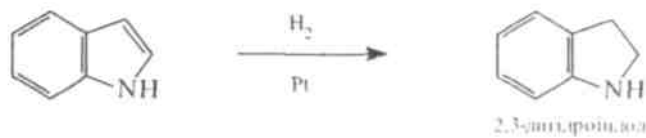


Якщо β -положення зайняте, то електрофільне заміщення відбувається в α -положенні.

Так, при нітруванні індолу бензоїлнітратом, сульфуванні піридинсульфотриоксидом, галогенуванні хлористим сульфурилом і азосполученні утворюються відповідні β -заміщені.

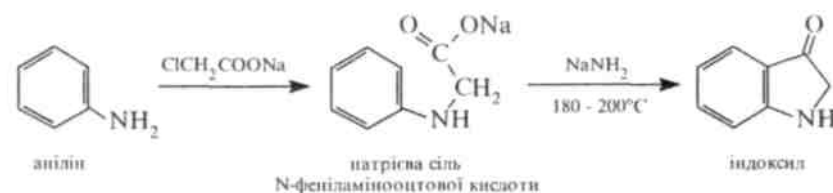


При відновленні індолу воднем у присутності платинової о катализатора утворюється 2,3-дигідроіндол:

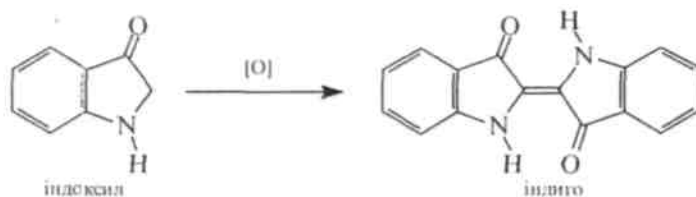


3.4.4. Найважливіші похідні індолу

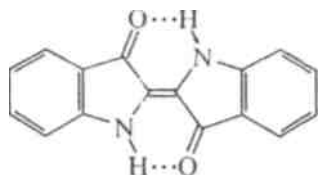
Індоксил (3-гідроксііндо і 3-оксоіндолін). Жовта кристалічна речовина (т. пл. 85 °С) з сильним фенольним запахом, розчинна у поді. спиртах, ацетоні, ефірі та бензолі. В розчинах індоксил існує у двох таутомерних формах кетонній і енольній (кето-енольна таутомерія), в кристалічному стані знаходиться в кетоформі (3-оксоіндолін). Добувають індоксил у промисловості взаємодією аніліну з натрієвою сіллю хлороцтової кислоти. Натрієва сіль N-феніламінооцтової кислоти, що утворюється у процесі реакції, при нагріванні (180-200°C) з амідом натрію перетворюється на індоксил.



Індоксил легко вступає в реакції, характерні для карбонільних сполук і фенолів. В лужному середовищі індоксил легко окислюється киснем повітря, утворюючи синій барвник індіго.



Індіго. Темно-синя з мідним полиском кристалічна речовина (т. пл. 390-392 °С з розкладенням), розчинна в хлороформі, нітробензолі, аніліні, льодяній оцтовій кислоті, не розчинна у воді, спиртах і ефірі.



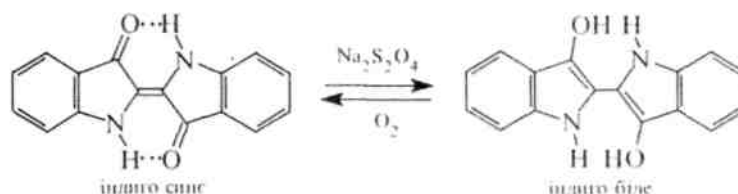
Індіго - один з найдавніших органічних барвників, який відрізняється яскравим забарвленням і високою світлостійкістю. Він був відомий ще стародавнім єгиптянам і народам Індії, котрі добували його з тропічних рослин роду *mdigqfera*. Синтетичним шляхом індіго було вперше добуто в 1896 р. За теперішнього часу найбільше розповсюдження дістав спосіб, який ґрунтується на

(^

взаємодії аніліну з натрієвою сіллю хлороцтової кислоти з наступним окисленням індоксилу, що утворюється, киснем повітря (лів. індоксил, стор. 45).

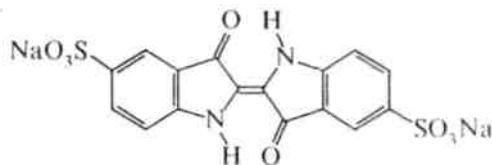
Молекула індиго має *транс-будову* та утворює між і рунами C=O та NH два внутрішньомолекулярні водневі зв'язки.

У присутності відновників (глюкоза, дитіонат натрію $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) синє індиго легко відновлюється з утворенням безбарвної лейкоосно-ви — білого індиго, котре, на відміну від синього, добре розчинне у воді. На повітрі дуже легко відбувається зворотний процес — біле індиго окислюється до синього.

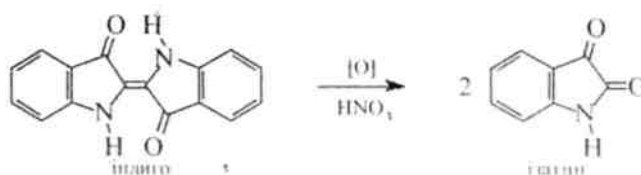


Цю властивість індиго використовують при фарбуванні тканин. Оскільки синє індиго не розчиняється у воді, його спочатку відновлюють $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ у біле індиго (розчинна форма) та цим розчином обробляють тканину. Потім на повітрі відбувається окислення білого індиго в синє та тканина при цьому забарвлюється на синій колір. Метод фарбування, при якому барвник утворюється на тканині з безбарвної сполуки, називають кубовим фарбуванням, а індиго відносять до кубових барвників.

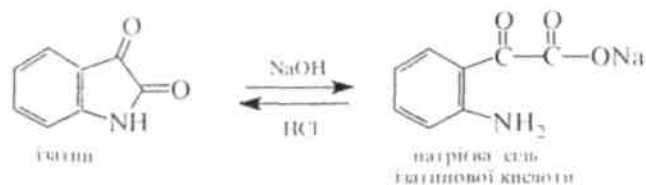
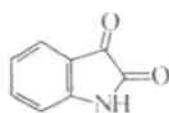
При сульфурванні індиго концентрованою сірчаною кислотою утворюється індиго-5,5'-дисульфо кислота, динатрієва сіль якої відома під назвою індигокармін.



Індигокармін використовується у харчовій промисловості як барвник, а також як індикатор в аналітичній практиці (перехід забарвлення при pH 11,7-14,0). При окисненні індиго азотною або хромовою кислотами утворюється ізатин.



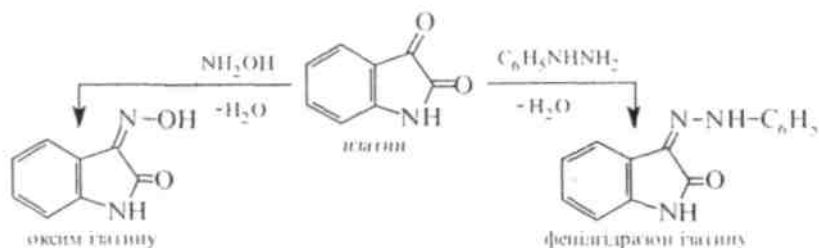
Ізатин. Яскраво-червона кристалічна речовина (т. пл. 203 °С), розчинна в гарячій воді, ацетоні, бензолі та метанолі. За будовою ізатин є внутрішньомолекулярним циклічним амідом (лактамом) о-амінофенілгліоксилової кислоти (ізатинна кислота). У присутності лугу підгідролізується і утворює солі ізатинної кислоти. При підкисленні розчину солі виділяється ізатинна кислота, яка, будучи малостійкою речовиною, легко циклізується в ізатин.



Для ізатину притаманна лактам-лактимна **таутомерія**, і перевагою у рівноважній суміші лактамної форми.

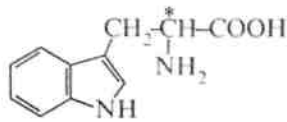


Ізатин виявляє властивості карбонільних сполук, причому в реакціях бере участь β-карбонільна група. Активність карбонільної групи в β-положенні значно знижена внаслідок +M-ефекту групи NH. Так, ізатин вступає в реакцію з гідроксиліміном і фенілідразоном, утворюючи відповідно ОКСНМ і гідразон.



Атом водню групи NH у молекулі ізатину, як і в індолі, виявляє значну рухливість і може замінюватись на лужний метал. Ізатин широко застосовується в органічному синтезі, а також як аналітичний реагент для фотометричного виявлення домішки тіофену в бензолі.

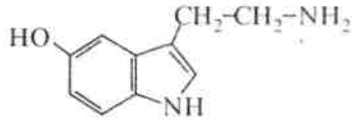
Триптофан [2-аміно-3-(β -індолілі)пропіонова кислота].



Кристалічна речовина (т. пл. 289 °C), розчинна в гарячій воді та спирті, нерозчинна у хлороформі. Триптофан містить один асиметричний атом вуглецю і а існує у вигляді двох оптично активних енантіомерів і одного рацемату. /-Триптофан є незамінною α -

амінокислотою, що входить до складу білків.

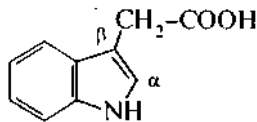
Серотонін [5-гідрокси-3-(β -аміноетіл)індол]. Кристалічна речовина



(т. пл. 207-212°C), розчинна у воді, нерозчинна в органічних розчинниках. Серотонін є біогенним аміном, який виконує важливу роль у процесах життєдіяльності організму. Він бере участь

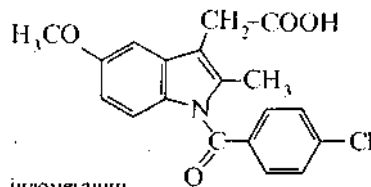
у передачі нервових імпульсів, викликає, скорочування, гладкої мускулатури внутрішніх органів і звуження кровоносних судин, підвищує стійкість капілярів і кількість тромбоцитів у крові. В організмі утворюється з триптофану, з порушенням обміну серотоніну пов'язують виникнення симптомів шизофренії. У вигляді солі і адипіновою кислотою серотонін застосовують у медицині як антигеморагічний засіб.

β -Індолілоцтова кислота (гетероауксин). Кристалічна речовина (т. пл.



168-169 °C), розчинна у воді та етиловому спирті. Гетероауксин є продуктом окиснювального дезамінування триптофану. Він справляє стимулюючий вплив на ріст рослин (гормон росту) та з цією метою широко застосовується в

сільському господарстві. На основі β -індолілоїтової кислоти створено лікарський препарат індометанн, який виявляє сильну протизапальну дію.



індометанн.
2-метил-5-метоксі-1-(4-хлорбензоїл)індоліл-3-пропіонова кислота

3.5. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

Найважливішими представниками великої групи п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома гетероатомами є піразол, імідазол, тіазол, оксазол та ізоксазол.



Оскільки і них сполуках принаймні один з двох гетероатомів є азотом, попи дістали загальну назву азолі.

Усі наведені гетероцикли мають ароматичність (див. розд. 3.1). Неподілена пара електронів атома азоту піридинового типу не бере участі в утворенні ароматичного секстету та надає гетероциклам основних властивостей. Крім того, атом азоту піридинового типу, маючи більшу електронегатвність, ніж атом вуглецю, зменшує π -електронну густину на вуглецевих атомах циклу та тим самим знижує у порівнянні до фурану, піролу та тіофену реакційну здатність азолів у реакціях електрофільного заміщення.

3.5.1. 11 Ірак», і

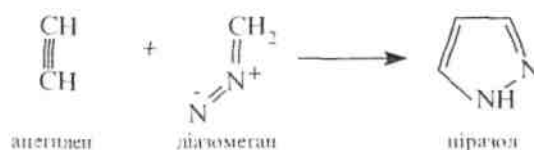
А. Способи добування



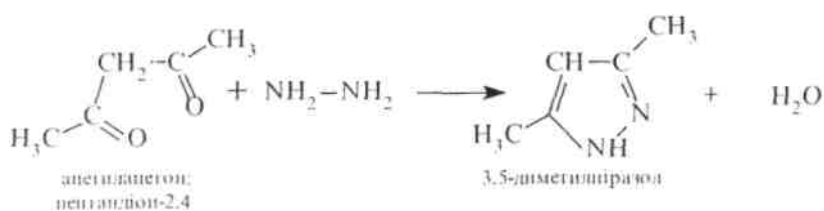
У природі піразол (1,2-діазол) та його похідні не зустрічаються.

І методів синтезу найважливішими є:

1. Приєднання діазоалканів до ацетиленів. Реакцію використовують для добування піразолу та його похідних. Піразол за цією реакцією добувають приєднанням діазометану до ацетилену.

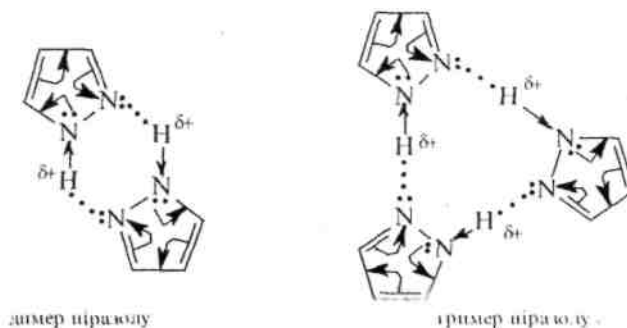


2. Взаємодія гідразину, алкіл- або арилгідразинів з 1,3-дикарбонільними сполуками. Цей спосіб частіше використовують для добування гомологів піразолу. Так, при взаємодії гідразину з ацетилацетоном утворюється 3,5-диметилпіразол.

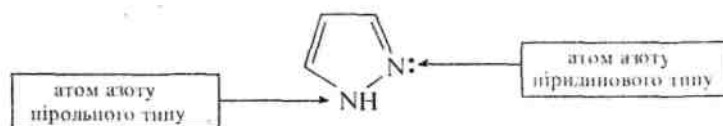


Б. Фізичні властивості Піразол безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 70 °С т. кип. 187⁰С) зі слабким запахом піридину: добре розчинна у воді, етанолі та ефірі.

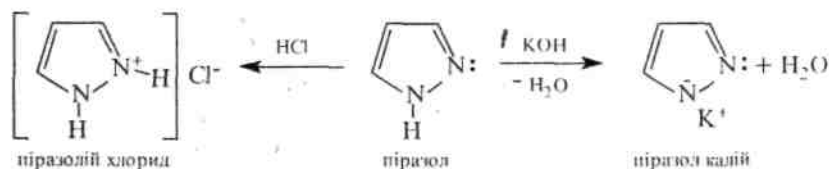
В неполярних розчинниках існує у формі димерів і тримерів через утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.



В. Хімічні властивості / Кислотність і основність. Кисотно-основні властивості піразолу зумовлені наявністю в його структурі атомів азоту пірольного та піридинового типів (див. розд. 3.1).



За рахунок атома азоту піридинового типу піразол виявляє основні властивості ($pK_{\text{ц}^+} 2,53$), за рахунок атома азоту пірольного типу -слабкі кислотні властивості ($pK_{\text{с}}, \sim 14$). Отже, піразол є амфотерною сполукою та здатний вступати в реакції як з мінеральними кислотами, так і з лугами, утворюючи при ньому солі, наприклад:



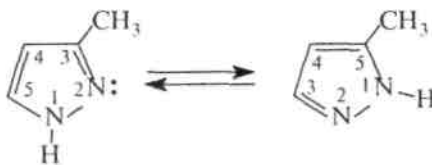
Солі піразолу вельми стійкі сполуки. їх стабільність зумовлена делокалізацією позитивного заряду між усіма атомами циклу в катіоні піразолію, або негативного заряду в піразолід-аніоні.



Наявність у молекулі піразолу рухомого атома водню NH-груп та основного центру - атома азоту піридинового типу є причиною виникнення **прототропної**, або так званої **азольної таутомерії**. Прототропна таутомерія піразолу та його гомологів зумовлена переміщенням атома водню NH-групи до атома азоту піридинового типу.



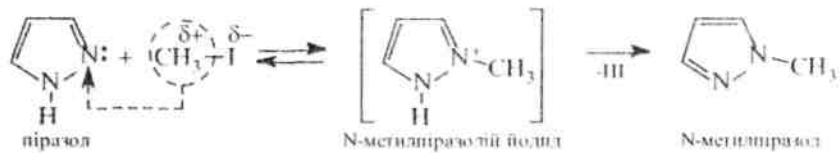
В результаті таутомерних перетворень положення 3 та 5 у молекулі піразолу рівноцінні. Так, 3-метилпіразол і 5-метилпіразол є таутомерними формами одної та тої самої сполуки.



Причому, міграція атома водню відбувається настільки швидко, що виділити індивідуальні таутомери не виявляється можливим. Тому в назвах таких сполук поряд з цифрою, що вказує положення замісника, в дужках наводиться цифра, котра позначає можливість відліку від іншого, хімічно ідентичного азоту. Так, наведену вище сполуку називають 3(5)-метилпіразол.

2. Реакції з електрофільним реagentами. Через електроноакцепторний вплив атома азоту піридинового типу реакційна здатність піразолу з електрофільними реagentами зменшена. При цьому напрям реакції залежить від природи атакуючого реagentу і умов їх проведення.

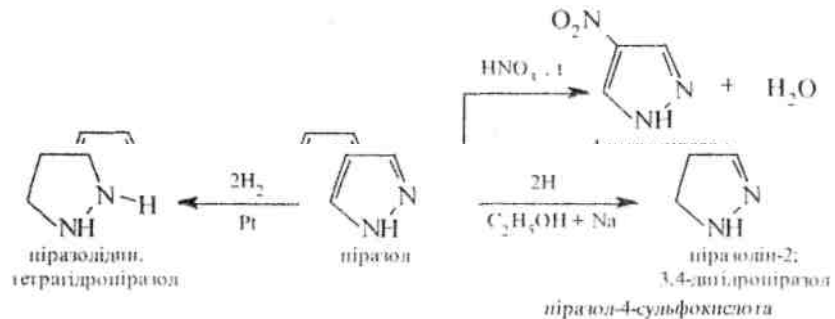
Алкілювання і ацилювання піразолу проходить звичайно з утворенням продуктів N-заміщення. Так, при взаємодії піразолу з йодметаном у нейтральному або лужному середовищі утворюється N-метилпіразол.



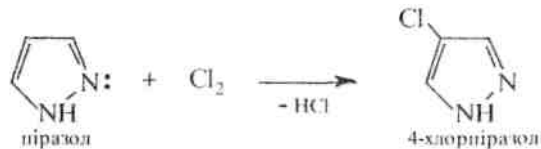
Спочатку електрофільний реагент CfI-I атакує атом азоту піридинового піт молекули піразолу з утворенням $\text{C(VH—N-метилпіразоліййодиду)}$, Ко гри відщеплює I^- , перс і ворішочись па кінцевий продукт реакції. Ця реакція проходить з переносом реакційного центру.

Аналогічно відбувається ацплонання піразолу.

Реакції ! сильними електрофільними реагентами (нітрування, сульфування, галогенування) відбуваються з утворенням продуктів заміщення по атому вуглецю в положенні 4 (найвіддаленіше від атомів азоту положення). Оскільки піразол не виявляє ацидофобних властивостей, нітрування та сульфування його проводять концентрованими азотною та сірчаною кислотами відповідно. Обидві реакції проходять через стадію утворення неактивного катіона піразолію.



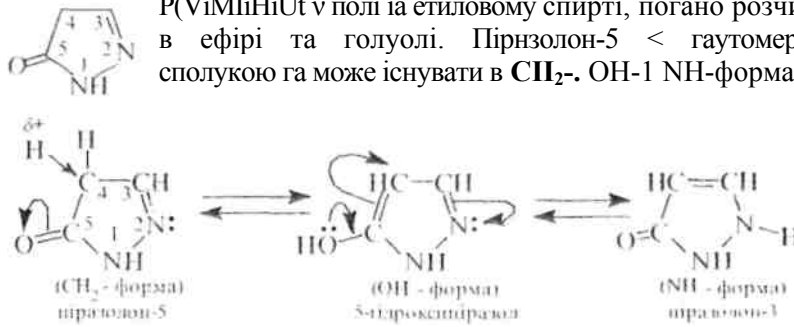
52 Галогенування піразолу відбувається порівняно легко.



3. Реакції відновлення. При відновленні піразолу воднем у момент виділення ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{Na}$) утворюється частково гідрований продукт піразолін. Гідрування в присутності каталізатора приводить до утворення повністю гідрованого похідного піразолідину

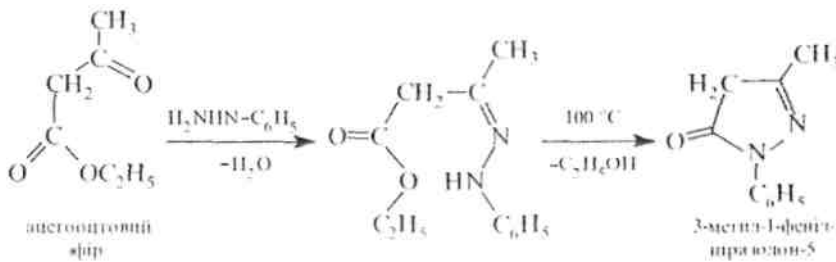
Гіразолін і ііразолідин F набагато сильнішими основами, ніж піразол. Вони виявляють властивості вторинних аліфатичних амінів.

Г. Найважливіші похідні піразолу **Піразолой-5 (2-піразоліон-5)**. Це безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 165 °С), добре розчинна в ефірі та голуолі. Пірнзолон-5 < таутомерною сполукою та може існувати в СН₂-, ОН- та NH-формах.

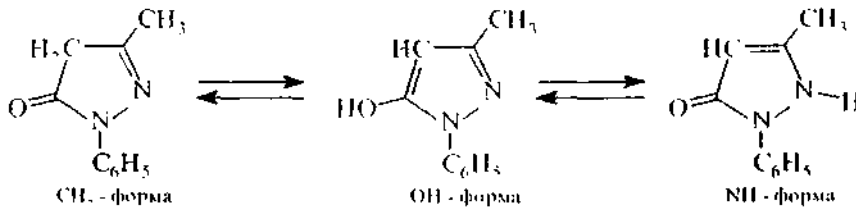


У зазначеній рівновазі істотно переважає СН₂-форма. Тому вважають за кращу назву сполуки піразолой-5.

Ядро піразолону-5 входить у структуру низки нікарських препаратів, зокрема, **антипірину**, **амідопірину** і **анальгін**. Як вихідну речовину для добування лікарських препаратів піраіолонової ряду використовують 3-метил-1-фенілпіразолон-5. Цю сполуку було вперше синтезовано в 1883 р. німецьким хіміком-органіком Л.Кнорром та ацетооцтового ефіру та фенілгідразину.

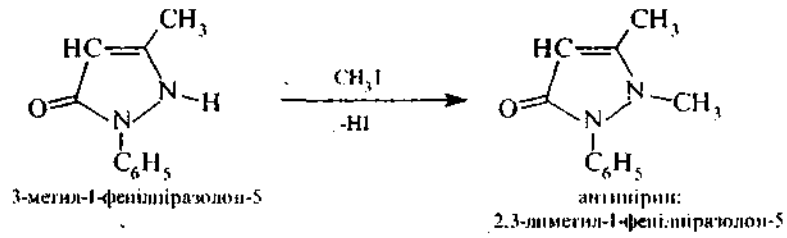


3-Метил-1-фенілпіразолон-5, подібно до незаміщеного піразолону-5, може існувати у трьох таутомерних формах:



Установлено, то в неполярних розчинниках переважає СН₂-форма, а у водних розчинах NH-форма. При віагмоції

3-метил-1-фенілпіразолону-5 (у ІН-формі) з йодистим метилом утворюється 2,3-ДИметил-1-фенілпіразолон-5 (антипірін).

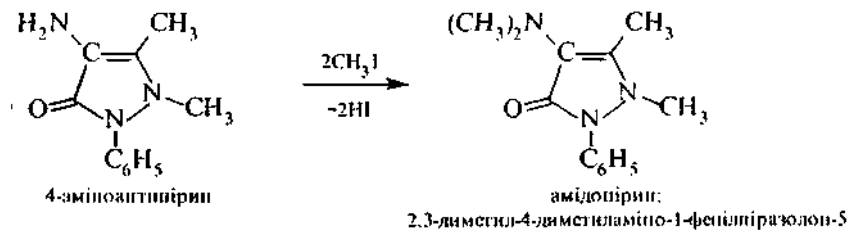


Антипірін безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 114⁰С) з гіркуватим смаком, добре розчинна у воді. Застосовується у медицині як жарознижуючий та беззаспокійливий засіб.

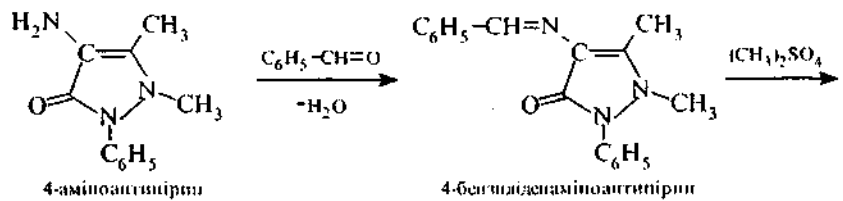
У молекулі антипірину атом водню при вуглецю в положенні 4 піразолінового циклу виявляє значну рухливість. При дії азотної кислоти він легко заміщується на нітрогрупу. Наступне відновлення 4-нітрозантипірину, що утворився, дає 4-аміноантипірін вихідний продукт у синтезі амідопірину і анальгін.

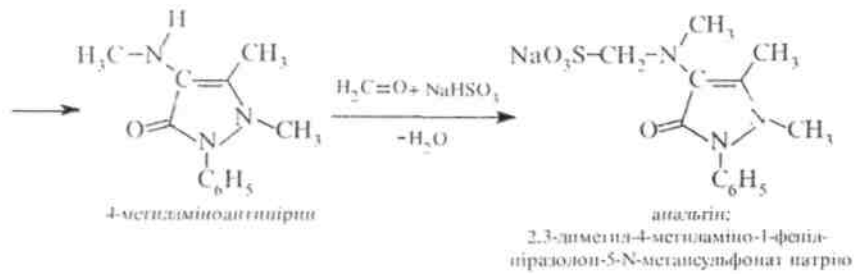


Амідопірін добувають метилуванням 4-аміноантипірину:



Анальгін синтезують за схемою:





АМіАі)ШііМіі і анальгін застосовують у медицині як жарознижуючі та беззаспокійливі засоби, причому амідопірин сильніше виявляє жарознижуючу дію, анальгін – беззаспокійливу.

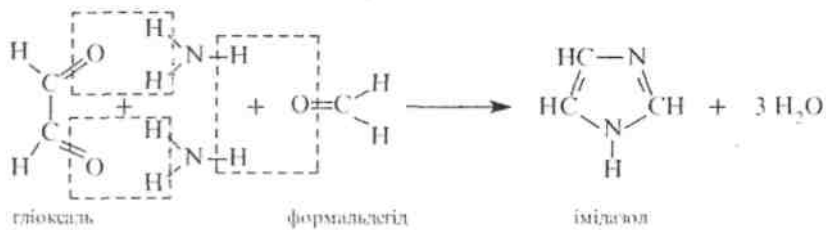
3.5.2. Імідазол



Імідазол (1,3-Діазол) є ізомером піразолу. Він являє собою ароматичну систему, в якій атоми азоту (пірольного та піридинового типів) знаходяться в положенні 1.3.

А. Спосіб добування

Імідазол і його похідні найчастіше добувають взаємодією 1,2-дикарбонільних сполук, аміаку і альдегідів. Імідазол синтезують з гліоксалю, аміаку та формальдегіду:



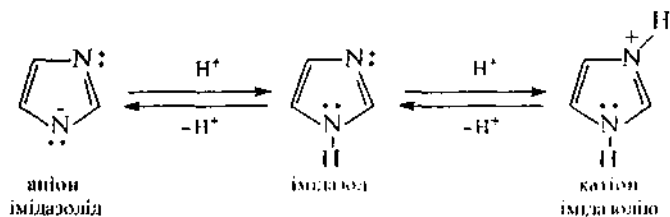
Б. Фізичні властивості

Імідазол – безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 90 °С т. кип. 256 °С), добре розчинна у воді, етанолі та ефірі. В неполярних розчинниках імідазол утворює міжмолекулярні водневі зв'язки, причому, на відміну від піразолу, асоціати мають лінійну структуру:



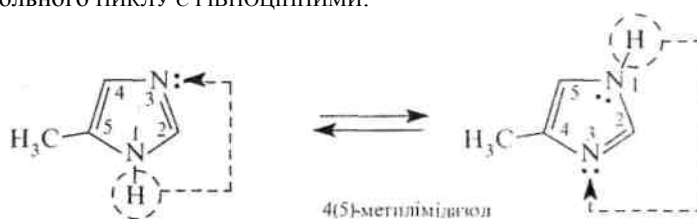
В. Хімічні властивості

За реакційною здатністю імідазол має багато спільного і піразолу. Подібно до піразолу, він є амфотерною сполукою, виявляючи та рахунок атома азоту пірольного типу слабкі кислотні властивості, і азоту піридинового типу основні.



Однак, імідазол у порівнянні з піразолом є сильнішою основою ($pK_{\text{ш}} + 7.03$).

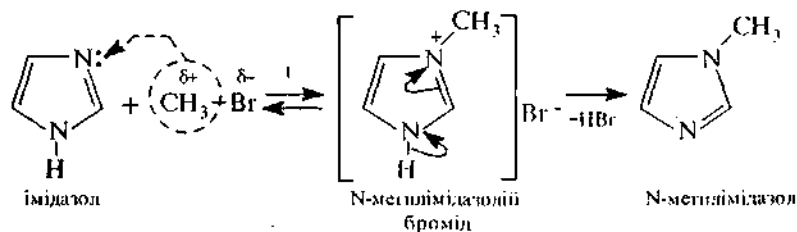
Аналогічно піразолу, імідазолу та його гомологам властива прототропна (азольна) таутомерія, в результаті якої положення 4 та 5 імідазольного циклу є рівноцінними:



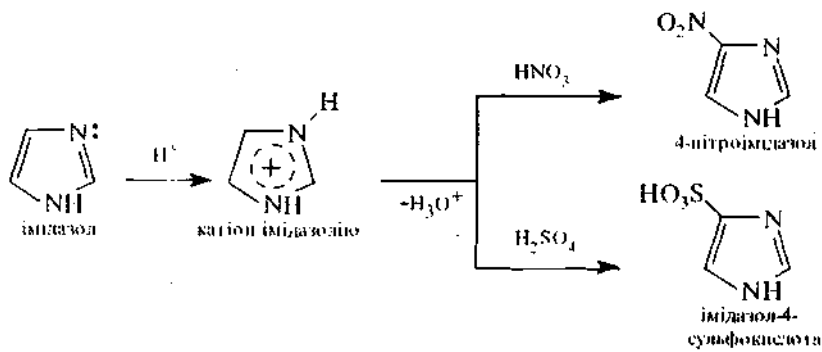
Слід відмітити, що електроноакцепторні замісники (NO_2 , SO_3H , Cl та ін.) зміщують таутомерну рівновагу в бік чотиризаміщеного ізомеру.

Подібно до піразолу поводиться імідазол і в реакціях з електрофільними реагентами.

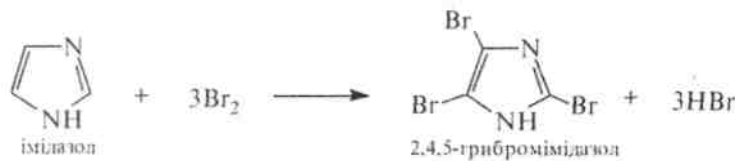
Так, реакції алкілювання і ацилювання проходять за участю гетероатомів.



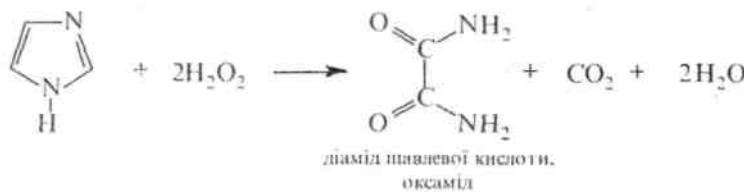
Нітрування та сульфування іде переважно у положеннях 4 та 5 імідазольного циклу. Ці реакції проходять насилу внаслідок утворення в кислому середовищі малоактивного катіона імідазолію.



З бромом у воді, хлороформі або ефірі та йолом у водному розчині лугу імідазол легко утворює 2,4,5-тригалогенопохідні.

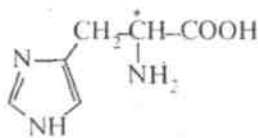


Імідазольний цикл доволі стійкий до дії окисників (кисню, перманганату калію та ін.) і відновників. Проте під дією пероксидів відбувається руйнування циклу з утворенням оксаміду.



Г. Найважливіші похідні імідазолу Серед похідних імідазолу важливе значення мають такі природні сполуки, як алкалоїд пілокарпін, α -амінокислота гістидин і біогенний амін гістамін?

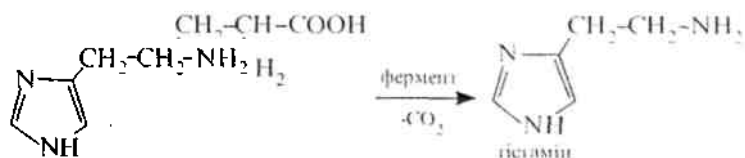
Гістидин [α -аміно⁺-(імідазоліл-4)іпропіоїнова кислота].



У !-конфігурації входить до складу багатьох білків.

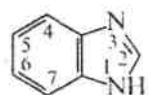
Хлорводнева сіль гістидину застосовується в медицині при лікуванні гепатитів, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки.

При ферментативному декарбоксілюванні гістидин перетворюється на гістамін:



Гістамін [4-(2-аміноетил)імідазол]. Є біогенним аміном, що бере участь в регуляції життєвих функцій організму. Звичайно гістамін знаходиться в організмі у вигляді неактивних лабільних комплексів з білками. При деяких патологічних станах (опіки, відмороження, потрапляння в організм хімічних речовин, у тому числі її лікарських препаратів, алергічні захворювання та ін.) гістамін виділяється у вільному вигляді. Вільний гістамін виявляє високу активність: викликає спазм гладкої мускулатури, розширює капіляри та збільшує їх проникність, збільшує секрецію шлункового соку.

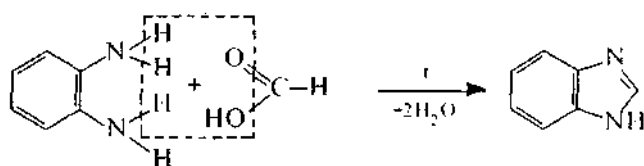
3.5.3. Бензімідазол



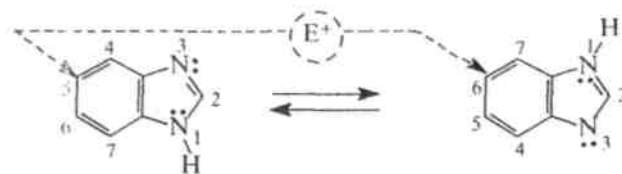
Бензімідазол являє собою конденсовану гетероциклічну систему, що складається з бензольного та імідазольного кілець.

Бензімідазол не безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 170 °С), добре розчинна у воді, етанолі та інших полярних розчинниках

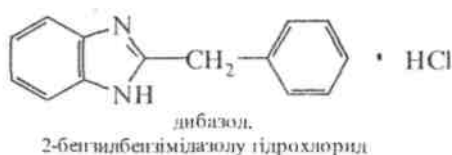
Бензімідазол і його похідні добувають при нагріванні о-фенілендіаміну (1,2-діамінобензолу) з карбоновими кислотами. Для добування самого бензімідазолу використовують мурашину кислоту.



За хімічними властивостями бензімідазол багато в чому нагадує імідазол. Зокрема, йому притаманні амфотерні властивості, прото-тропна таутомерія, реакції алкілування за участю атомів азоту. Проте в реакційній здатності бензімідазолу та імідазолу є і відмінності. Конденсоване бензольне кільце приводить до зниження основності бензімідазолу (pK_{III^+} 5.53) та підвищення його кислотності (pK_{a} 13,2) у порівнянні з імідазолом (див. розд. 3.5.2. В). Реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування) в ядрі бензімідазолу проходять насилу і, як правило, в положеннях 5 або 6 бензольного кільця.



Бензімідазольний цикл входить до складу деяких природних речовин (вітамін В₂), а також синтетичних лікарських препаратів, наприклад, дибазолу:

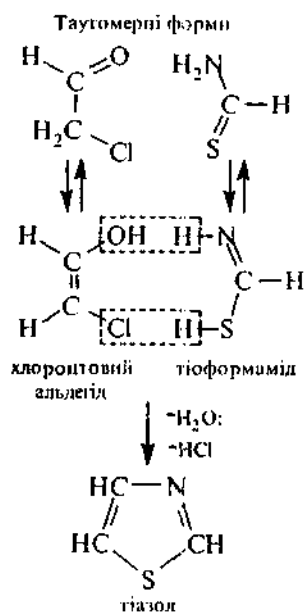


Дибазол виявляє судинорозширювальну, спазмолітичну та гіпотензивну дію. Він широко застосовується в медичній практиці при спазмах кровоносних судин і гладкої мускулатури внутрішніх органів.

3.5.4. Тіазол



За хімічною будовою **тіазол (1,3-тіазол)** можна розглядати як аналог тіофену, в молекулі якого група СН у положенні 3 заміщена на атом азоту.



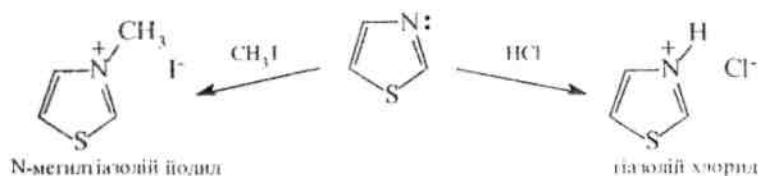
А. Способи добування В природі тіазол у вільному стані не знайдено, але його ядро входить до складу багатьох природних сполук (вітамін В₂, пеніциліни та ін.).

Одним з найважливіших методів синтезу тіазолу та його похідних є взаємодія с-галогенозаміщених карбонільних сполук з амідами тіокислот (синтез Ганча). Самий тіазол добувають з хлороцтового альдегіду та тіоформаміду, причому альдегід вступає в реакцію в енольній, а тіоформамід — в тіольній таутомерних формах.

Б. Фізичні властивості

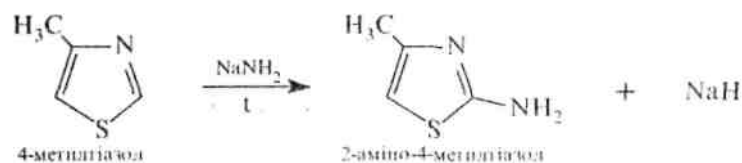
Тіазол безбарвна рідина з неприємним запахом (т. кип. 117 °С), добре розчинна у воді та органічних розчинниках.

В. Хімічні властивості Тіазолу слабкою основою ($pK_{\text{т}} + 2,53$). З мінеральними кислотами він утворює солі тіазолію, при лінійній галогеналканів іде алкілювання по атому азоту з утворенням четвертинних N-алкіл тіазолію і шевил солей.

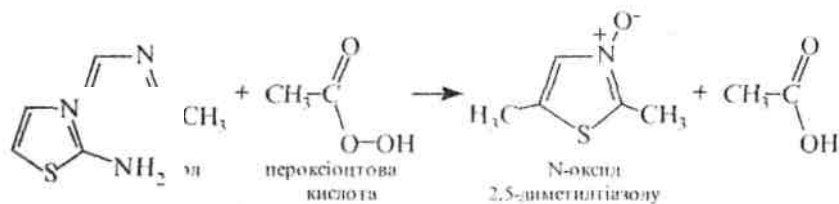


Наявність у молекулі тіазолу атома азоту піридинового типу приводить до зменшення електронної густини в тіазольному кільці, що і одного боку, утруднює проходження реакцій електрофільного заміщення (нітрування, сульфування), а з іншого створює умови для нуклеофільного заміщення. Електрофільне заміщення відбувається у положенні 5, а нуклеофільне у положенні 2 тіазольного ядра.

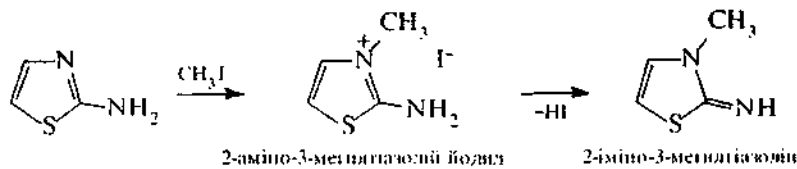
Так, при нагріванні 4-метилтіазолу з амідом натрію утворюється 2-аміно-4-метилтіазол.



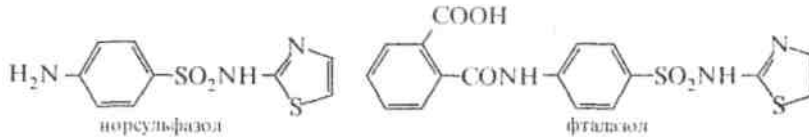
Тіазол досить стійкий до дії відновників. У присутності пероксикислот тіазолі окиснюються з утворенням N-оксидів, наприклад:



Г. Найважливіші похідні тіазолу 2-Амінотіазол - безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 90 °С), добре розчинна у воді, етанолі, ефірі та хлороформі. 2-Амінотіазол виявляє властивості ароматичних амінів. За участю аміногрупи він вступає в реакції ацилювання, діазотування, утворює продукти конденсації з альдегідами. Проте, на відміну від ароматичних амінів, реакція алкілювання 2-амінотіазолу проходить по атому азоту тіазольного кільця.

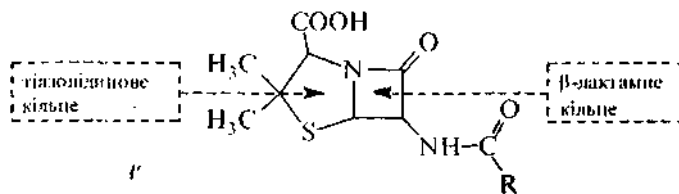


2-Амінотіал-ол широко застосовується у виробництві лікарських засобів. Похідними 2-амінотіазолу є сульфаніламідні препарати норсульфазол і фталазол, які виявляють антибактерійну дію.



Пеніциліни група антибіотиків, які продукують річні види плісневих грибів *Penicillium*, та їх аналоги напівсинтетичного виробництва.

В основі структури пеніцилінів лежить конденсована гетероциклічна система, котра складається з тіазолідинового та β-лактамного кілець. Загальна формула пеніцилінів має такий вигляд:



В медичній практиці широко застосовуються такі природні пеніциліни, як **бензилпеніцилін** ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), **феноксіметилпеніцилін** ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$) та інші, а також напівсинтетичні пеніциліни **ампіцилін** [$\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-оксацилін}$]



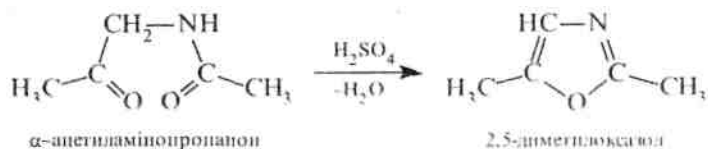
та ін. Препарати групи пеніциліну є цінними антимікробними засобами.

3.5.5. Оксазол



Оксазол (1,3-оксазол) безбарвна рідина (т. кип. 69 °С). Добре змішується з етанолом і ефіром.

Оксазоли є ароматичними сполуками. Проте в результаті електроноакцепторного впливу атома азоту вони насилу вступають в реакції електрофільного *m*-міщення. Ці реакції можуть проходити в положеннях 4 іа 5, якщо оксазольний цикл активовано електронодонорними замісниками, такими, як аміно- або гідроксигрупа. За рахунок вільної пари електронів атома азоту піридинового тину оксазоли виявляють слабкі основні властивості. Для синтезу оксазолів широко застосовують метод циклодегідратації с-ацетиламінокетонів у присутності мінеральних кислот, частіше H₂SO₄:



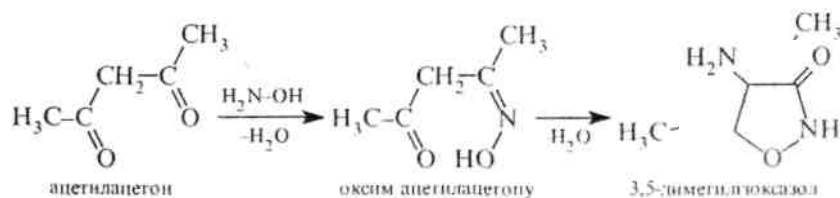
Серед похідних оксазолу відомі речовини, що виявляють жарознижуючу, анальгетичну, антибактерійну та снотворну дію.

3.5.6. Ізоксазол



Ізоксазол (1,2-оксазол) безбарвна рідина (т. кип. 95 °), обмежено розчинна у воді, добре розчинна в органічних розчинниках. Ізоксазол виявляє ароматичні властивості. Реакції електрофільного заміщення (галогенування, нітрування, сульфування) проходять переважно в положенні 4, котре найменш піддане впливу гетероатомів. Аналогічно оксазолу, ізоксазол є слабкою основою (pK_{иH}⁺ 1.3).

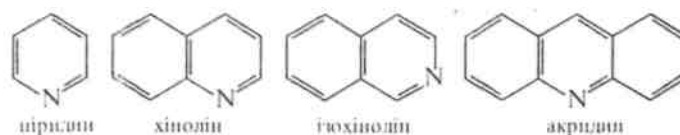
Загальним методом добування ізоксазолу та його похідних є реакція 1,3-дикарбонільних сполук з гідроксиламіном:



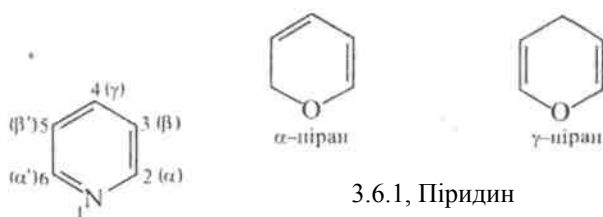
Кільце ізоксазолу входить у структуру ряду лікарських препаратів, зокрема, антибіотиків окса-циліну та диклосациліну (див. розд. 3.5.4, Г), протитуберкульозного препарату цнклосриу:

3.6. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Найважливішими представниками цієї групи сполук є гетероциклічні, що містять як гетероатом атом азоту піридин, хінолін, ізохінолін, акридин:



і гетероциклі з атомом кисню α -піран і γ -піран:

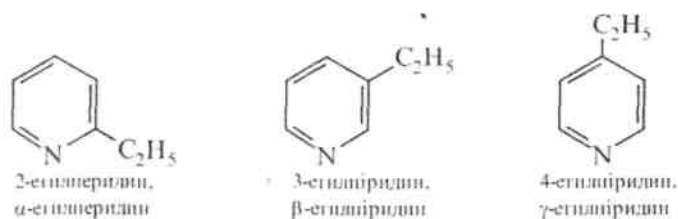


3.6.1, Піридин

За хімічною будовою піридин (а шн) можна розглядати як аналог бензолу, в молекулі якого група СН заміщена атомом азоту.

Для назв похідних піридину здійснюють нумерацію атомів циклу або використовують позначання грецькими літерами. Положення 2, 6 називають α .

β , β' , положення 4 у.

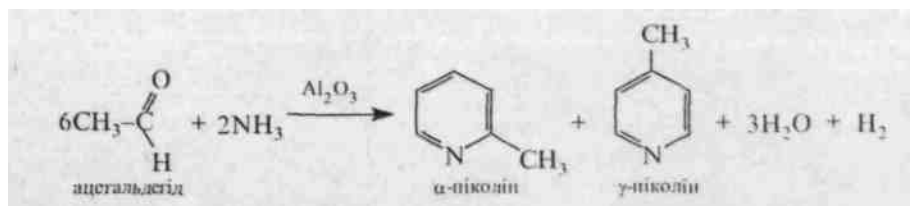


А. Способи добування

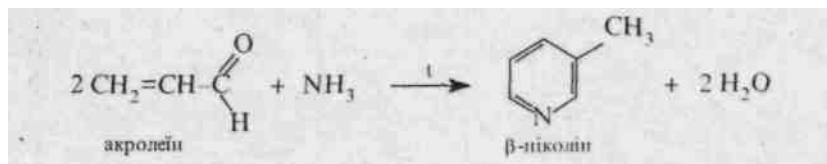
Піридин і його монометильні похідні α -, β - та γ -піколінні містяться в невеликих кількостях у кам'яновугільній смолі (продукт сухої переїонки кам'яного вугілля), звідки їх виділяють в індивідуальному вигляді.

Крім того, існує велика кількість методів синтезу піридину та його гомологів, найважливіші з яких ґрунтуються на реакції конденсації альдегідів з аміаком.

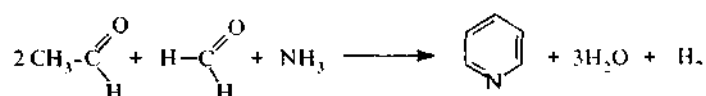
Так, з оцтового альдегіду і аміаку при 400 °С у присутності каталізатора Al_2O_3 утворюється суміш, яка складається здебільшого з 2-та 4-метилпіридинів:



При нагріванні акролеїну з аміаком головним чином утворюється β -піколін:



Конденсацією ацетальдепду та формальдегіду з аміаком добувають незаміщений піридин:

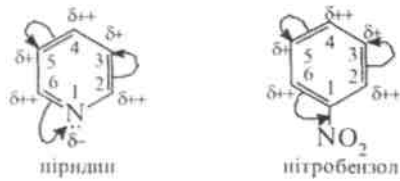


Використовуючи інші альдегіди та їх суміші, добувають різні алкілпіридини.

Б. Фізичні властивості Піридин безбарвна рідина (т. кип. 115°C) з характерним неприємним запахом. Змішується з водою, етанолом і більшістю органічних розчинників.

В. Будова та хімічні властивості За будовою піридин схожий на бензол. Як і бензол, він є ароматичною сполукою, що містить циклічну σ -електронну спряжену систему (див. розд. 3.1). Неподілена пара електронів піридинового атома азоту не бере участі в утворенні ароматичного секстету та зумовлює основні властивості сполуки. Проте на відміну від бензолу, в молекулі піридину електронна густина розподілена нерівномірно, що підтверджує порівняно великий дипольний момент (2.26Д). Внаслідок електронакцепторного впливу атома азоту в піридиновому циклі на всіх вуглецевих атомах електронна густина зменшена, причому більшою мірою в положеннях 2, 4 та 6 (α - та γ -положення), меншою в положеннях 3 та 5 (β -положення). Таким чином, піридин є π -дефіцитною ароматичною системою.

Вплив атома азоту на електронну густина піридинового ядра порівнянний зі впливом нітрогрупи на бензольне кільце в молекулі нітробензолу:

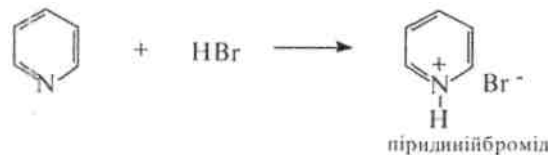


Характерні реакції піридину можна умовно поділити на три групи:

- реакції, що проходять за участю гетероатома;
- реакції заміщення атомів водню піридинового циклу;
- реакції відновлення та окиснення.

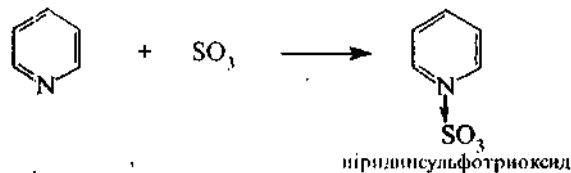
Реакції, що проходять за участю гетероатома.

1. Взаємодія з кислотами. Піридин є слабкою основою. Основність піридину ($pK_{\text{a}} + 5.25$) близька до основності аніліну ($pK_{\text{a}} + 4.6$). Водні розчини піридину забарвлюють червоний лакмусовий папір на синій колір. При взаємодії з сильними мінеральними та органічними кислотами, такими, як хлороводнева, бромоводнева, сірчана, пікринова та іншими, піридин дає піридинієві солі, які добре кристалізуються.



Утворення солі з пікриною кислотою використовують для ідентифікації піридину.

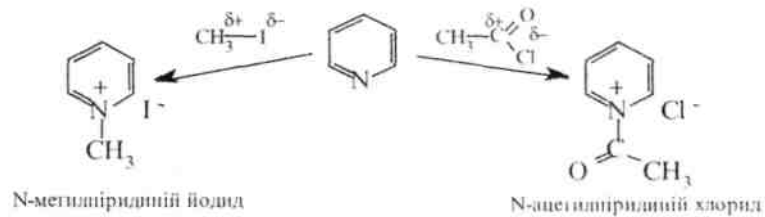
2. Реакція з оксидом сірки (VI). За участю неподілених електронів атома азоту піридин порівняно легко реагує з триоксидом сірки, утворюючи донорно-акцепторний комплекс піридинсульфотриоксид:



Піридинсульфотриоксид використовується в органічному синтезі як м'який сульфуючий реагент при сульфуванні ацидофобних гетероциклів.

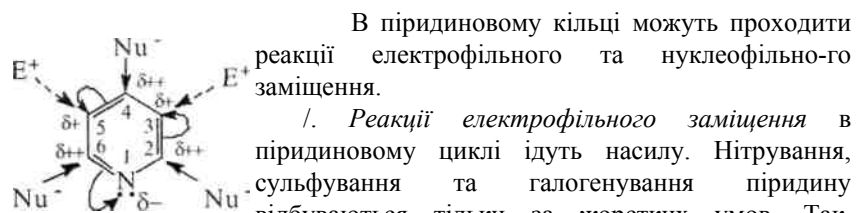
3. Взаємодія з алкіл- і ацилгалогенідами. При взаємодії з алкіл- і ацилгалогенідами піридин утворює четвертинні солі N-алкіл- і N-ацилпіридинію відповідно. У цих реакціях атом азоту молекули

піридину виявляють нуклеофільні властивості, надаючи пару електронів для утворення зв'язку з електрофільним атомом вуглецю молекули галогеналкану або галогенангідриду карбонової кислоти.

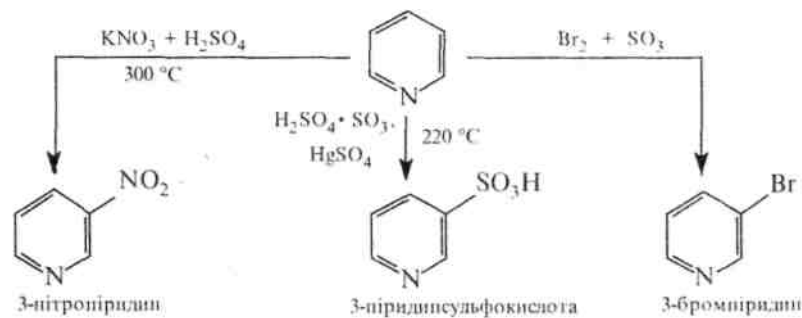


Солі N-ацилпіридинію характеризуються високою реакційною здатністю ацильного фрагмента у відношенні до нуклеофілів і тому є дуже ефективними ацилюючими реагентами.

Реакції заміщення атомів водню піридинового циклу.



1. Реакції електрофільного заміщення в піридиновому циклі ідуть насилу. Нітрування, сульфування та галогенування піридину відбуваються тільки за жорстких умов. Так, нітрування проходить з низьким виходом при нагріванні піридину з нітратом калію в димлячій сірчаній кислоті при 300 °С, сульфування відбувається при нагріванні з олеумом (220-270 °С) в присутності каталізатора сульфату ртуті, бромовання можливе при дії броду в олеумі. Електрофільний замісник спрямовується в β -положення циклу:



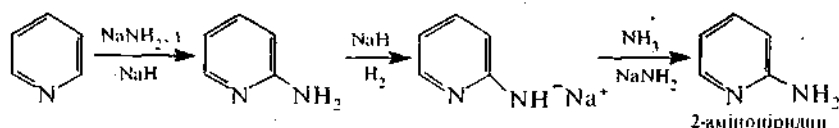
Реакції алкілювання і ацилювання за Фріделем-Крафтсом для піридину не характерні. Низька реакційна здатність піридинового циклу в реакціях електрофільного заміщення та орієнтація заміщення в β -положення зумовлена електроноакцепторними властивостями

атома азоту, котрий, зменшуючи електронну густину на всіх атомах вуглецю циклу, меншою мірою справляє вплив на β -положення, що і визначає місце атаки електрофільним реагентом. Крім того, в реакціях S_N ; з прогонними реагентами (нітрування, сульфування) піридин утворює по гетероатому солі піридинію, а з галогенами — донорно-акцепторні комплекси, в яких на атомі азоту з'являється позитивний заряд, а це, в свою чергу, призводить до ще більшої дезактивації піридинового циклу.



2. Реакції нуклеофільного заміщення через зменшення електронної густини на атомах вуглецю піридинового циклу полегшуються. На відміну від бензолу, піридин досить легко реагує з нуклеофільними реагентами, утворюючи продукти заміщення в положеннях 2, 4 або 6 (а-та β -положення).

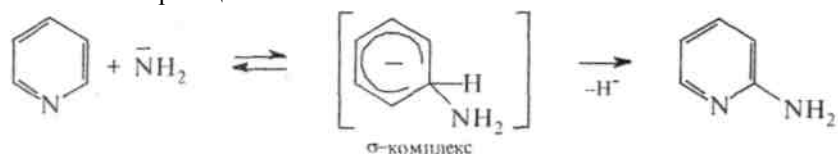
З реакцій пуклеофільного заміщення найбільш відоме амінування за Чичибабіним. Воно основане на взаємодії піридину з амідом натрію (NaNH_2) при нагріванні. Найкраще проходить амінування у середовищі рідкого аміаку. В результаті реакції утворюється 2-аміно-піридин.



Дальше амінування веде до утворення 2,6-діамінопіридину. Заміщення на аміногрупу атома водню в γ -положенні відбувається тільки в тому разі, як α -положення вже зайняті.

Вперше цю реакцію здійснив у 1914 р. російський хімік-органік О.С.Чичибабін і тому вона дістала назву реакції Чичибабіна. В дальшому її було розповсюджено на інші гетероциклічні сполуки.

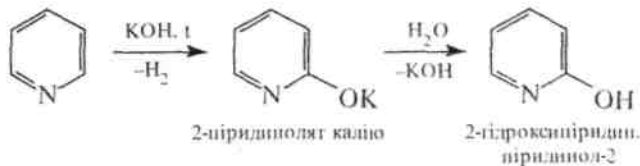
Механізм реакції:



Реакція проходить за механізмом S_NI . На першій стадії нуклеофільна частинка NH_2^- атакує піридинове кільце з утворенням

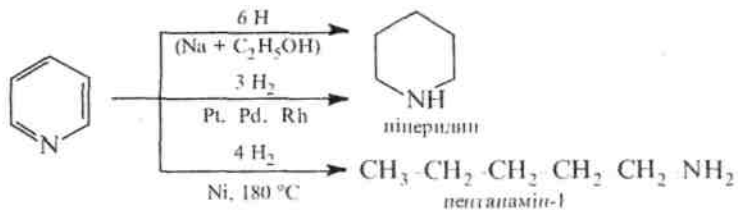
σ -комплекс. На другій стадії σ -комплекс стабілізується шляхом відщеплення гідрид-іона (H^-).

Аналогічно амінуванню відбувається гідроксидування піридинового циклу. При пропусканні парів піридину понад сухим гідроксидом калію при 300-320 °С утворюється 2-гідроксипіридин.

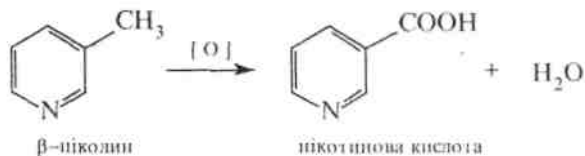


Реакції відновлення і окиснення.

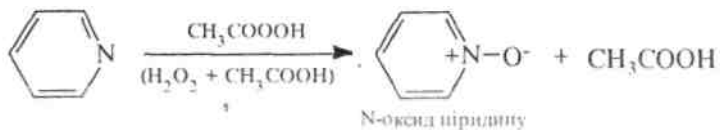
1. *Відновлення.* Піридиновий цикл відновлюється легше бензольного. В залежності від природи відновника та умов гідрування утворюються різні продукти. Так, при відновленні піридину воднем у момент виділення (металічний натрій в етанолі) або воднем над платиновим, паладієвим або родієвим каталізатором утворюється піперидин. За певних умов, наприклад, при високотемпературному каталітичному гідруванні, відбувається відновне розщеплення піридинового кільця по зв'язку C-N з утворенням пентанаміну-1.



2. *Окиснення.* Піридинове кільце стійке до дії окисників. Алкілпіридини, подібно алкілбензолам, окислюються достатньо легко, утворюючи відповідні піридинкарбонові кислоти



Під дією пероксикислот піридиновий цикл окиснюється по атому азоту з утворенням N-оксидів.



N-оксиди піридину та його похідних доволі легко відновлюються до вихідних піридинів. Як відновні агенти найчастіше використовують галогеніди фосфору (III):



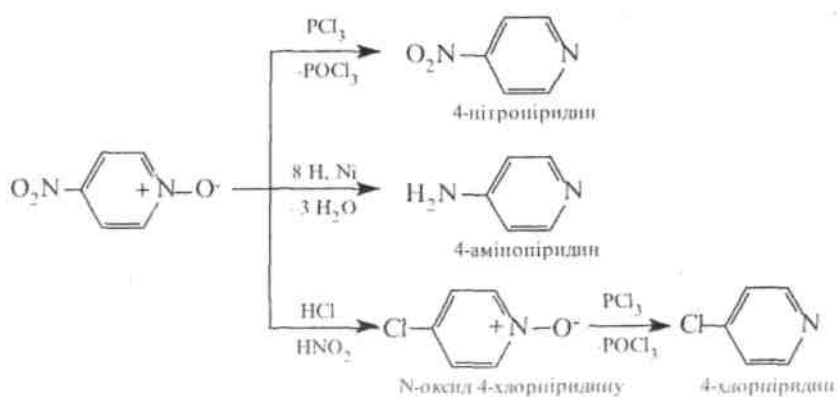
N-оксид піридину, на відміну від піридину, активніший в реакціях електрофільного заміщення. Це зумовлене деяким електрондонорним ефектом атома кисню. В результаті зміщення електронної густини від атома кисню в кільце, на атомах вуглецю в α - та γ -положеннях молекули N-оксиду піридину електронна густина підвищена у порівнянні з піридином.



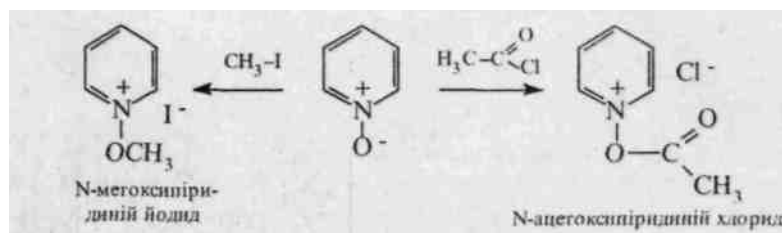
Так, N-оксид піридину вступає в реакцію нітрування набагато легше, ніж піридин. При нітруванні азотною кислотою або нітратом калію в сірчаній кислоті з високим виходом утворюється N-оксид 4-нітропіридину.



Оскільки заміщений N-оксид може бути відновлений у відповідний піридин, цю реакцію застосовують для добування γ -заміщених піридину



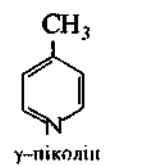
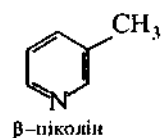
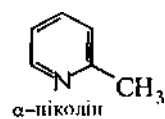
Алкилування і ацилювання N-оксидів проходить по атому кисню і утворенням солей N-алкокси- та N-ацилоксипіридинію відповідно:



Реакції N-оксидів піридину з нуклеофільними реагентами проходять аналогічно піридину, тобто переважно у положенні 2.

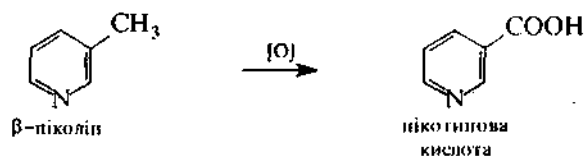
Г. Найважливіші похідні піридину

Піколіни. Піколінами називають монометильні похідні піридину. Розрізняють α -піколін (2-метилпіридин), β -піколін (3-метилпіридин) та γ -піколін (4-метилпіридин).

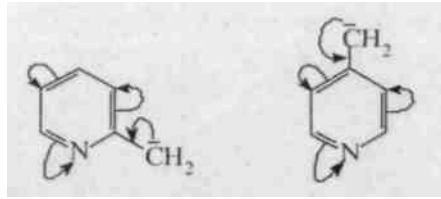


Піколіни є безбарвними рідинами (т. кип.: α -піколіну 129,5 °C; β -піколіну 144 °C; γ -піколіну 145,4°C), з неприємним піридиноподібним запахом, добре розчинні у воді та органічних розчинниках.

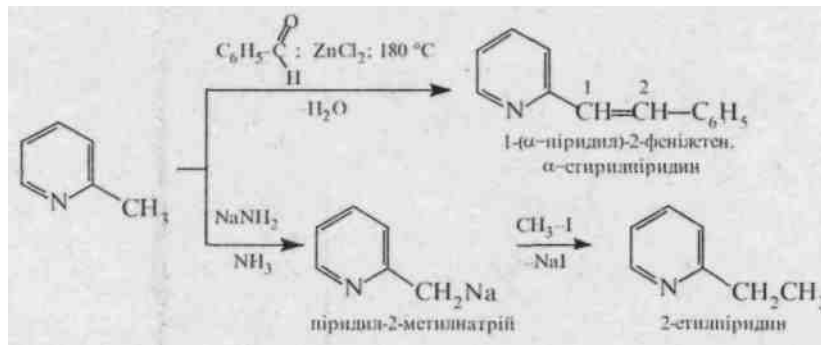
Хімічні властивості піколінів та піридину схожі. Як і піридин, метилпіридини утворюють солі з сильними кислотами і алкілгалогенідами, окиснюються пероксикислотами до N-оксидів, відновлюються воднем у присутності Pt або Pd з утворенням похідних піперидину. Під дією KMnO_4 , HNO_3 або кисню повітря в присутності V_2O_5 α -, β - та γ -піколіни окиснюються відповідно до піколінової, нікотинової та ізонікотинової кислот (див. с. 75).



Через електроноакцепторний вплив гетероатома в молекулах α - та γ -піколінів атоми водню метильних груп виявляють підвищену рухливість, тому що аніони, які утворюються в процесі депротонування, стабілізуються шляхом делокалізації негативного заряду по спряженій системі, котра включає гетероатом:

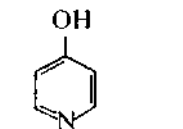
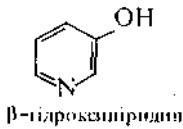
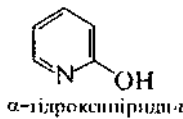


Тому α - та γ -піколіни, на відміну від β -піколіну, вступають у реакцію конденсації з альдегідами та кетонами, при дії амідю натрію (NaNH_2) або феніллітію ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$) утворюють металоорганічні сполуки, взаємодією котрих з алкілгалогенідами добувають гомологи піридину.



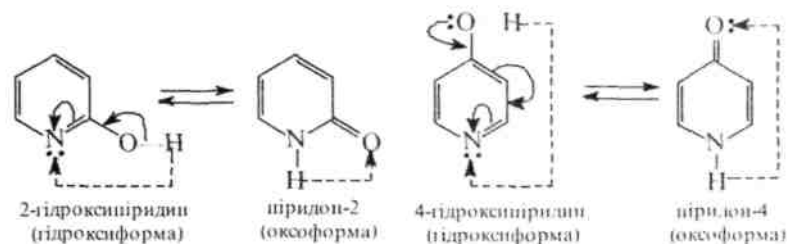
Піколіни використовують в органічному синтезі. α -Піколін застосовують у виробництві пестицидів, β - і γ -піколіни для добування нікотинової та ізонікогінової кислот відповідно (див. с. 75).

Гідроксіпіридини (оксіпіридини, піридиніоли). В залежності від положення гідроксигрупи в піридиновому циклі розрізняють: α -гідроксіпіридин (2-гідроксіпіридин, піридинол-2), β -гідроксіпіридин (3-гідроксіпіридин, піридинол-3), γ -гідроксіпіридин (4-гідроксіпіридин, піридинол-4).

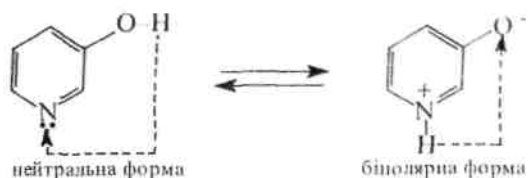


Гідроксіпіридини є безбарвними кристалічними речовинами (т. пл.: 2-гідроксіпіридину 107°C , 3-гідроксіпіридину 130°C , 4-гідроксіпіридину 151°C), легко розчинними в етанолі, ацетоні, помірно у воді, обмежено в діетиловому ефірі та бензолі.

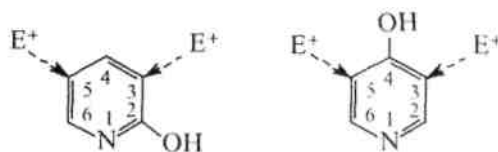
α - та γ -Гідроксіпіридини є таутомерними сполуками. Вони існують у двох таутомерних формах - γ -гідроксіпіридин та оксоформі. У водному розчині ці сполуки перебувають здебільшого в оксо- або так званій піридоновій формі, в неполярних розчинниках і в газовій фазі переважає гідроксиформа.



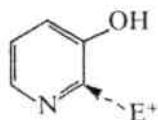
β -Гідроксипіридин у водному розчині існує в нейтральній та біполярній формах, які знаходяться у співвідношенні 1:1.



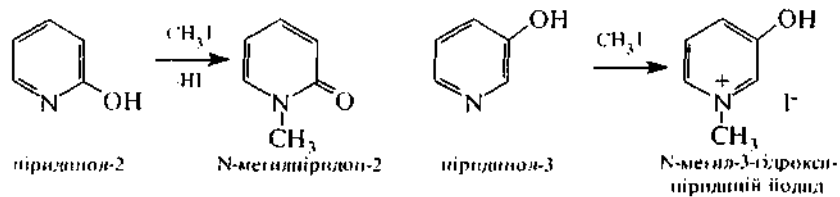
Гідроксипіридини є біфункціональними сполуками. По гетероатому вони виявляють властивості піридину, по гідроксигрупі властивості фенолу. Фенольний характер найбільш виявлений у 3-гідроксипіридину, гідроксильна група котрого не спряжена з гетероатомом. Так, усі гідроксипіридини утворюють з водним розчином FeCv типове для фенолів пурпурне забарвлення (у 2- та 4-гідроксипіридинів колір менш інтенсивний, ніж у 3-гідроксипіридину). Реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування, бромовання) у 2- та 4-гідроксипіридинах проходять у положеннях 3 та 5, які є β -положеннями піридинового циклу та *ortho*-, «*ortho*»-положеннями відносно гідроксигрупи.



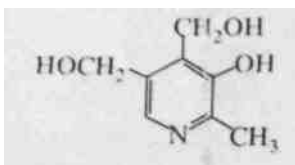
3-Гідроксипіридин вступає в аналогічні реакції Sj.; в положенні 2:



З алкілгалогенідами 2- та 4-гідроксипіридини утворюють N-алкілпіридини, а 3-гідроксипіридин дає солі N-алкілпіридинію:

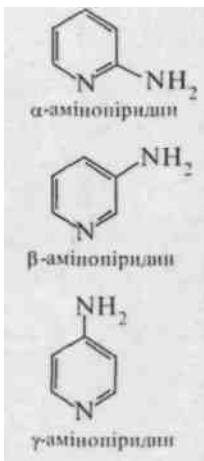


Багаті які похідні гідрокспіридинів застосовуються в медицині. Представником цієї групи сполук є піридоксин [3-гідрокси-4,5-ди(гідроксметил)-2-метилпіридин] (вітамін В₆).



Вітамін В₆ міститься в неочищених зернах злаків, у овочах, м'ясі, рибі, молоці, яєчному жовтку та ін. Він виконує важливу роль, в обміні речовин. В організмі піридоксин перетворюється на піридоксаль-5-фосфат, який з деякими білками утворює піридоксальні ферменти, що здійснюють декарбоксілювання та переамінування амінокислот. Застосовується піридоксин у вигляді солі з хлороводневою кислотою при В₆-гіповітамінозі, токсикозах, анеміях, лейкопеніях і захворюваннях нервової системи.

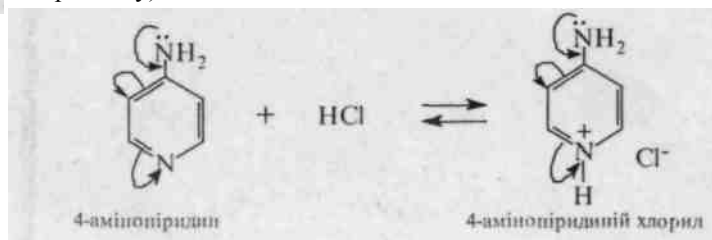
Амінопіридини. В залежності від положення аміногрупи в піридиновому циклі розрізняють:



α-амінопіридин (2-амінопіридин, піридинамін-2), β-амінопіридин (3-амінопіридин, піридинамін-3) та γ-амінопіридин (4-амінопіридин, піридинамін-4).

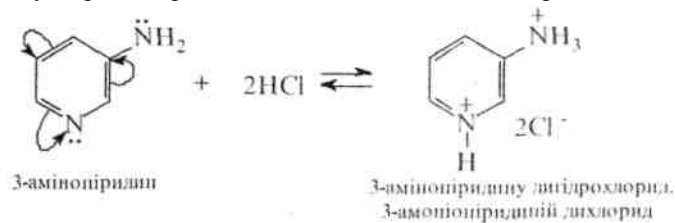
Амінопіридини безбарвні кристалічні речовини (т. пл.: α-амінопіридину 58 °С, β-амінопіридину 64 °С, γ-амінопіридину 159 °С), легко розчинні у воді, етанолі, діетиловому ефірі та інших органічних розчинниках.

Амінопіридини сильніші основи, ніж піридин і анілін. Вони містять у своєму складі два основні центри атому азоту піридинового циклу і атому азоту аміногрупи. Разом з тим α- та γ-амінопіридини утворюють солі тільки з одним еквівалентом мінеральної кислоти (по гетероатому).

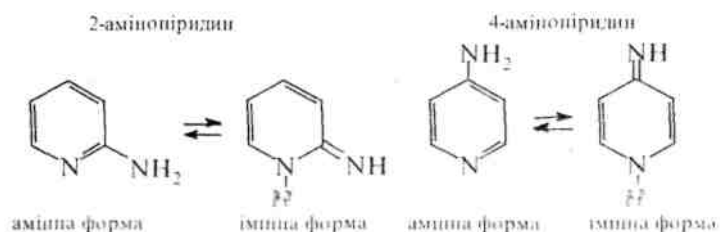


Це зумовлене тим, що в молекулах α - та γ -амінопіридинів аміногрупа перебуває у спряженні з гетероатомом і значною мірою втрачає основні властивості, беручи участь у делокалізації позитивного заряду катіона піридинію, що утворюється.

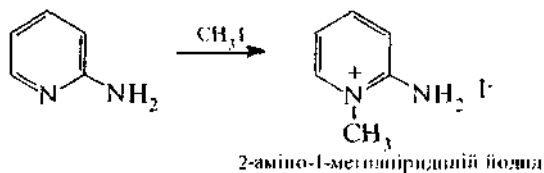
В молекулі β -амінопіридину аміногрупа не спряжена і гетероатомом, тому сольотворення проходить по двох основних центрах



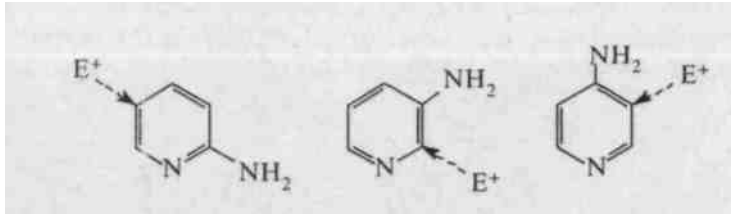
α -та- γ -Амінопіридини є таутомерними речовинами. Вони існують у двох таутомерних формах: аміній та іміній. Стійкішою є аміно-форма.



Реакційна здатність амінопіридинів залежить від положення аміногрупи в піридиновому кільці. 3-Амінопіридин виявляє властивості, характерні для ароматичних амінів. За участю аміногрупи він вступає в реакції алкілювання, ацилювання і діазотування. 2- та 4-Амінопіридини за звичайних умов солей діазонію не утворюють, з галогеналканами реагують по атому азоту піридинового циклу.



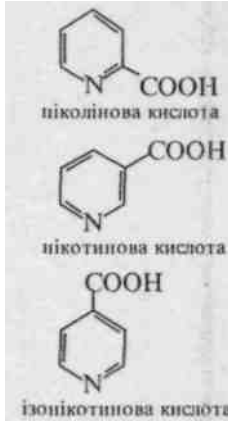
У піридиновому кільці амінопіридинів проходять реакції електрофільного заміщення - сульфування, галогенування та нітрування. α -Амінопіридин у реакціях S_N утворює продукти заміщення переважно у положенні 5. β -амінопіридин - у положенні 2. γ -амінопіридин у положенні 3.



Як бачимо, електрофільне заміщення проходить в *орти-* або *пара-* положеннях відносно аміногрупи.

Амінопірихшни застосовуються в синтезі лікарських засобів.

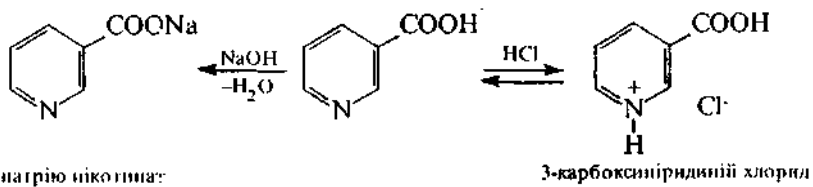
Піридинкарбонові кислоти. В залежності від положення карбоксильної



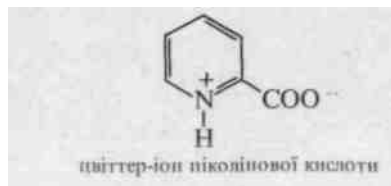
групи в піридиновому циклі розрізняють α -, β -та γ -піридинкарбонові кислоти. α -Піридинкарбонуву кислоту (2-піридинкарбонуву кислоту) частіше називають *піколіновою кислоту*, β -піридинкарбонуву (3-піридинкарбонуву) *нікотиновою*, γ -піридинкарбонуву (4-піридинкарбонуву) *ізонікотиновою*.

Піридинкарбонові кислоти являють собою безбарвні кристалічні речовини (т. пл.: піколінової кислоти 136-137 °С, нікотинової кислоти 236-237 °С, ізонікотинової кислоти 323-325 °С).

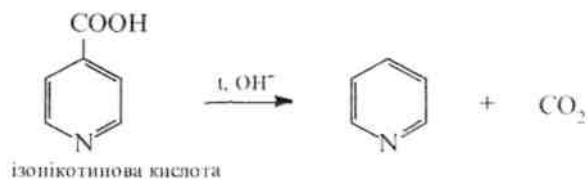
Піридинкарбонові кислоти є біфункціональними сполуками. По карбоксильній групі вони утворюють солі, галогенангідриди, складні ефіри, амідн, гідразиди та інші функціональні похідні. У піридиновому кільці відбуваються реакції, властиві піридину. Через наявність у структурі молекул кислотного і основного центрів, піридинкарбонуві кислоти є амфотерними речовинами.



У кристалічному стані та частково в розчинах вони існують у формі внутрішньої солі — цвіттер-іона.



При нагріванні піридинкарбонові кислоти декарбоксилуються. α -Кислоти відщеплюють CO_2 доволі легко, β - та γ -кислоти розкладаються на піридин і CO_2 при нагріванні з лугом.



Через електронноакцепторний вплив гетероатома піридинкарбонові кислоти є сильнішими кислотами, ніж бензойна кислота:

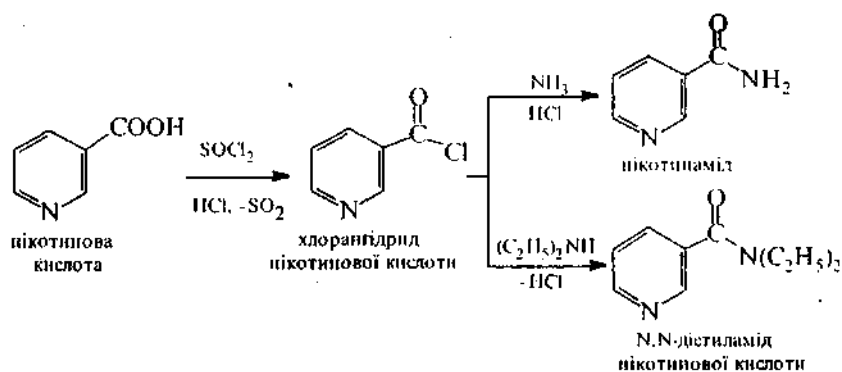
Кислота:	піколінова	нікотинова	ізонікотинова	бензойна
pK_a у воді:	1,50	2,07	1,80	4,17

В молекулах піколінової та ізонікотинової кислот карбоксильна група перебуває у спряженні з гетероатомом, і тому ці кислоти виявляють сильніші кислотні властивості, ніж нікотинова кислота.

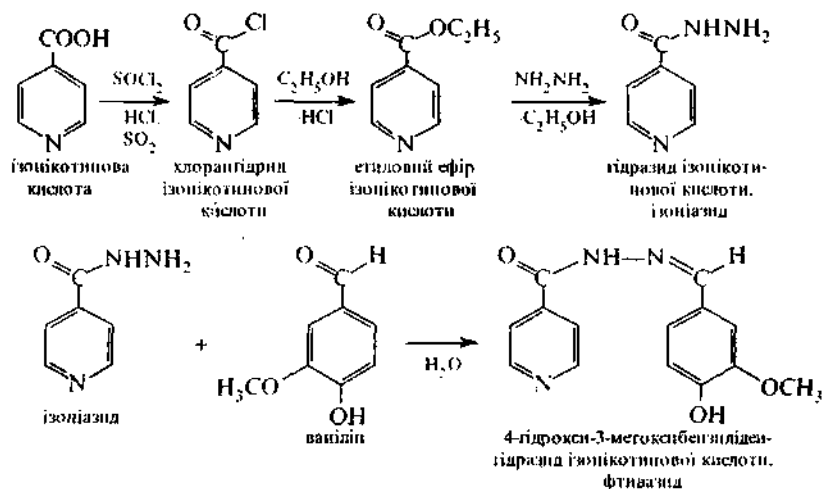
Піридинкарбонові кислоти широко застосовуються в синтезі лікарських засобів. Так, нікотинова кислота та її амід (нікотинамід) відомі в медичній практиці як дві форми вітаміну PP (кислота γ провітамін, а амід вітаміном PP). При нестачі вітаміну PP в організмі розвивається захворювання шкіри пелагра. Добова потреба людини в нікотиніній кислоті становить 20-30 мг і задовольняється здебільшого за рахунок харчових продуктів молока, риби, овочів, фруктів, гречаних круп та ін.

N,N-Діетиламід нікотиніної кислоти у вигляді 25%-ного водного розчину під назвою **кордіамін** застосовують як засіб, стимулюючий центральну нервову систему, збуджуючий дихальний та судиноруховий центри головного мозку.

Амід нікотиніної кислоти та N,N-діетиламід нікотиніної кислоти можна добути з нікотиніної кислоти:



На основі понідних ізонікотинової кислоти створені лікарські препарати ізоніазид і фтивазид, які застосовують при лікуванні туберкульозу. Ізоніазид і фтивазид синтезують за схемою:

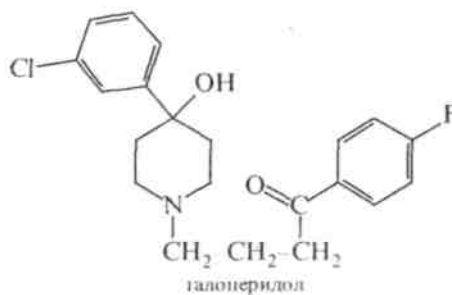
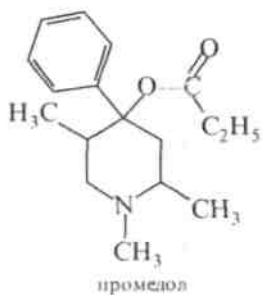


Піперидин (гексагідропіридин) це безбарвна рідина (т. кип. 106 °С) з різким аміачним запахом, змішується з водою та більшістю органічних розчинників.

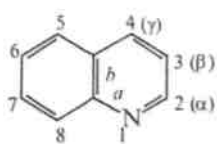


Піперидин виявляє хімічні властивості вторинних аліфатичних амінів утворює солі з кислотами, з HNO_2 дає N-нітрозопохідне, вступає в реакції алкілювання і ацилювання по атому азоту та ін. Як вторинний амін піперидин є значно сильнішою основою, ніж піридин (pK_{BH^+} піперидину у воді становить 11,22; pK_{BH^+} піридину 5,25).

Піперидиновий цикл є структурним фрагментом алкалоїдів лобеліну, анабазину, коніїну (див. розд. 4.4), входить до складу аналь-гезуючого лікарського засобу промедолу, нейролептичного препарату галоперидолу та ін.



3.6.2. Хінолін



Хінолін (бензо[Л]піридин) являється собою конденсованою гетероциклічною системою, що складається з піридинового та бензольного кілець.

Нумерацію атомів у молекулі хіноліну починають з гетероатома, атоми вуглецю в піридиновому циклі позначають літерами α , β та γ .

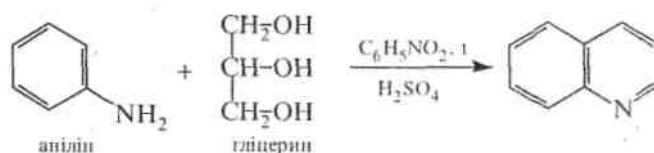
А. Способи добування

Хінолін вперше було виділено у 1834 р. німецьким хіміком-органіком Ф.Ф.Рунге з продуктів перегонки кам'яновугільної смоли. Кам'яновугільну смолу і тепер використовують для добування хіноліну та деяких його метилпохідних.

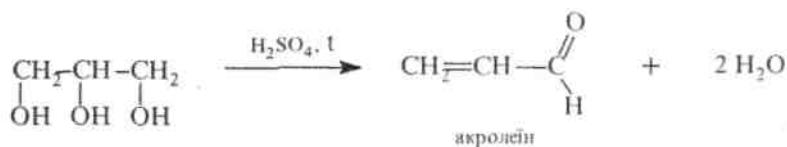
Зі способів синтезу хіноліну та його похідних найважливішими є синтез Скраупа та синтез Дебнера-Міллера.

Синтез Скраупа. Реакція ґрунтується на взаємодії аніліну та його замічених в бензольному ядрі похідних, що мають вільне *орто*-положення, з гліцерином, концентрованою сірчаною кислотою та окисником при нагріванні. Як окисник частіше використовують нітросполуку, котра відповідає вихідному аміну.

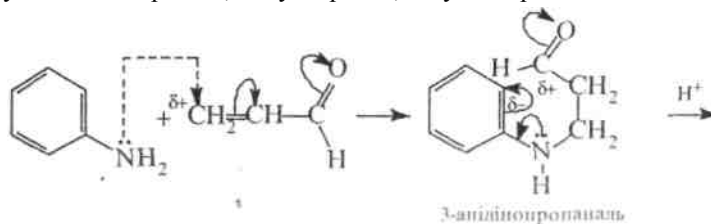
Для добування хіноліну за методом Скраупа нагрівають анілін з гліцерином і концентрованою H_2SO_4 у присутності окисника нітробензолу:

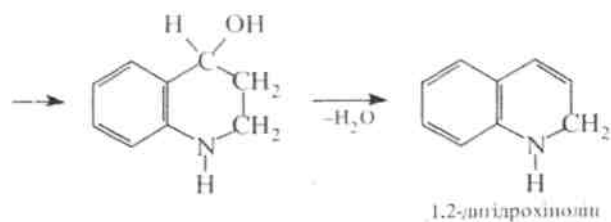


Механізм реакції включає три послідовні стадії. На першій стадії гліцерин під дією концентрованої сірчаної кислоти піддається дегідратації з утворенням акролеїну.



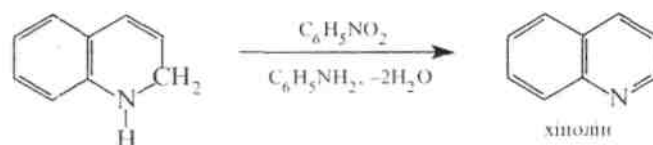
На другій стадії акролеїн, що утворився, вступає в реакцію з аніліном:





Спочатку відбувається нуклеофільне приєднання аніліну за місцем розриву активованого подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку молекули акролеїну. Далі 3-анілінопропаналь, який утворився, в кислому середовищі піддається циклізації, перетворюючись при цьому на 1,2-дигідрохінолін. Замикання циклу зумовлене електрофільною атакою карбонільною групою суміло-положення бензольного кільця.

На третій стадії реакції 1,2-дигідрохінолін окиснюється нітробензолом у хінолін.

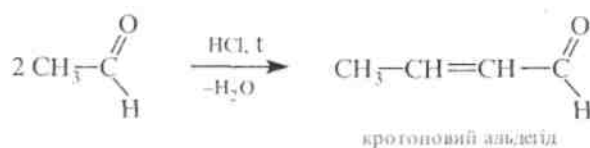


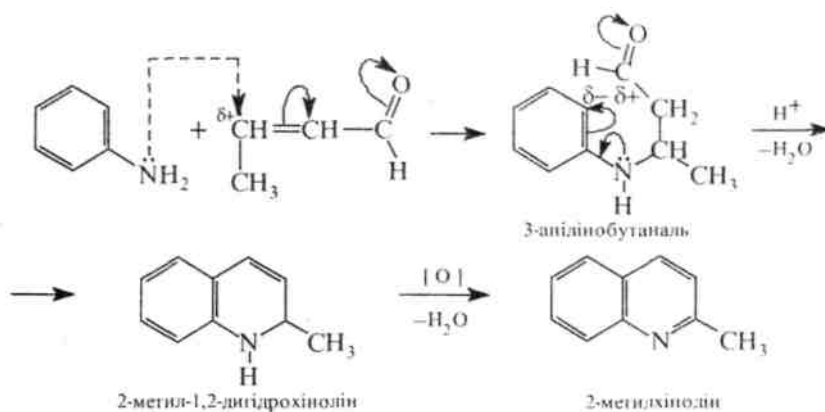
У процесі окиснення нітробензол кількісно відновлюється до аніліну, котрий знову вступає в реакцію за викладеним механізмом.

При використанні в синтезі Скраупа замість аніліну його заміщених в бензольному ядрі з вільним (і/або) положенням утворюються похідні хіноліну, що містять замісники в бензольному кільці. Реакція відкрита в 1880 р. австрійським хіміком-органіком З.Х.Скраупом.

Синтез Дебнера-Міллера. Цей спосіб є модифікацією синтезу Скраупа та використовується для добування похідних хіноліну з алкільними замісниками в піридиновому циклі.

Синтез Дебнера-Міллера полягає в нагріванні первинного ароматичного аміну з альдегідом (здатним до кротонової конденсації) в присутності хлориду цинку (II), хлороводневої або інших кислоти. Механізм цієї реакції подібний до механізму реакції Скраупа. На першій стадії проходить кротонова конденсація двох молекул альдегіду з утворенням α,β -ненасиченого альдегіду, котрий взаємодіє далі з ароматичним аміном, як і в синтезі Скраупа. Роль окисника виконують азометини $C_6H_5 N=CH R$, які утворюються в процесі реакції.





Реакцію було відкрито в 1881 р. О.Дебнером і В.Міллером. Б.

Фізичні властивості

Хінолін - безбарвна рідина (т. кип. 237 °С), добре змішується з водою, етанолом, діетиловим ефіром та іншими органічними розчинниками, переганяється з водяною парою.

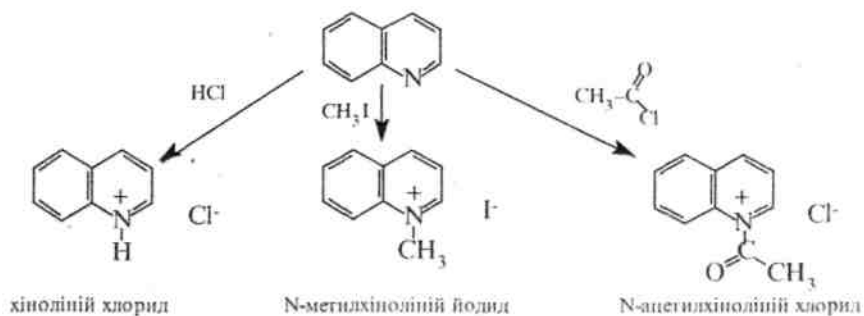
В. Хімічні властивості

Хінолін є ароматичною сполукою. Його молекула має плоску будову та містить замкнену спряжену π-електронну систему з 10π-електронів, яка задовольняє правилу Хюккеля.

За хімічними властивостями хінолін нагадує піридин. Йому характерні реакції за участю гетероатома, реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення атомів водню хінолінового ядра, а також реакції окиснення та відновлення.

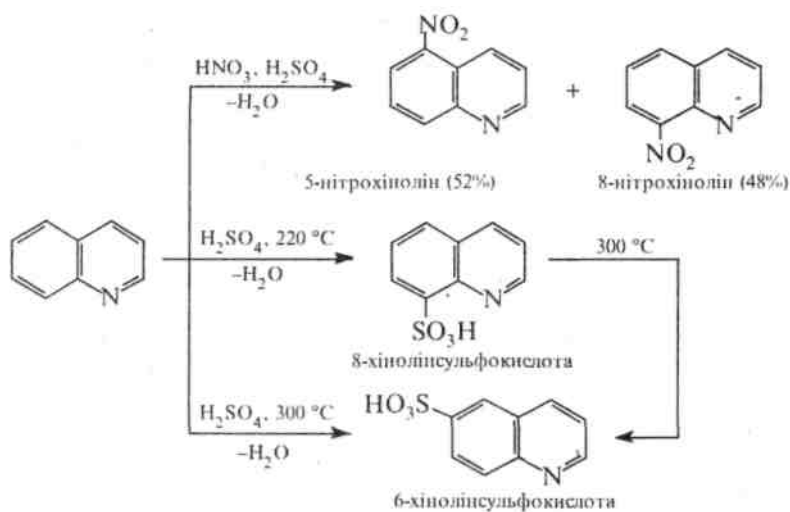
7. *Реакції по гетероатому.* Наявність у молекулі хіноліну атома азоту піридинового типу надає сполуці основних властивостей. Як основа хінолін дещо слабший від піридину ($pK_{ш}+$ хіноліну в H_2O становить 4,94; $pK_{ш}+$ піридину 5,25).

За участю гетероатома хінолін, аналогічно піридину, утворює солі з сильними кислотами, алкіл- і ацилгалогенідами:

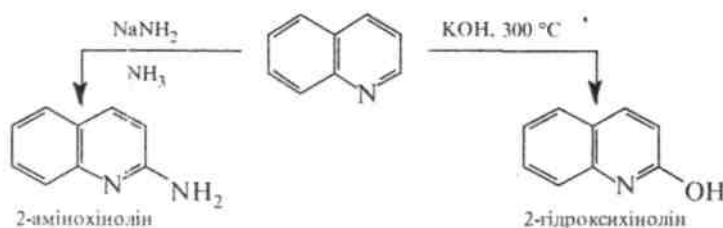


2. Реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення. Через електроноакцепторний вплив гетероатома в молекулі хіноліну електронна густина зменшена у порівнянні до його бензоаналогу нафталіну та розподілена нерівномірно: в піридиновому кільці вона нижче, ніж у бензольному. Тому при дії електрофільними реагентами заміщення переважно іде по бензольному кільцю, а нуклеофільними по піридиновому.

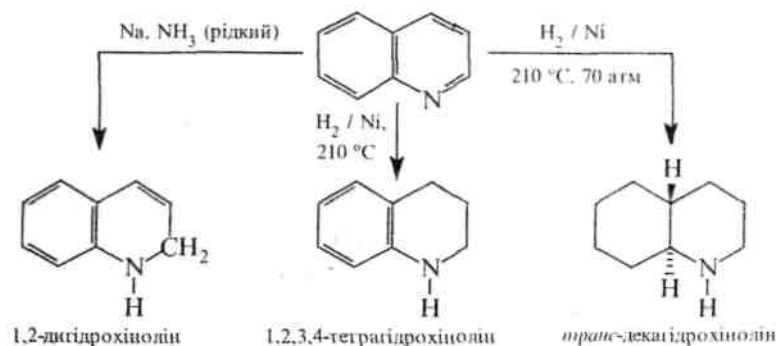
Реакції електрофільного заміщення в молекулі хіноліну проходять здебільшого в положеннях 5 і 8. Так, при нітруванні нітруючою сумішшю утворюється суміш 5- і 8-нітрохінолінів, сульфування концентрованою сірчаною кислотою при 220 °С приводить до утворення 8-хінолінсульфокислоти, а при 300 °С термодинамічно вигіднішої 6-хінолінсульфокислоти (за цих умов 5- і 8-ізмери перегруповуються в 6-ізомер).



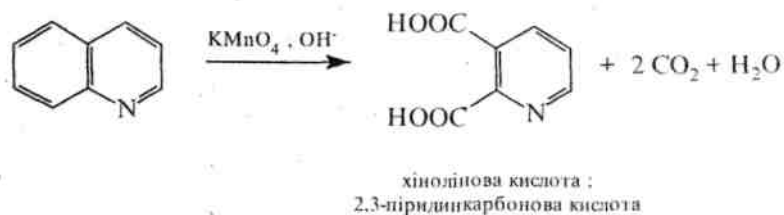
В реакції нуклеофільного заміщення хінолін вступає легше, ніж піридин. При цьому, як і в кільці піридину, нуклеофільній атаці піддається переважно положення 2. Так, при дії на хінолін амідом натрію в середовищі рідкого аміаку утворюється 2-амінохінолін, з гідроксидом калію при 280-300 °С хінолін утворює 2-гідроксихінолін:



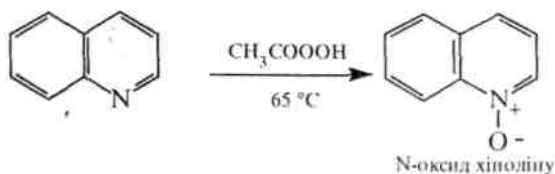
3. Реакції відновлення і окисення. Відновлення хіноліну проходить передусім у піридиновому ядрі. При дії більшості відновників з високим виходом утворюється 1,2-дигідрохінолін, у присутності нікелю Ренея хінолін відновлюється воднем до 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну. Каталітичне гідрування за жорстких умов торкається також бензольного кільця.



Окиснення хіноліну та його гомологів з замісниками в бензольному ядрі дією перманганатом калію в лужному середовищі супроводжується розщепленням бензольного кільця та приводить до утворення 2,3-піридиндикарбонової кислоти (хінолінова кислота).



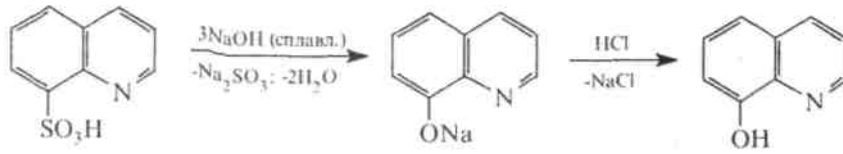
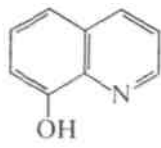
Аналогічно піридину, в присутності пероксикислот хінолін окиснюється по гетероатому з утворенням N-оксиду:



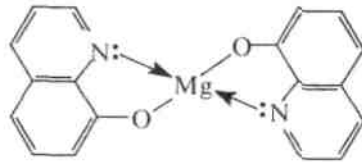
Г. Найважливіші похідні хіноліну

Хінолінове ядро є структурним фрагментом молекул деяких алкалоїдів (див. розд. 4.5) та лікарських засобів.

8-гідроксихінолін. Це безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 75-76 °С) з характерним запахом, малорозчинна у воді, розчинна у хлороформі, діетиловому ефірі та бензолі. 8-гідроксихінолін добувають нагріванням *орто*-амінофенолу з гліцерином і сірчаною кислотою в присутності *орто*-нітрофенолу (синтез Скраупа) або сплавленням 8-хінолінсульфокислоти з лагами.

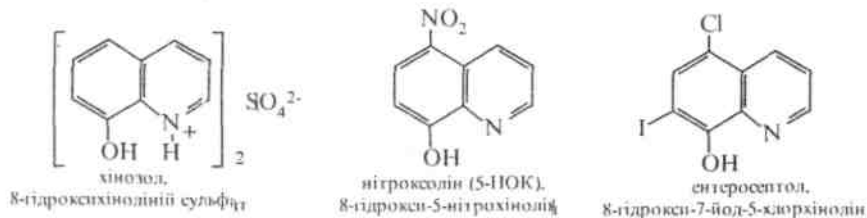


8-гідроксихінолін утворює малорозчинні у воді комплекси з іонами багатьох металів (Mg^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} - Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} та ін.)



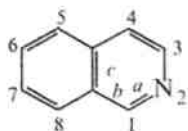
На цій властивості ґрунтується застосування 8-гідроксихіноліну як аналітичного реагенту.

Ряд похідних 8-гідроксихіноліну використовуються в медичній практиці як протимікробні засоби. До них відносяться такі лікарські препарати, як нітросолін, нітроксолін (5-НОК) і ентросептол:



Вважають, що їх бактерицидна дія викликана зв'язуванням іонів Co^{2+} , необхідних для життєдіяльності мікроорганізмів.

3.6.3. Ізохінолін



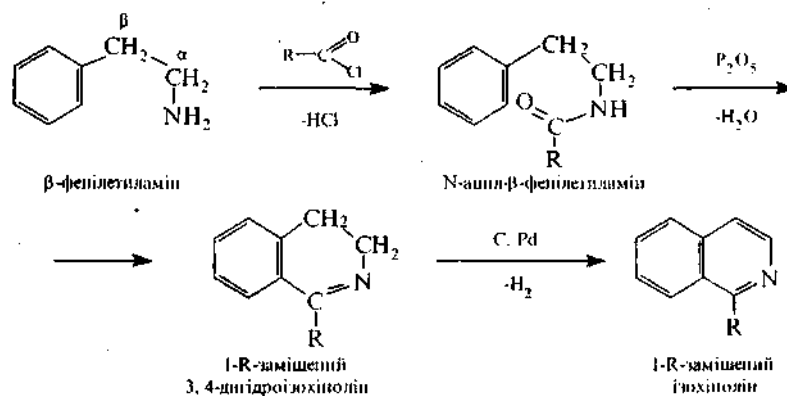
Ізохінолін (бензо[с]нірндин) є ізомером хіноліну. Молекула ізохіноліну, як і хіноліну, складається з конденсованих піридинового та бендоп'яного циклів, але, на відміну від хіноліну, цикли з'єднані вздовж зв'язку С-С піридинового кільця.

Нумерацію атомів ізохінолінового ядра проводять згідно з правилами ІЮПАК наведеним способом.

А. Способи добування

Ізохінолін міститься в хіноліновій фракції кам'яновугільної смоли (близько 1%), з якої його здобувають у вигляді солі (гідросульфату).

Одним з поширених способів синтезу ізохіноліну та його похідних є реакція Бішлера-Напіральського (1893 р.), котра ґрунтується на Циклізації N-ацильних похідних β-фенілетиламінів у 3,4-дигідроізо-хіноліни та дальшому перетворенні останніх на ізохіноліни шляхом каталітичного дегідрування над паладієм на вугіллі. Циклізацію N-ацильних похідних здійснюють частіше в присутності P₂O₅ або POCl₃ в ксилолі.

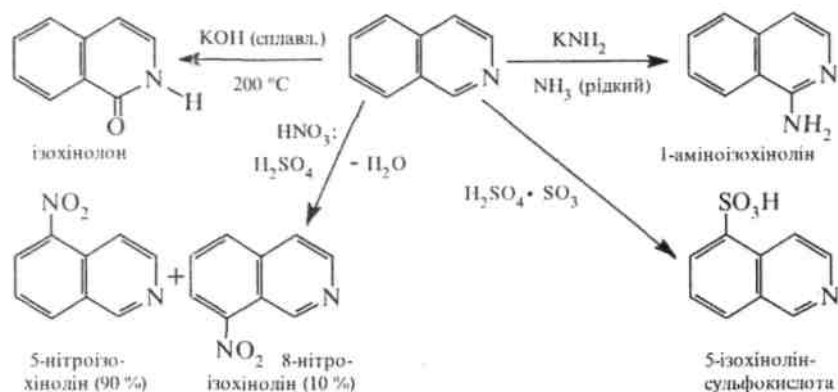


Б. Фізичні властивості Ізохінолін безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 24,6 °С), розчинна у воді, етанолі, діетиловому ефірі, хлороформі та бензолі.

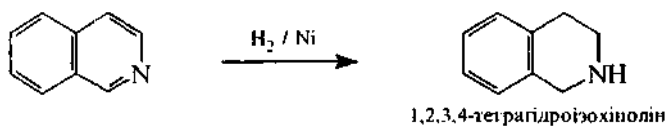
В. Хімічні властивості

За хімічними властивостями ізохінолін мало чим відрізняється від хіноліну. За рахунок гетероатома він виявляє основні властивості та легко утворює солі з кислотами, алкіл- і ацилгалогенідами. Як основа ізохінолін трохи сильніше хіноліну (рК_{ши}⁺ ізохіноліну 5,14; рК_{ши}⁺ хіноліну 4,94).

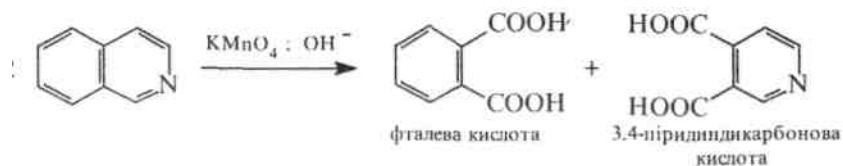
Реакції електрофільного заміщення, як і в ядрі хіноліну, проходять здебільшого в положеннях 5 і 8. Нуклеофільне заміщення в ізохіноліновому циклі відбувається переважно у положенні 1.



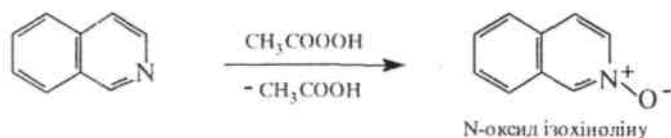
При відновленні ізохіноліну, як і у молекулі хіноліну, в першу чергу гідується піридинове ядро. Так, при дії натрієм в етанолі або воднем над нікелевим каталізатором ізохінолін відновлюється до 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну.



За жорсткіших умов гідруванню піддається і бензольне кільце. При окисненні ізохіноліну лужним розчином KMnO_4 утворюється суміш фталев*воГ та 3,4-піридиндикарбонової кислоти:

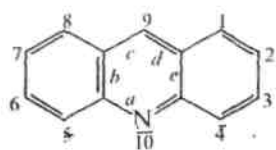


Під дією органічних пероксикислот ізохінолін окиснюється по гетероатому, утворюючи N-оксид.



Ядро ізохіноліну є структурним фрагментом молекул алкалоїдів ізохінолінового ряду — папаверину, морфіну, кодеїну та ін. (див. розд. 4.6).

3.6.4. Лкридин



Лкридин (*хінбешо*[*b,e*]пiрид.ин) є конденсованою системою, яка вміщує* два бензольні і одне піридинове кільце. Нумерують атоми акридинового мдР:і мк показано на структурній формулі. Найбільший номер дістає гетероатом.

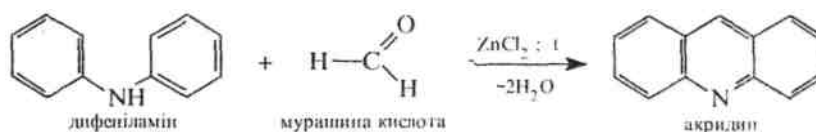
Лкридин відкрили в 1870 р.

німецькі хімікн-органіки К.Гребе та Г.Аро, котрі першими виділили його з кам'яновугільної смоли.

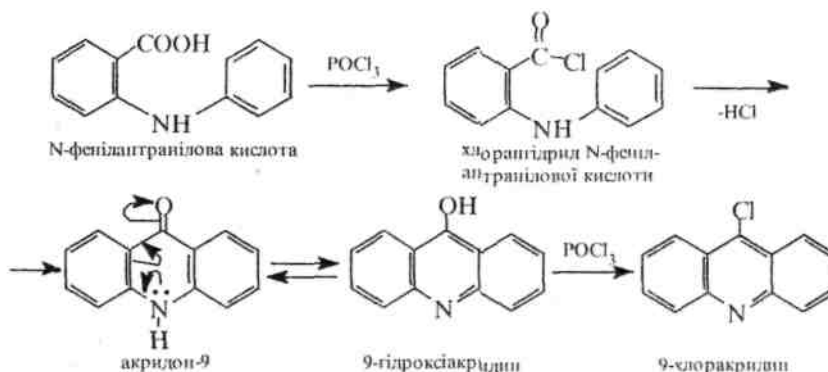
А. Способи добування

Незважаючи на те, що він міститься в кам'яновугільній смолі, частіше акридин і його похідні добувають синтетично.

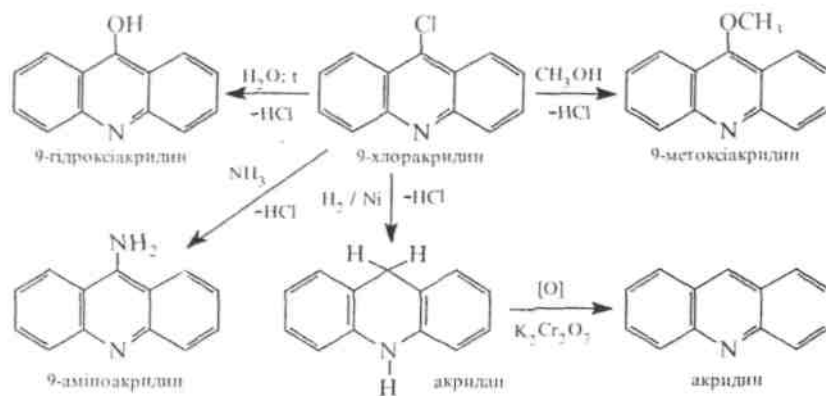
Δ Конденсація дифеніламіну з карбоновими кислотами (Бертсен, 1884 р.). При нагріванні дифеніламіну з мурашиною кислотою в присутності хлориду цинку утворюється акридин, конденсація з іншими карбоновими кислотами має 9-*R*-заміщу ахрдидияи.



2. Циклізація *N*-фенілантранілової кислоти. В 1933 р. вітчизняні вчені О.Ю.Магідсон і А.М.Григоровський запропонували спосіб добування акридину та його похідних, оснований на циклізації *N*-фенілантранілової кислоти за допомогою трихлороксиду фосфору (POCl₃). Реакція проходить через стадію утворення хлорангідриду *N*-фенілантранілової кислоти та 9-гідроксіакридину. Кінцевим продуктом є 9-хлоракридин.



В молекулі 9-хлоракридину атом хлору виявляє значну рухливість і може бути легко заміщений на атом водню, алкокси-, аміно- або гідроксигрупу.



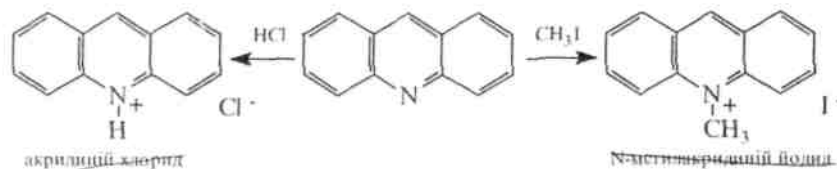
Для добування річних похідних акридину з замісниками в бензольних ядрах циклізації піддають відповідні заміщені N-фенілантранілові кислоти.

Б. Фізичні властивості

Акридин світло-жовта кристалічна речовина (т. пл. 111 °С) з характерним запахом, легко возганяється, викликає подразнення шкіри та дихальних шляхів, звідки й походить його назва (лат. *acris* -«їдкий»). Він добре розчинний в етанолі, діетиловому ефірі та бензолі, малорозчинний у воді. Розбавлені розчини мають синю флуоресценцію.

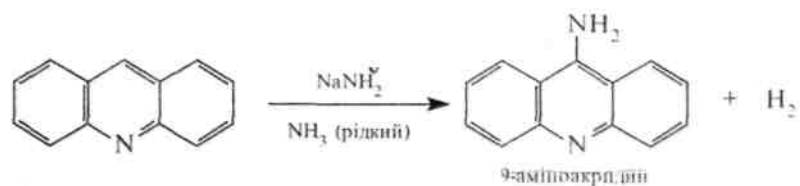
В. Хімічні властивості

Акридин є ароматичною сполукою. За участю неподіленої пари електронів атома азоту він виявляє слабкі основні властивості та утворює солі з сильними кислотами і алкілгалогенідами:

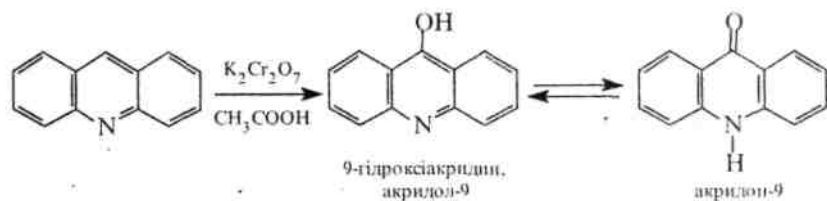


В реакції електрофільного заміщення акридин вступає насилу і неоднозначно. Так, при нітруванні утворюється суміш ізомерних нітроакридинів зі вмістом переважно 2-нітроакридину.

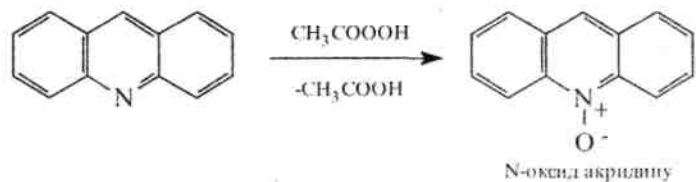
Реакції нуклеофільного заміщення для акридину ідуть доволі легко за положенням 9. Наприклад, при дії на акридин амідом натрію утворюється 9-ашноакридин.



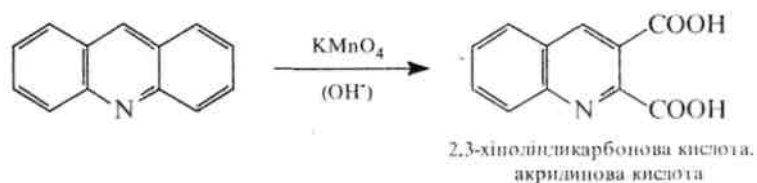
Акридинове ядро вельми стійке до окиснення. Під дією дихромату калію в оцтовокислому середовищі акридин окиснюється в акридон-9, який є таутомерною сполукою та існує у двох формах гідрокси- та оксоформі.



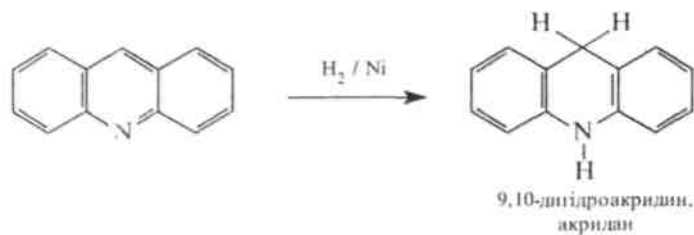
У присутності органічних пероксикислот акридин окиснюється по гетероатому з утворенням N-оксиду.



При окисненні за жорстких умов (KMnO_4 в лужному середовищі) відбувається часткове руйнування акридинового ядра, а продуктом окислення є 2,3-хіноліндикарбонова кислота (акридинова кислота):

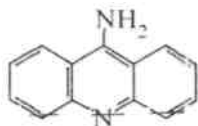


Відновлення акридину відбувається аналогічно антрацену, тобто за положеннями 9 і 10. Так, під дією натрію в спиртовому розчині або при каталітичному гідруванні акридин перетворюється на 9,10-дигідроакридин (акридам).

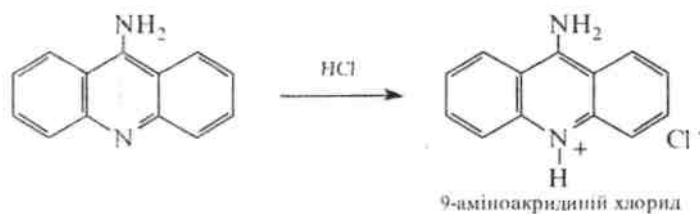


Г. Найважливіші похідні акридину

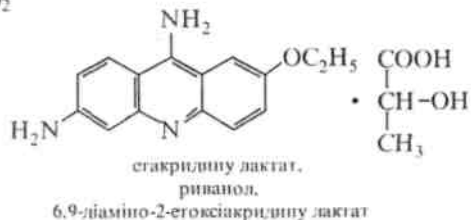
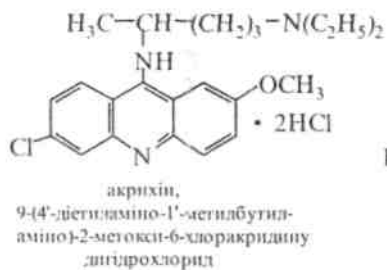
9-Аміноакридин жовта кристалічна речовина (т. пл. 236-237 °С), розчинна в етанолі та ацетоні.



9-Аміноакридин сильніша основа, ніж акридин. Він містить у своєму складі два основні центри атома азоту піридинового типу і атом азоту аміногрупи. Проте, внаслідок спряження аміногрупи з гетероатомом, 9-аміноакридин, аналогічно γ -амінопіридину, утворює сіль тільки по кільцевому азоту.



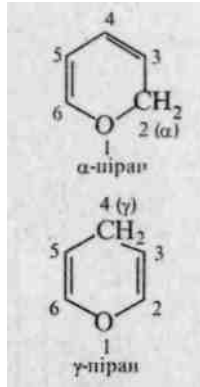
Деякі похідні 9-аміноакридину застосовуються як лікарські препарати, наприклад, акрихін і етакридину лактат (риванол).



Акрихін виявляє протималярійну, а етакридину лактат антисептичну дію.

3.7. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ І АТОМ КИСНЮ

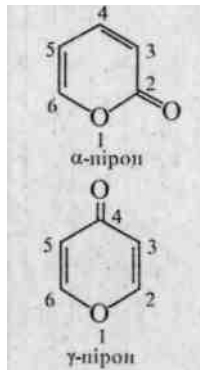
3.7.1. α -Піран і γ -піран



α -Піран (2Н-піран) і γ -піран (4Н-піран) являють собою шестичленні гетероциклічні сполуки, що містять як гетероатом один атом кисню.

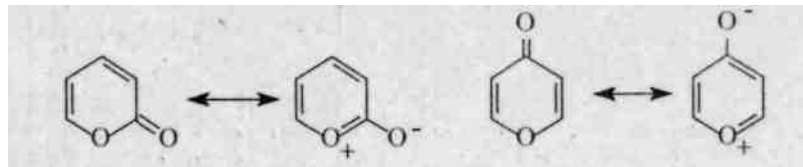
Ці гетероцикли є структурними ізомерами та відрізняються один від одного розміщенням метиленової групи відносно гетероатома. В молекулі α -пірану метиленова група знаходиться в α -положенні, а в γ -пірані в γ -положенні.

В α - та γ -піранах відсутня замкнена спряжена система, через що ці речовини не мають ароматичності та характеризуються низькою стабільністю. α -Піран у вільному стані не добутий. γ -Піран виділений у вигляді індивідуальної речовини, але є дуже нестійкою сполукою, що легко розкладається на повітрі. Поряд з цим оксопірані піранів α -пірон (2Н-пірон) і γ -пірон (4Н-пірон) являють собою досить стійкі речовини.



α -Пірон безбарвна рідина (т. кип. 206-209 $^{\circ}\text{C}$) з запахом свіжого сіна, γ -пірон безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 33 $^{\circ}\text{C}$).

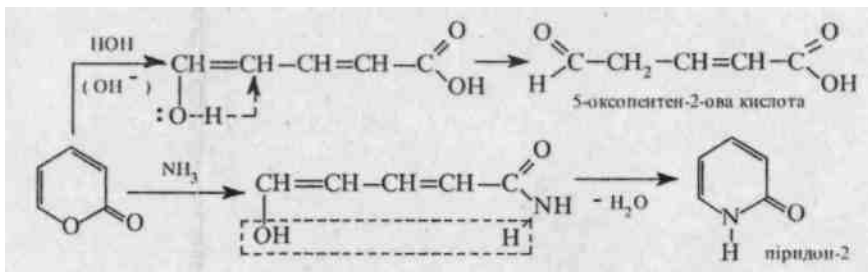
α - та γ -Пірони мають у своєму складі шестичленний гетероцикл, який містить атом кисню і 5 атомів вуглецю, що перебувають у sp^2 -гібридизації. Не-поділена пара електронів гетероатома знаходиться у спряженні з π -електронами двох подвійних зв'язків циклу та карбонільною групою. Делокалізацію електронної густини можна подати у вигляді двох крайніх резонансних структур, одна з яких являє собою спряжений дієн, а друга ароматичну систему, подібну піридину.



Тому α - та γ -пірони здатні вступати і в реакції, характерні спряженим дієнам, і в реакції, притаманні ароматам. α -Пірон вступає переважно в реакції першого типу, тобто цей гетероцикл слід розглядати радше як неіасичепин лактон.

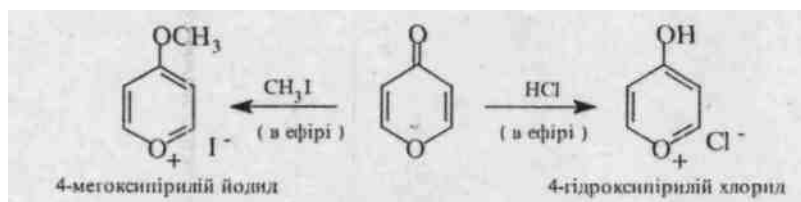
По лактонному угрупованню $(\text{O}-\text{C}=\text{O})$ α -пірон вступає в реакції

нуклеофільного приєднання, що супроводжуються розкриттям циклу. Так, у присутності лугів α -пірон легко гідролізується, під дією аміаку розкриття циклу супроводжується рециклізацією з утворенням піри-дону-2.



Ненасичений характер α -піронового циклу підтверджується його здатністю до каталітичного гідування та до вступу в реакцію з малеїновим ангідридом за Дільсом-Альдером як 1,3-дієну.

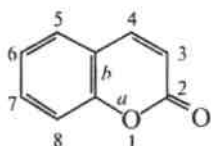
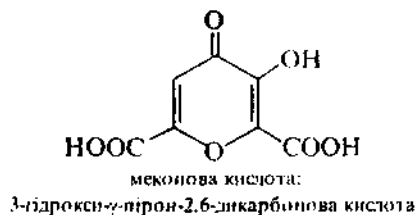
γ -Пірон, внаслідок спряження неподіленої пари електронів гетероатома з карбонільною групою, не утворює характерних для кетонів похідних по карбонільній групі (оксимів, гідразонів, основ Шиффа) та насилу вступає в реакції приєднання за місцем розриву подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. При взаємодії з мінеральними кислотами (HCl, HClO₄) або алкілгалогенідами γ -пірон утворює солі пірилію:



Пірилієвий катіон у солях пірилію містить замкнену π -систему з шести електронів і, таким чином, подібно бензолу або піридину має ароматичний характер.

Реакції γ -пірону з нуклеофільними реагентами, аналогічно α -пірону, як правило, супроводжуються розкриттям циклу за місцем розриву зв'язку O-C. В присутності аміаку γ -пірон перетворюється на γ -піридон.

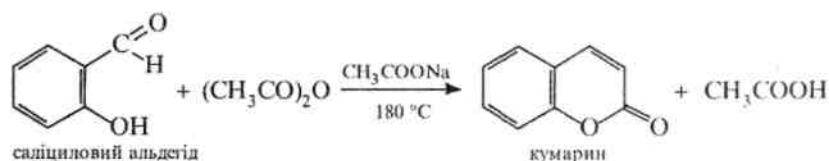
Деякі похідні γ -пірону є природними речовинами. До них відносяться **хелідонова** та **меконова кислоти**. Хелідонова кислота міститься в траві чистотілу (*Chelidonium majus*), меконову кислоту виділено з маку снотворного (*Papaver somniferum*).



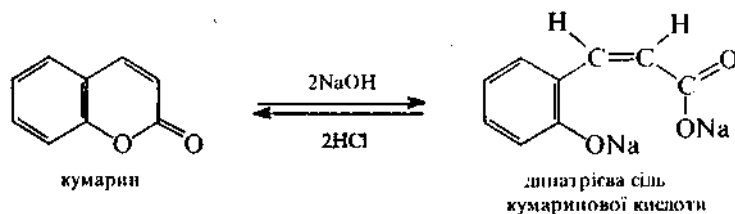
3.7.2. Кумарин

Кумарин (бензо[*h*]пірон-2) являє собою конденсовану гетероциклічну систему, що складається з бензольного та α-піронового циклів. За будовою кумарин є лактоном г/г(γ-гідроксикоричної кислоти (кумаринової кислоти)). Він зустрічається багато в яких рослинах. Маючи запах свіжоскошеного сіна, кумарин надає аромат буркуну, маренці та іншим рослинам.

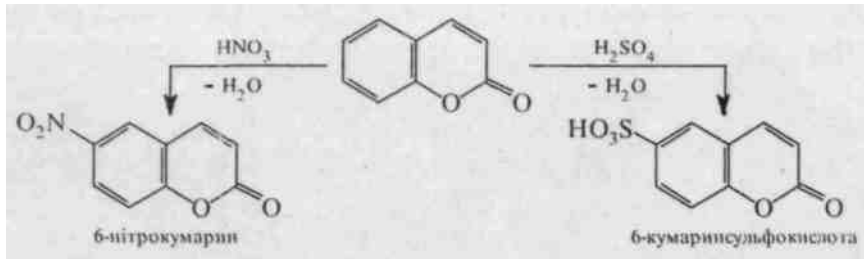
Синтетично кумарин добувають за реакцією Перкіна конденсацією саліцилового альдегіду з оцтовим ангідридом у присутності ацетату натрію:



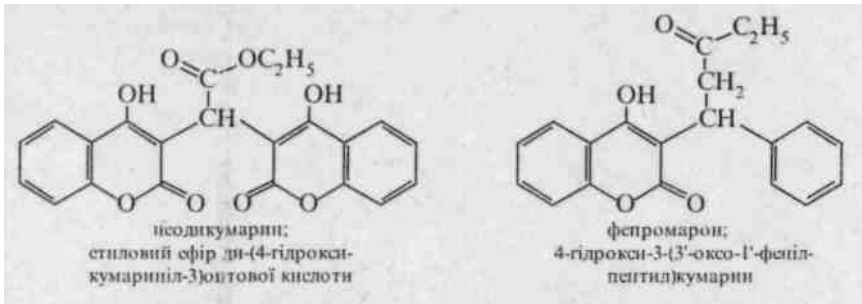
Хімічні властивості кумарину зумовлені наявністю в його структурі лактонного та бензольного кілець. Реакції з нуклеофільними реагентами проходять по лактонному кільцю та, як правило, супроводжуються розкриттям циклу. Так, при нагріванні кумарину з водним розчином NaOH утворюється сіль 0/7шо-гідроксикоричної кислоти. Після підкислення розчину відбувається швидка рециклізація в кумарин.



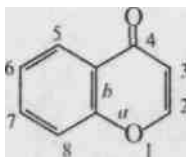
По бензольному кільцю кумарин вступає в реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування). Електрофільній атаці насамперед піддається положення, 6.



Похідні кумарину містяться багато в яких рослинах і виявляють високу фармакологічну активність. Деякі сполуки з групи 4-гідроксикумаринів справляють значну антикоагулюючу дію, тобто зменшують здатність крові зсідатися. На їх основі створені антикоагулянтні лікарські препарати неодикумарин, фепрочарон, синкумар та інші, які застосовують для профілактики та лікування тромбозів.



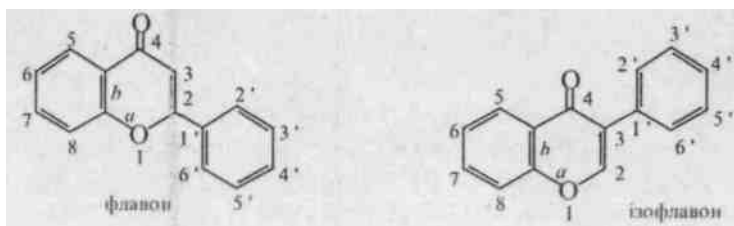
3.7.3. Хромон



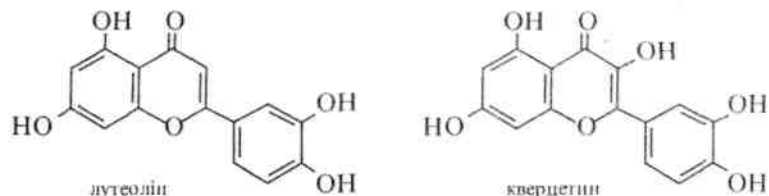
Хромон (бензо[*b*]пірон-4) являє собою конденсовану гетероциклічну систему, що складається з бензольного та γ -піронового циклів.

Хромон і його похідні широко розповсюджені в рослинному світі.

За хімічними властивостями хромон нагадує γ -пірон. Подібно γ -пірону, при обробці сухим HCl в ефірі хромон утворює сіль бензопірилію, під дією водних розчинів лугів відбувається розкриття γ -піронового кільця за місцем розриву зв'язку C³-C². Найважливішими похідними хромону є флавіон (2-фенілхромон) та ізофлавіон (3-фенілхромон):



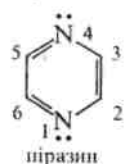
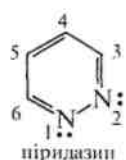
Похідні флавону та ізофлавону відносяться до численної групи природних сполук, які називають флавоноїдами. В рослинах дуже поширені гідроксипохідні флавону флавоноли. Природні флавоноли завжди містять гідроксигрупи в положеннях 5 і 7, іноді в положенні 3 і, як правило, в положеннях 3' та 4'. Вони забарвлені на жовтий колір і є барвними пігментами жовтих квітів. Представниками флавонолів є лутеолін і кверцетин:



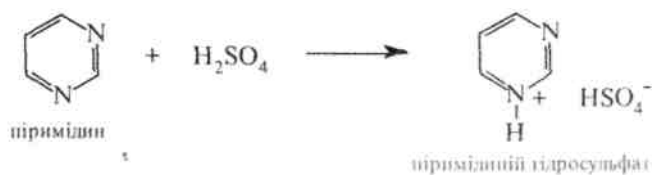
В рослинах вони містяться у вигляді глікозидів. Глікозид кверцетину з дисахаридом, побудованим з D-глюкози та L-раміози, називають рутином. В медичній практиці рутин застосовують як засіб, який виявляє Р-вітамінну активність.

3.8. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕГОЦИКЛИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

3.8.1. Діазини



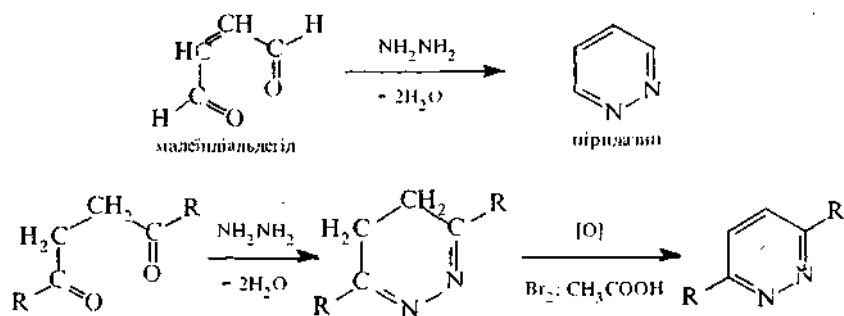
Діазинами називають шестичленні гетероцикли, що містять як гетероатоми два атоми азоту. Існує три ізомерні діазини піридазин (1,2-діазин), піримідин (1,3-діазин) і піразин (1,4-діазин). За будовою та властивостями ці сполуки багато в чому нагадують піридин. Подібно піридину, молекули піридазину, піримідину та піразину мають у своєму складі замкнену спряжену систему з шести π -електронів та мають ароматичний характер. Неподілені пари електронів атомів азоту не беруть участі у спряженні та надають діазинам основних властивостей. Через дезактивууючий вплив атомів азоту один на одного піридазин, піримідин і піразин є слабшими основами, ніж піридин (pK_{a1}^+ піридазину у воді 2,33; піримідину 1,3; піразину 0,6; піридину 5,25). Тому діазини, незважаючи на наявність двох основних центрів, утворюють солі тільки з одним еквівалентом мінеральної кислоти.



Наявність в структурі молекул піридазину, піримідину і піразину двох атомів азоту піридинового типу приводить до значного зменшення електронної густини на атомах вуглецю діазинового циклу. Тому діазини мають дуже малу реакційну здатність в реакціях S_{N}^2 , навпаки, високу активність в реакціях S_{N}^1 . Реакції електрофільного заміщення можливі тільки тоді, як діазиновий цикл активовано електроннодонорними групами, наприклад, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ та ін.

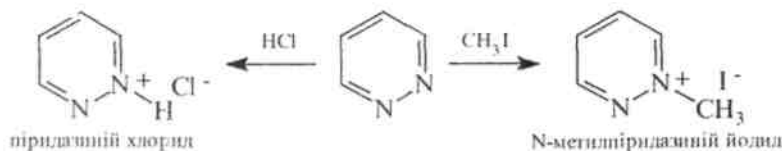


А. Піридазин (1,2-діазин) Піридазин — безбарвна рідина (т. кип. 207°C) зі слабким запахом, розчинна у воді, етанолі, бензолі, діетиловому ефірі, не розчинна в петролейному ефірі. Піридазин і його похідні добувають конденсацією гідразину з насиченими або ненасиченими 1,4-дикарбонільними сполуками.



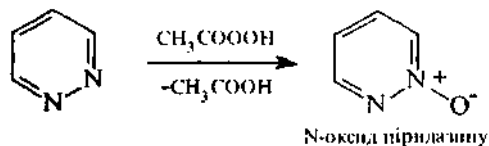
Перевага синтезів з ненасиченими 1,4-дикарбонільними сполуками полягає в тому, що продукт, який утворюється, не потребує дальшого окиснення

Піридазин є sp^2 -гібридизованою основою. З кислотами (хлороводневою, пікриною) і алкілгалогенідами він утворює солі за участю одного атома азоту.

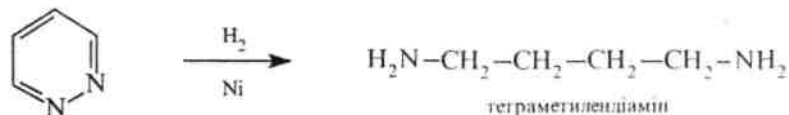


В реакції електрофільного заміщення піридазин вступає насилу. Здійснити реакції нітрування, сульфування, галогенування практично не вдається.

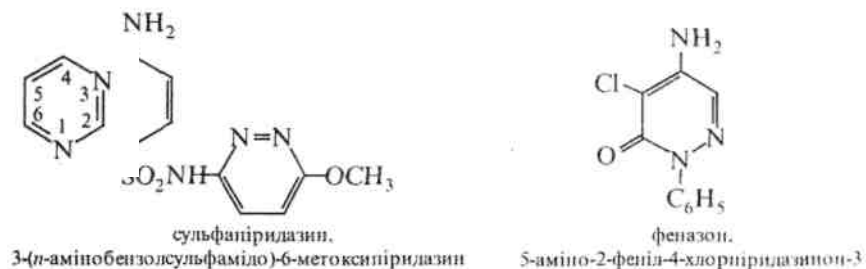
Під дією пероксикислот піридазин окиснюється, утворюючи N-оксид:



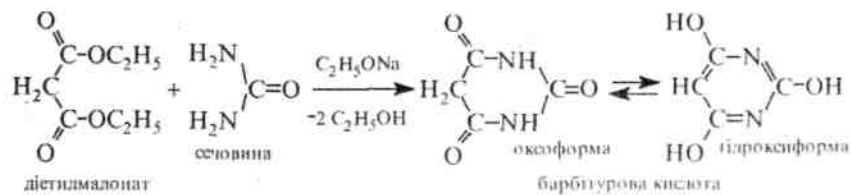
При відновленні піридазину натрієм у спиртовому розчині або каталітичному гідруванні розкривається цикл і утворюється тетраметилендіамін:



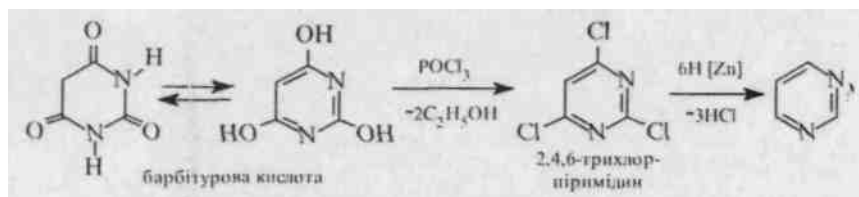
Похідні піридазину застосовують як лікарські препарати та гербіциди. Так, піридазиновий цикл містить молекула лікарського препарату сульфапіридазину, що виявляє антибактеріальну активність, і молекула гербіциду феназону, використовуюваного для знищення бур'янів на полях цукрових буряків.



Б. Піримідин (1,3-діазин) *Способи добування.* Піримідин і його похідні найчастіше добувають конденсацією сечовини або тіосечовини з 1,3-дикарбонільними сполуками. Так, при взаємодії сечовини з малоновим ефіром у присутності етоксиду натрію утворюється похідне шримідину барбітурова кислота, котра існує в оксо- та гідроксиформі:



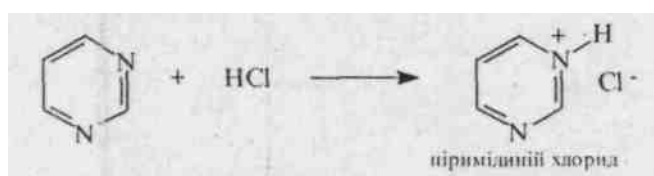
Для добування піримідину барбітурову кислоту дією хлороксиду або пентаоксиду фосфору перетворюють на 2,4,6-трихлорпіримідин (в реакцію вступає гідроксформа), котрий потім відновлюють:



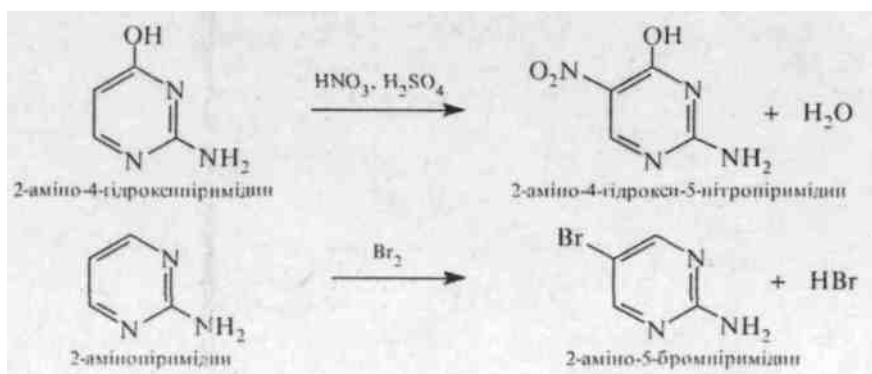
Фізичні властивості. Піримідин безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 22.5 °С), легко розчинна у воді, етанолі, діетиловому ефірі.

Хімічні властивості. За хімічними властивостями піримідин схожий на піридин, але, як і інші діазини, характеризується нижчою реакційною здатністю.

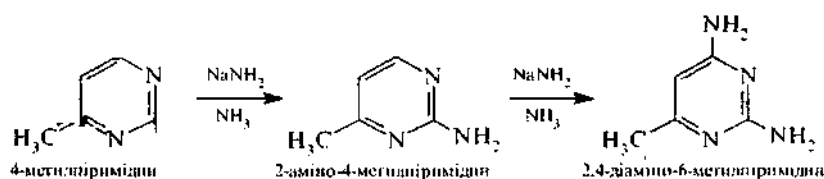
Незважаючи на наявність у молекулі піримідину двох основних центрів, у реакціях з мінеральними кислотами він утворює солі за участю одного атома азоту:



Через електронакцепторний вплив двох атомів азоту піримідин практично не вступає в реакції електрофільного заміщення. Але якщо піримідиновий цикл активовано одним або декількома електродонорними замісниками (-NH₂, -OH, -SH та ін.) можливі реакції електрофільного заміщення (нітрування, галогенування, сульфування, нітрузування, азосполучення) переважно за положенням 5, наприклад:



Нуклеофільні реагенти атакують в молекулах піримідину та його похідних електронолеїбпідні положення 2, 4 та 6. Так, при дії амідом натрію на 4-метилпіримідин утворюються 2-аміно- та 2,4-діаміно-6-метилпіримідини:

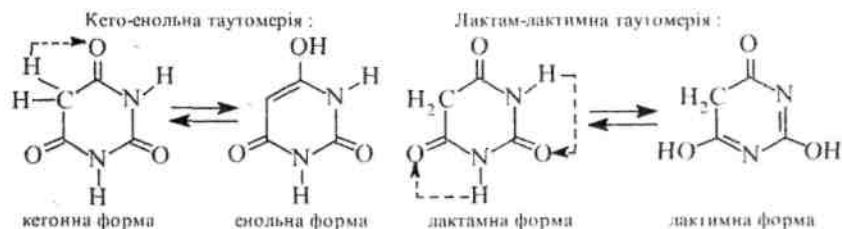


Нуклеофільне заміщення в ряду піримідинів часто супроводжується розкриттям циклу.

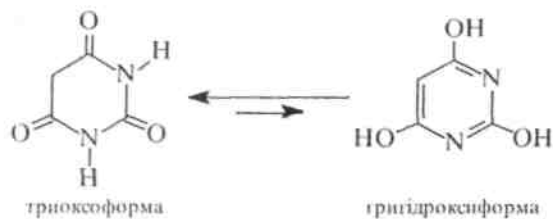
Найважливіші похідні піримідину. Серед похідних піримідину важливу біохімічну роль виконують гідрокси- і амінопіримідини. Вони входять до складу нуклеїнових кислот, вітамінів, антибіотиків, лікарських препаратів та ін.

Барбітурова кислота (2,4,6-тригідроксіпіримідин) це безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 245 °С), малорозчинна у воді та етанолі, добре розчинна в діетиловому ефірі.

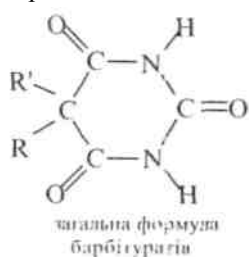
Барбітурову кислоту добувають конденсацією сечовини з малоновим ефіром (див., розд. 3.8.1, Б). Тому її можна розглядати як циклічний уреїд маленової кислоти. Барбітурова кислота є таутомерною сполукою, в якій водночас виявляються два види таутомерії *кето-енольна* та *лактам-лактимна*. Кето-енольна таутомерія зумовлена міграцією атомів водню метиленової групи, а лактам-лактимна атомів водню NH-груп.



Внаслідок сумісного виявлення кето-енольної та лактам-лактимної таутомерії барбітурова кислота існує у двох таутомерних формах — *триоксоформі* і *тригідроксиформі*. За допомогою рентгено-структурного аналізу встановлено, Що таутомером, який переважає, є триоксоформа"[



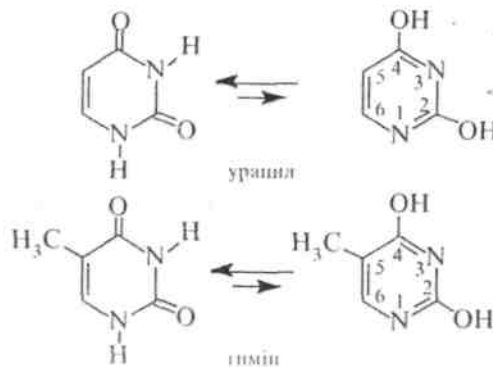
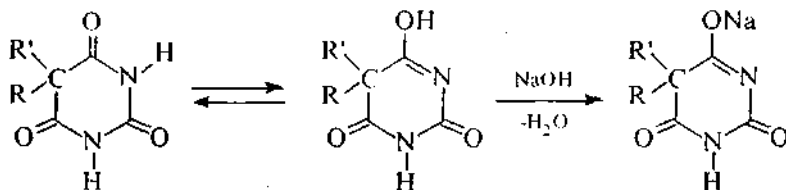
Барбітурова кислота є сильнішою кислотою, ніж оцтова. Її кислотні властивості зумовлені рухливістю атомів водню OH-груп, і особливо — в гідроксилі енольного фрагмента.



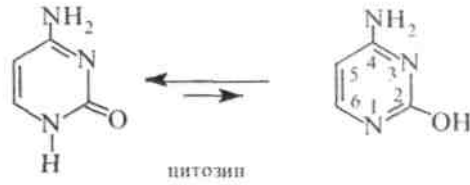
Деякі 5,5-діпаміщені похідні барбітурової кислоти застосовують в медицині як лікарські препарати, що виявляють снотворну та протисудорожну дію. Ці препарати відомі під загальною назвою *барбітурати*. До них відносяться:

барбітал (R та R' = QH₅),
 фенобарбітал (R = C₂H₅, R' = C₁JU),
 барбаміл (R = C₂H₅, R' = ізо-C₃H₇)
 та ін.

Через те, що в молекулах барбітуратів атоми водню метиленової групи заміщені на вуглеводневі радикали, для них характерна тільки лактам-лактимна таутомерія. Незважаючи на це, барбітурати виявляють слабкі й кислотні властивості та легко утворюють водорозчинні солі з одним еквівалентом гідроксиду натрію.

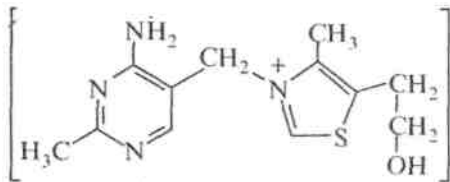


Піримідинові основи. До піримідинових основ відносять: урацил (2,4-дигідроксипіримідин), тимін (2,4-дигідрокси-5-метилпіримідин) та цитозин (4-аміно-2-дигідроксипіримідин), які входять до складу нуклеїнових кислот. Ці сполуки є таутомерними речовинами та існують у лактамній та лактимній формах.



Як правило, в рівновазі переважає лактамна форма Урацил, гімін і цитозин являють собою високоплавкі (т. пл. > 300 °С) безбарвні кристалічні речовини, малорозчинні у воді, не розчинні в етанолі та діетиловому ефірі. В клітинах організму піримідинові основи перебувають у вигляді N-глікозидів рибози або дезоксирибози (див. розд. 7.1).

Вітамін В₁ (тіамін). Вітамін В, містить в своєму складі два гетероциклічні

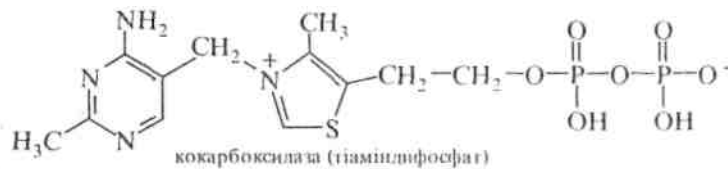


кільця піримідинове та тіазольне, сполучені через метиленову групу. Здобутий з природних джерел або шляхом синтезу вітамін В₁ являє собою замішену амонієву сіль.

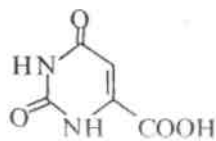
Вітамін В, міститься у дріжджах, пшеничному хлібі, квасолі, горосі, сої, менше в картоплі, моркві та капусті. При нестачі вітаміну В, в організмі розвивається захворювання бері-бері, яке набуло поширення в ряді країн Азії та Індокитаю, де основним продуктом харчування є очищений рис.

Вітамін В₁ безбарвна кристалічна речовина, добре розчинна у воді. Водні розчини тіаміну в кислому середовищі витримують нагрівання до високих температур без зменшення фармакологічної активності. У нейтральному та лужному середовищах вітамін В₁ при нагріванні швидко руйнується.

У тваринних тканинах вільний вітамін В, міститься у невеликих кількостях. Фізіологічно активною формою вітаміну В₁ у живих організмах є кофермент кокарбоксилаза (тіаміндифосфат), що входить до складу ферментів, які беруть участь у процесах вуглеводного обміну.



Оротова кислота (6-урацилкарбонова кислота) безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 345-347 °С), розчинна у воді та водних розчинах лугів.

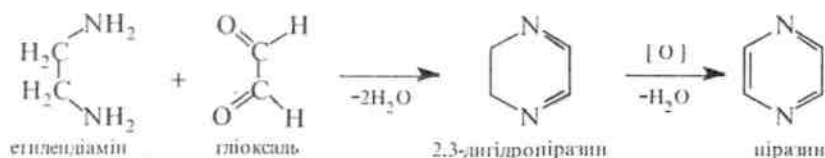


Оротова кислота міститься у тваринних тканинах і рослинах. Особливо багаті на неї дріжджі, печінка та молоко. Оротова кислота є

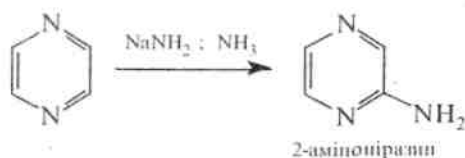
попередником у біосинтезі піримідинових основ - урацилу, цитозину і тиміну. У вигляді калієвої солі (оротат калію) оротова кислота застосовується в медицині як стимулятор обмінних процесів при захворюваннях серця, печінки, жовчних шляхів та ін.



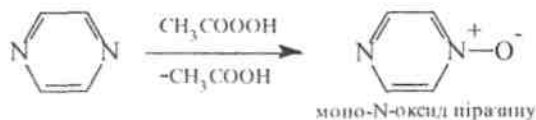
В. Піразин (1,4-діазин) За фізичними властивостями піразин являє собою безбарвну кристалічну речовину (т. пл. 57°C) зі слабким запахом, розчинну у воді, етанолі, діетиловому ефірі. Піразин та його похідні добувають конденсацією (2-діамінів з 1,2-дикарбонільними сполуками, наприклад:



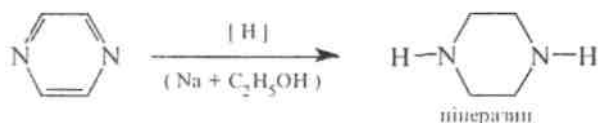
Аналогічно піридазину та піримідину, піразин є слабкою основою та утворює солі за участю одного атома азоту, в реакції елек-трофільного заміщення вступає насилу, реакції нуклеофільного заміщення ідуть досить легко. При дії на піразин амідом натрію в рідкому аміаці утворюється 2-амінопіразин.



Під дією пероксикислот піразин окислюється з утворенням моно-та лі-їм-оксидів:

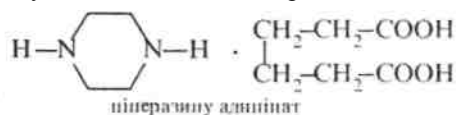


При відновленні піразину натрієм в етанолі або каталітичному гідуванні утворюється гексагідропіразин або піперазин:

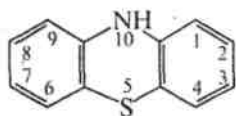


Піперазин, на відміну від піразину, є сильною двокислотною основою. Йому характерні властивості вторинних аліфатичних

амінів. Сіль піперазину з адипіною кислотою під назвою «**Піперазину адипінат**» застосовується в медицині як протиглислий засіб.

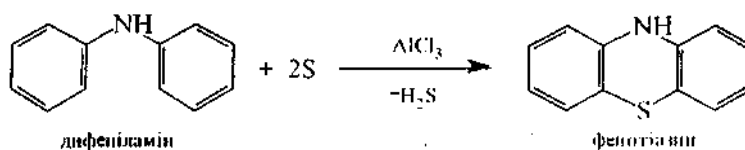


3.8.2. Фенотіазин



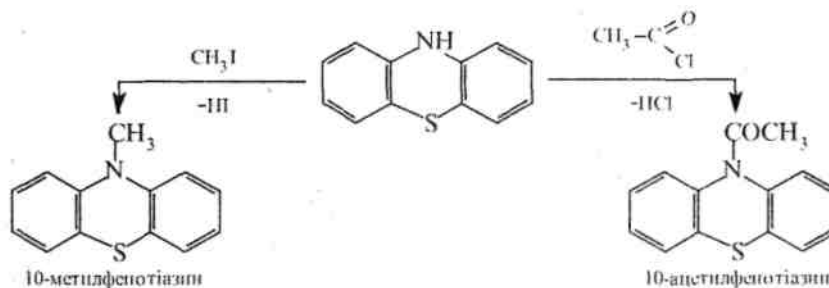
Фенотіазин (добензо-1,4-тіазин) являє собою конденсовану гетероциклічну систему, що складається з 4Н-1,4-тіазинового та двох бензольних циклів. Нумерацію атомів проводять як показано на структурній формулі.

А. Способи добування Фенотіазин добувають нагріванням дифеніламіну з сіркою в присутності хлориду алюмінію як каталізатора:



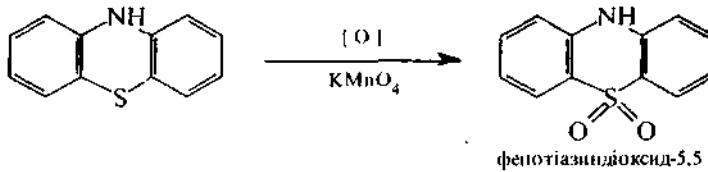
Б. Фізичні властивості Фенотіазин - безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 182 °С), не розчинна у воді, діетиловому ефірі, добре розчинна в гарячому етанолі.

В. Хімічні властивості За хімічними властивостями фенотіазин багато в чому нагадує вторинні арилами́ни. Так, будучи вторинним аміном, фенотіазин легко вступає в реакції алкілювання і ацилювання за атомом азоту.

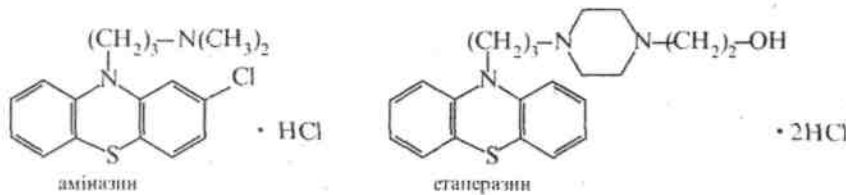


Реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування, галогенування) проходять у фенотіазину переважно в положеннях 3 і 7. часто супроводжуючись окисненням атома сірки.

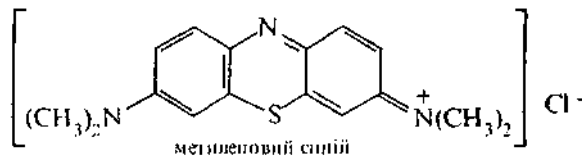
Під дію пероксиду водню або перманганату калію феногіазин OKIcHfOftься по атому сірки з утворенням феногіазиндіоксиду-5,5:



Феногіазин у минулому застосовувався в медичній практиці як антигельмінтний препарат. Тепер група похідних феногіазину використовується як лікарські засоби, що виявляють нейролептичну дію (аміназин, етаперазин, **трифтазин** та ін).



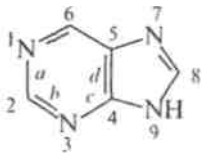
До похідних феногіазину відноситься барвник **метиленовий синій**, котрого застосовують для фарбування препаратів у мікробіології, а також як антисептичний лікарський засіб у вигляді 1-3%-них спиртових розчинів.



3.9. КОНДЕНСОВАНІ СИСТЕМИ ГЕ І ЕРОЦИКЛІВ

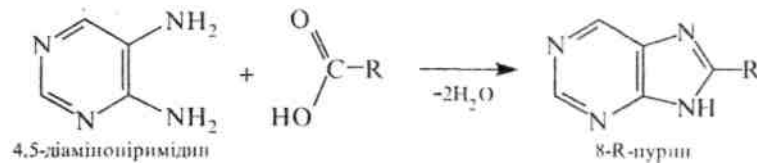
Важливе значення з цієї групи гетероциклів мають широко розповсюджені в природі сполуки пуринового та птеридинового рядів.

3.9.1. Пурин



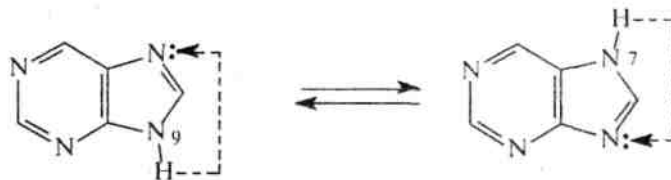
Пурин являє собою конденсовану систему, котра складається з піримідинового та імідазольного кілець. Нумерація атомів пуринового ядра, що історично склалася, не відповідає загальним правилам нумерації конденсованих систем, але є загальноживаною.

А. Способи добування Пурин і його похідні частіше добувають конденсацією 4,5-діамінопіриміднів з карбоновими кислотами (метод Траубе):



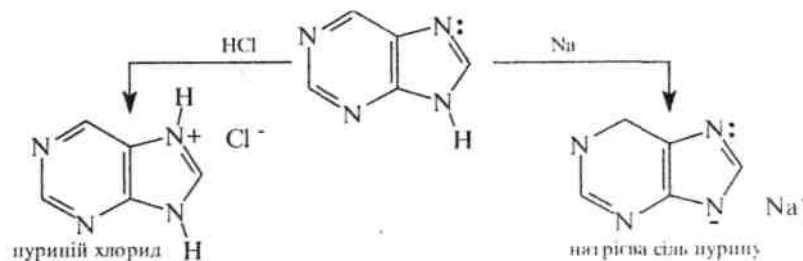
Б. Фізичні властивості Пурин безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 217 °С), добре розчинна у воді, погано в ацетоні, діетиловому ефірі, хлороформі.

В. Будова та хімічні властивості Пуринеагломатичною сполукою. Його молекула мас плоску будову та містить замкнену спряжену систему- π складаються з № π -електронів, враховуючи і неподілену пару електронів атома азоту в положенні 9, що відповідає правилу Хюккеля ($4\eta+2$, $\eta = 2$). Наявність у структурі пурину імідазольного циклу надає йому низки властивостей, характерних для імідазолу. Так, пурину властива азольна таутомерія:



У кристалічному стані перебування атома водню більш ймовірно в положенні 7.

Аналогічно імідазолу, пурин є амфотерною сполукою і утворює солі з сильними кислотами та основами:

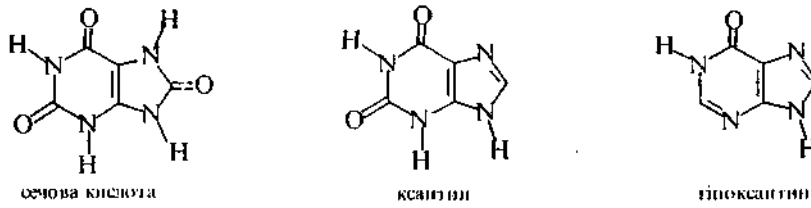


Атоми азоту піримідинового циклу, внаслідок електроноакцепторного впливу один на одного та їх участі в делокалізації позитивного заряду пуриній-катиона, не протонуються сильними кислотами.

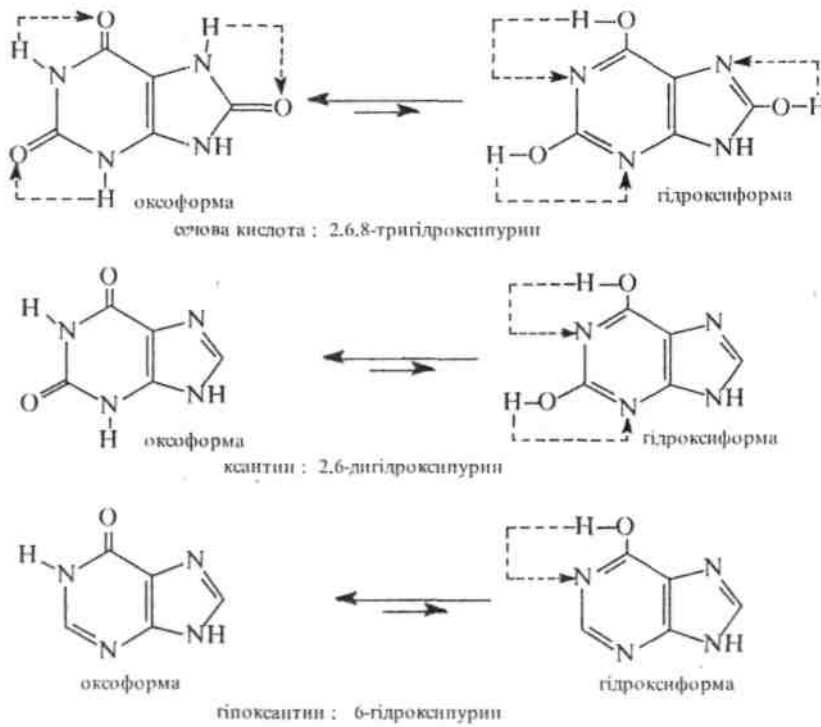
Г. Найважливіші похідні пурину

Найважливішими похідними пурин^{ксо}^і^{шно}пуриніи. *Оксопуриши.*

Представниками оксопуринів є сечова кислота, ксантин і гіпоксантин:

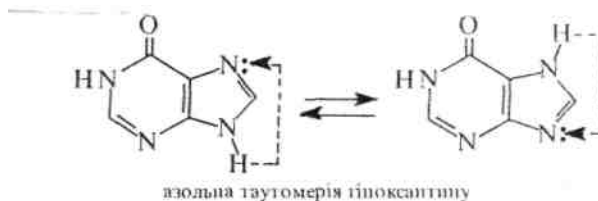


Ці сполуки утворюються в організмі в процесі перетворень нуклеїнових кислот. Сечова кислота, ксантин і гіпоксантин є таутомерними речовинами. В результаті лактам-лактимної таутомерії вони існують у двох таутомерних формах оксоформі (лактамна форма) і гідроксиформі (лактимна форма). Тому в навчальній та науковій хімічній літературі оксопурини часто називають гідроксипуринами.



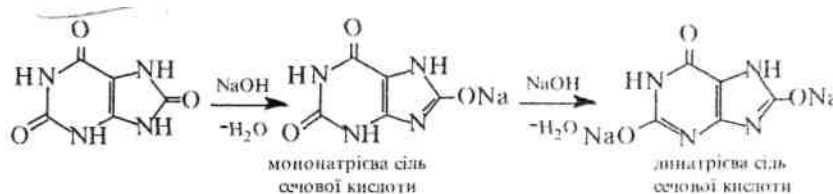
У кристалічному стані сечова кислота, ксантии і гіпоксантин перебувають в оксоформі. В розчинах вони існують у вигляді рівноважної суміші таутомерних оксо- та гідроксиформ, в якій переважає оксоформа.

Поряд з лактам-лактимною таутомерією, у оксопуринів можлива азольна таутомерія, пов'язана з міграцією атома водню між атомами азоту в імідазольному циклі, наприклад:



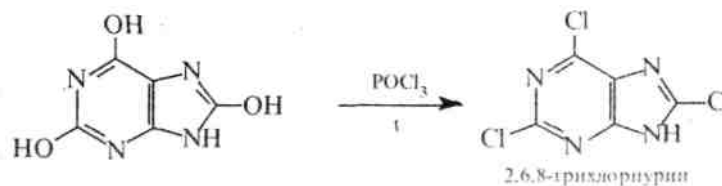
Сечова кислота - безбарвна кристалічна речовина (т. розкл. 400 °С), погано розчинна у воді, етанолі, діетиловому ефірі, розчинна в розведєї_их_разаинах лугів і гліцерині. Сечова кислота є кінцевим 'продуктом обміну пуринових сполук в організмі. Вона виділяється з сечею людини в кількості 0,5-1 г за добу.

Сечова кислота є двоосновною кислотою[^] (рК₁, 5,75: рК₂, 10,3). З водними розчинами лугів вона утворює кислі та середні солі.

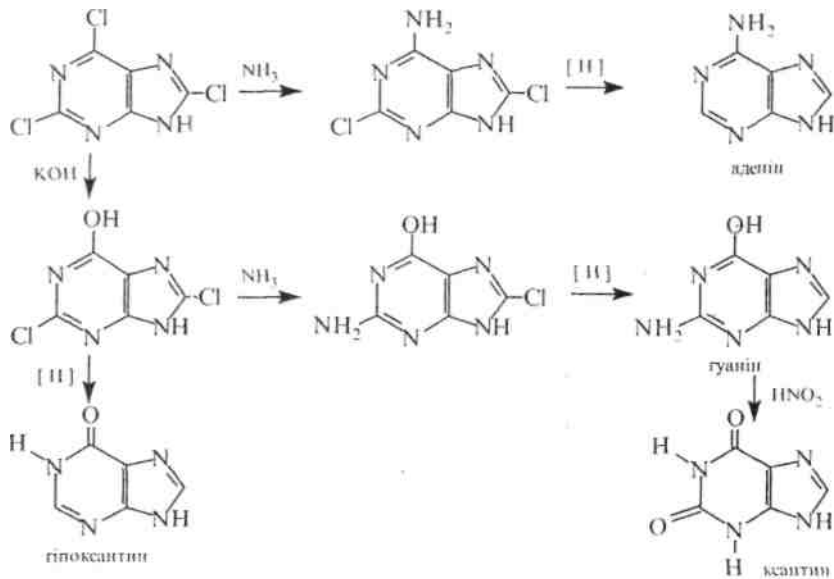


Солі сечової кислоти називають **уратами**. Кислі урати, за виключенням солей літію, являють собою малорозчинні у воді сполуки. При деяких захворюваннях, зокрема, подагрі, вони відкладаються в суглобах, при нирково-кам'яній хворобі накопичуються в нирках у вигляді ниркового каміння. Основною складовою частиною ниркового каміння є мононатрієва сіль сечової кислоти.

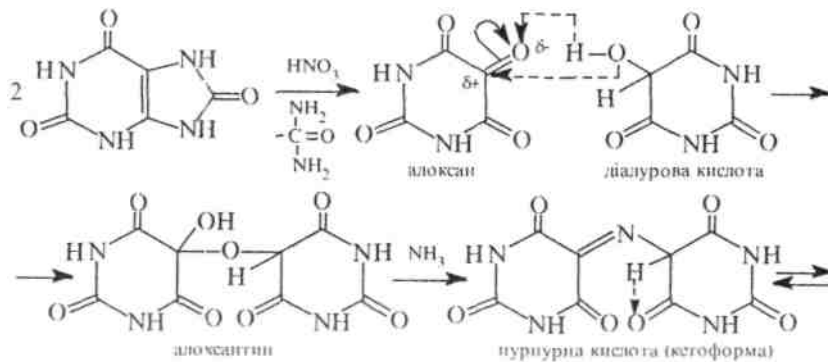
В гідроксиформі сечова кислота вступає в реакції нуклеофільного заміщення, наприклад, з POCl₃ утворює 2,6,8-трихлорпурин:

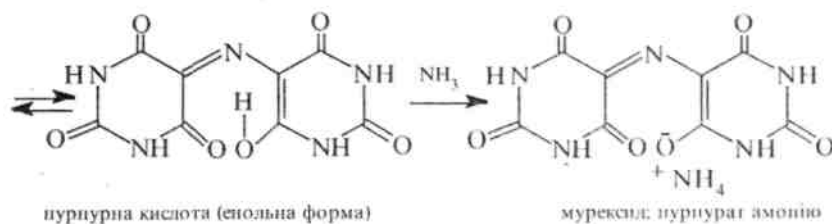


Внаслідок високої рухливості атомів хлору, 2,6,8-трихлорпурин широко застосовується в синтезі похідних пурину аденіну, гуаніну, гіпоксантину, ксантину та ін. Активність атомів хлору в різних положеннях пуринового ядра в реакціях S_N неоднакова та зменшується в ряді $6 > 2 > 8$. наприклад:



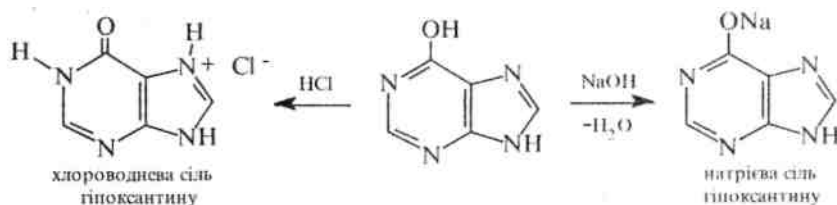
При нагріванні сечової кислоти з азотною кислотою та наступним додаванням до реакційної суміші аміаку з'являється пурпурно-фіолетове забарвлення, пов'язане з утворенням амонійної солі пурпурної кислоти, яка дістала назву мурексид. Реакція проходить за декілька стадій. Під дією азотної кислоти сечова кислота окиснюється з утворенням суміші алоксану та діалурової кислоти, котрі, реагуючи одне з одним, дають алоксантин, який перетворюється у надлишку аміаку на мурексид.



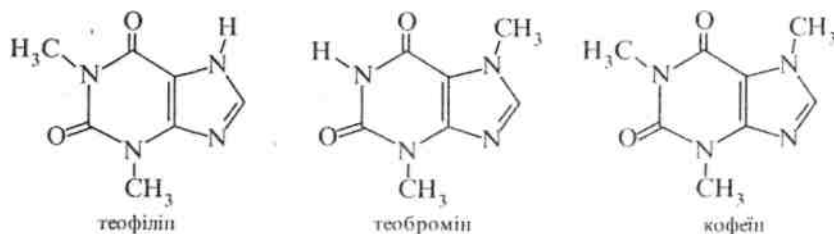


Ця реакція, що дістала назву мурексидна реакція, використовується для якісного визначення сечової кислоти та інших сполук, які містять пуринове ядро.

Хішжсадггин (6-гідроксипурин) і ксантин (2,6-дигідроксипурин) за хімічними властивостями аналогічні сечовій кислоті. Вони перебувають у двох таутомерних формах лактамній та лактимній. Подібно до сечової кислоти, ці сполуки утворюють солі з лугами. Поряд з цим, гіпоксантин і ксантин мають також слабо виявлені основні властивості та утворюють солі з сильними мінеральними кислотами, тобто вони є амфотерними.



Гіпоксантин і ксантин широко розповсюджені в рослинному та тваринному світі. Важливе значення у фармації мають N-метильні жидньксантину^т **теофілін (1,3-диметилксантин)**, теIII^омінTХТ^^-ди-метилксантин) **Ікофеїн (1,3,7-триметилксантин)**.

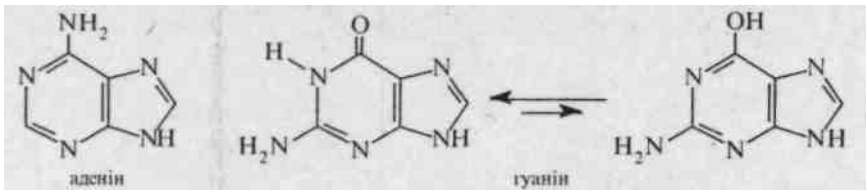


Це природні речовини, що відносяться до алкалоїдів. Теофілін міститься в листі чаю, теобромін в бобах какао, кофеїн в листі чаю і зернах кави.

^Леафілін, теобромцікофеіндобувають з природної сировини або синтеїнжі — метилуванням ксантину. За фізичіщмптїаствостями вони є безбарвними кристалічними речовинами, легко розчинними в

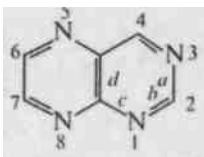
гарячій воді, погано в холодній. Терфіліні і теобромін є шкідливими речовинами. Їх кислотні властивості зумовлені рухливістю атома водню в NH-фрагменті молекул, основні наявністю піридинового атома азоту N⁹. Кофеїн виявляє тільки слабкі основні властивості, зумовлені наявністю атома азоту в положенні 9. Теофілін і теобромін виявляють сечогінну дію. Кофеїн справляє збуджуючий вплив на центральну нервову систему. В медичній практиці кофеїн звичайно застосовується у вигляді двійчастої солі з бензоатом натрію кофеїн-бензоату **кафрію**.

Амінопуриши. Найважливіші амінопохідні **пурину** **аденін** (6-амінопурин) і **гуаніцин** (2-аміно-6-гідроксипурин) входять до складу нуклеїнових кислот як у вільній формі, так і в складі нуклеотидів. Гуаніцин і аденін у водних розчинах існують у двох формах: лактамній та лактимній. Сильнішою є лактамна форма, у вигляді якої фрагмент гуаніну перебуває в нуклеїнових кислотах.



Аденін і гуаніцин є безбарвними кристалічними речовинами, важкорозчинні у воді, добре розчинні в лугах. Вони утворюються при гідролізі нуклеїнових кислот. В організмі аденін і гуаніцин зазнають дезамінування з утворенням гіпоксантину та ксантину, котрі окиснюються в сечову кислоту.

3.9.2. Птеридин

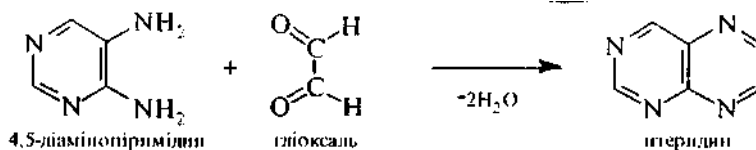


Молекула **птеридину** (піразино[2,3-*d*]піримідин) являє собою конденсовану гетероциклічну систему, що складається з піримідинового та піразинового циклів. Нумерацію атомів здійснюють як показано на структурній формулі.

А. Способи добування

Похідні птеридину доволі широко розповсюджені в природі. Вперше птеридини виділено в 1895 р. з пилку крил метеликів, що знайшло відбиток у назві (грец. *ptero* «крило»).

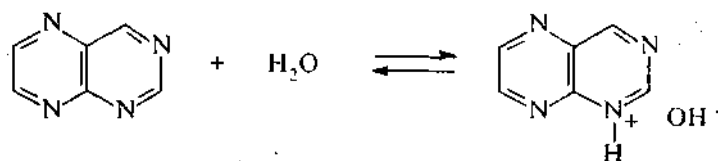
Синтетично птеридини частіше добувають конденсацією 4,5-діамінопіримідинів з 1,2-дикарбонільними сполуками.



Б. Фізичні властивості

Птеридин кристалічна речовина світло-жовтого кольору (і. ні. 137-138 °С), добре розчинна у воді, етанолі, малорозчинна в діетиловому ефірі та бензолі.

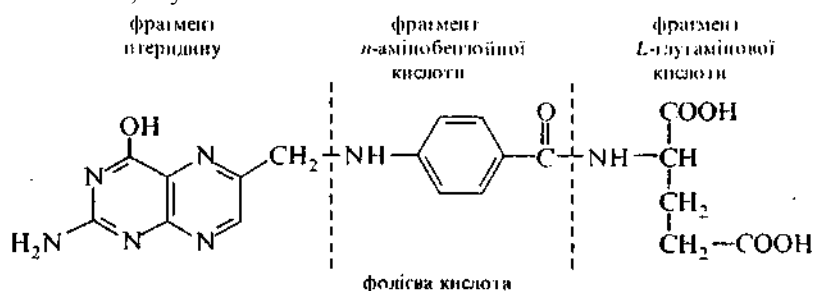
В. Хімічні властивості Птеридин є ароматичною сполукою. Ядро птеридину стійке до дії окисників, виявляє основні властивості. Внаслідок електроноакцепторного впливу чотирьох атомів азоту піридинового типу електронна густина на атомах вуглецю значно зменшується та слабшає ароматичний характер птеридинової системи. Так, птеридин нестійкий до дії кислот і лугів, які, в залежності від умов, викликають розкриття піримідинового або піразинового циклів, але легше розщеплюється піримідинове кільце. Він не вступає в реакції електрофільного заміщення. Введення електронодонорних замісників (NH-, OH- та ін.) в молекулу птеридину збільшує електронну гуστину в ядрі та підвищує його стабільність. Як слабка основа (pK_{III}⁺ 4,12) птеридин протонується по атому азоту в положенні 1.



Для птеридинової системи характерні реакції алкілування по атомах азоту.

Г. Найважливіші похідні птеридину

Фолієва кислота (вітамін В₉). Молекула фолієвої кислоти включає три структурні фрагменти птеридинового ядра, залишки *p*-амінобензойної кислоти та *L*-глутамінової кислоти.

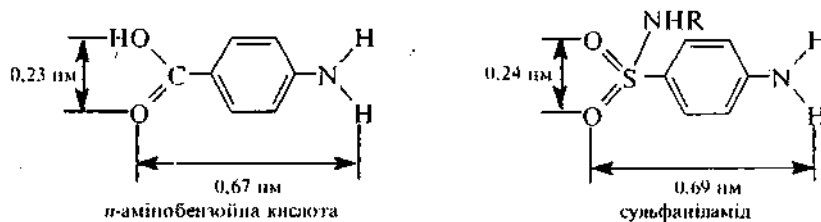


Фолієву кислоту вперше було виділено в 1938 р. з екстракту печінки. У великій кількості вона міститься в листі шпинату, моркви та інших овочах. Назва кислоти пов'язана з виділенням її з листя шпинату (від лат. *folium* «лист»). В організмі людини фолієва кислота не синтезується. Потреба організму в цьому вітаміні задовольни

няється за рахунок надходження з продуктами харчування та синтезу мікроорганізмами кишечника. Біологічна роль фолієвої кислоти пов'язана не з вільною формою, а з частково відновленим птеридиновим похідним 5,6,7,8-тетрагідрофолієвою кислотою.

Фолієва кислота стимулює кровотворення, біосинтез нуклеїнових кислот, білковий та вуглеводний обмін. Застосовується в медичній практиці для лікування деяких форм анемії.

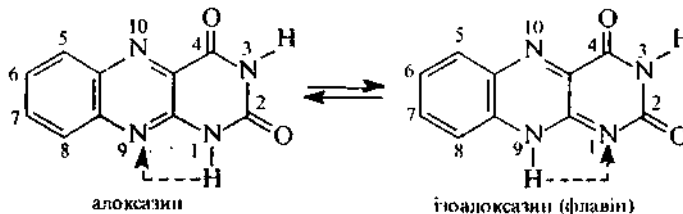
Фолієва кислота є стимулятором росту мікроорганізмів. Бактеріостатична дія сульфаніламідних препаратів основана на порушенні біосинтезу фолієвої кислоти. Маючи структурну схожість з γ -амінобензойною кислотою, сульфаніаміди зв'язуються з птеридиновим фрагментом замість γ -амінобензойної кислоти. В результаті блокується наступна конденсація з глютаміною кислотою та тим самим припиняється біосинтез фолієвої кислоти, що веде до загибелі мікроорганізмів.



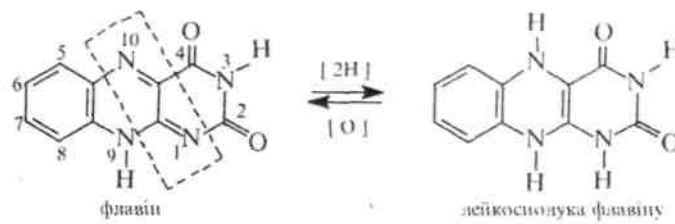
3.9.3. Алоксазин та ізоалоксазин (флавін)

Алоксазин є конденсованою гетероциклічною системою, що складається з трьох циклів бензольного, піразинового та гідрованого піримідинового, в якому два атоми вуглецю знаходяться у складі карбонільних груп.

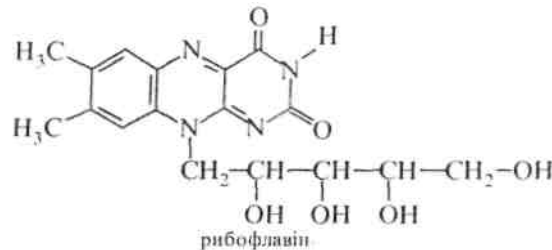
Ізоалоксазин є таутомерною формою алоксазину, котра утворюється внаслідок азольної таутомерії:



Ізоалоксазин має жовте забарвлення і тому називається флавіном (від лат. *flavus* «жовтий»). Важливою властивістю флавіну є його здатність до відновлення з утворенням безбарвної речовини (лейкосполука), яка при окисленні перетворюється знову на вихідний флавін. В процесі відновлення водень приєднується до спряженої системи, що включає атоми азоту в положеннях ІІЮ.



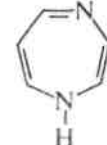
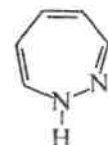
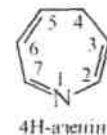
Ядро флавіну входить у структуру **рибофлавіну** (вітамін В₂):



Назва «рибофлавін» вказує на наявність у молекулі п'ятиатомного спирту рибіту та флавіну. Рибофлавін широко розповсюджений у природі, особливо багаті на нього дріжджі, бобові, м'ясо, ячний жовток та ін. Вітамін В₂ входить у структуру окиснювальних ферментів - флавопротеїдів. Дія цих ферментів як переносників водню при окисно-відновних процесах у живих організмах зумовлена здатністю флавіну перетворюватись на лейкосполуку і навпаки. Відсутність або нестача вітаміну В₂ в їжі викликає затримку росту, запалення слизових оболонок рота та очей, порушення процесів нервової діяльності та ін.

ЗЛО. СЕМИЧЛЕННІ АЗОТВІСНІ ГКІ ЕРОЦИКЛИ

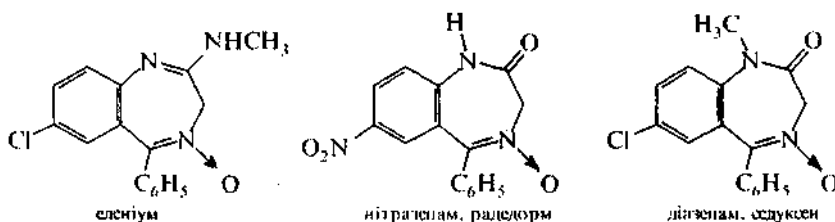
Семичленні гетероциклічні сполуки з одним атомом азоту, що містять максимальну кількість подвійних зв'язків у циклі, називають *азепінами*, аналогічні гетероцикли з двома атомами азоту *діазепінами*. Представниками азепінів і діазепінів є:



Жодного з них ведених гетероциклів не було добуто у вільному вигляді, проте відомі їх численні похідні.

Азепіни та діазепіни мають неплоску будову, виявляють властивості полірнів. Внаслідок деформації валентних кутів семичленні цикли менш стійкі, ніж шестичленні.

Семичленні азагетероцикли рідко зустрічаються в природі. Підвищений інтерес до синтезу цих гетероциклічних систем зумовлено виявленням у деяких з них транквілізуючої (знімаючої перезбудження ЦНС. страх, занепокоєння, напруження), антидепресивної, аналептичної (піднищуючої тонус ЦНС) і протисудорожної дії. В медичній практиці широко застосовуються для лікування захворювань центральної нервової системи похідні бензодіазепіну (конденсована система 1,4-діазепіну з бензолом). Ефективними лікарськими засобами бензодіазепінового ряду є **еленіум, нітразепам (радедорм), діазепам (седуксен)** та ін.



КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

- Напишіть структурні формули таких сполук:
 - 2-бром-4-метилфурану;
 - 3-метилізохіноліну;
 - сечової кислоти.
 - N-метилпіролу;
 - N-оксиду піридину;
 - 9-хлоракидину.
- Які гетероцикли називають азоломи? На прикладі 1,3-діазолу поясніть явище азольної таутомерії.
- Якими структурними особливостями зумовлений ароматичний характер фурану, піролу та тіофену?
- Що таке ацидофобність? Які гетероцикли є ацидофобними? Напишіть схеми реакцій нітрування й сульфування фурану та індолу.
- Напишіть схеми реакцій фурфуролу з такими реагентами: а) NaHSO₃; б) гіdraзином. Якими реакціями можна довести наявність альдегідної групи в молекулі фурфуролу?

6. Поясніть, який вплив на хімічні властивості справляє атом азоту «піридинового» типу в молекулах піразолу та імідазолу і порівнянні з піролом.
7. Напишіть таутомерні форми піразолону-5. В основі яких лікарських препаратів лежить структура піразолону-5?
8. Відзначте схожість і відмінності в будові та властивостях піридину та бензолу. Наведіть приклади реакцій.
9. Наведіть схеми реакцій, що підтверджують амфотерний характер імідазолу, піразолу та нікотинової кислоти.
10. Напишіть схему реакції нітрування піридину та піролу й поясніть умови проведення реакції в кожному випадку.
11. Напишіть схеми взаємодії піридину, хіноліну та ізохіноліну з амідом натрію. До якого типу реакцій відноситься ця реакція та який її механізм?
12. Розташуйте такі сполуки в порядку зменшення основності:
 - а) піридин;
 - б) піперидин;
 - в) хінолін;
 - г) акридин.
13. Розташуйте в порядку збільшення реакційної здатності в реакціях електрофільного заміщення: бензол, пірол, піридин, хінолін.
14. Охарактеризуйте відношення до дії окисників:
 - а) бензолу;
 - б) фурану;
 - в) піролу;
 - г) піридину;
 - д) хіноліну.
15. Наведіть схему синтезу 8-гідроксихіноліну за методом Скрау-па.
16. Чим зумовлений кислотний характер барбітурової кислоти? Відповідь підтвердіть схемами відповідних реакцій.
17. Наведіть таутомерні форми сечової кислоти. За допомогою якої якісної реакції можна ідентифікувати сечову кислоту?

Глава 4

АЛКАЛОЇДИ

Алкалоїдами називають групу азотвмісних органічних сполук, частіше рослинного походження, що виявляють основні властивості та високу біологічну активність.

Назва «алкалоїди» походить від арабського *алкалі* «луг».

За хімічною будовою більшість алкалоїдів є гетероциклічними сполуками.

Алкалоїди широко розповсюджені в рослинному світі. Особливо багаті алкалоїдами рослини родини макових (*Papaveraceae*), жовтцевих (*Ranunculaceae*), бобових (*Fabaceae*) та ін. Як правило, в рослинах міститься суміш декількох алкалоїдів, що мають подібну структуру. Так, з опію виділено 22 алкалоїди, з кори хінного дерева 24, з листя тютюну — 10. Багато які алкалоїди виявляють сильну біологічну дію: у великих дозах вони часто є отрутами, а в малих дозах застосовуються як лікарські засоби. В рослинах алкалоїди знаходяться звичайно у вигляді солей з органічними кислотами шавлевою, яблучною, винною, лимонною та ін.

За фізичними властивостями алкалоїди являють собою здебільшого безбарвні кристалічні речовини, гіркі на смак, практично не розчинні у воді, але добре розчинні в органічних розчинниках хлороформі, діетиловому ефірі та бензолі. Солі алкалоїдів, навпаки, добре розчинні у воді та нерозчинні в органічних розчинниках.

Дотепер виділено більше п'яти тисяч алкалоїдів. Великий внесок у дослідження алкалоїдів зроблено російськими та радянськими хіміками: В.М.Родіоновим, О.П.Ореховим, М.О.Преображенським, О.О.Вознесенським та ін.

4.1. МЕТОДИ ВИДІЛЕННЯ З РОСЛИН

Виділення алкалоїдів з рослин ґрунтується на здатності їх солей добре розчинятися у воді, а алкалоїдів-основ в органічних розчинниках (хлороформі, діетиловому ефірі, бензолі).

Існують два основні методи виділення алкалоїдів: екстракція у вигляді солей і екстракція у вигляді основ. При екстракції у вигляді солей рослинну сировину, що містить алкалоїди, обробляють водою або етиловим спиртом, підкисленим частіше винною кислотою. Всі алкалоїди при цьому переходять у розчин у вигляді солей винної кислоти. Для очистки від супровідних речовин витяжку підлугуюють і основи алкалоїдів, які утворилися, видобувають органічними розчин-

никами. Операцію очистки (обробка кислотою, а потім лугом) повторюють декілька разів. Після цього розчинник видаляють, а залишок, що містить суму алкалоїдів, розділяють на індивідуальні сполуки.

При екстракції у вигляді основ рослинний матеріал обробляють розчином лугу. Частіше для цієї мети використовують розчин аміаку, гідрокарбонату або карбонату натрію. Основи алкалоїдів екстрагують органічними розчинниками. Далі очищують переведенням алкалоїдів у солі, а потім в основи, повторюючи цей процес декілька разів.

4.2. МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ АЛКАЛОЇДІВ

Для виявлення алкалоїдів у тому чи іншому об'єкті застосовують загальні, так звані групові реакції, притаманні групі алкалоїдів, і специфічні реакції, характерні для індивідуальних алкалоїдів.

Групові реакції ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ утворювати з деякими реагентами важкорозчинні у воді осад простих або комплексних солей. Найчастіше для осадження алкалоїдів застосовують розчин йоду в йодиді калію (*реактив Вагнера*), розчин йодиду ртуті в йодиді калію (*реактив Майєра*), розчин йодиду вісмуту в йодиді калію (*реактив Драгендорфа*), розчини таніну, пікринової кислоти та ін.

Крім реакцій осадження, для виявлення алкалоїдів часто використовують реакції забарвлення. Так, під дією концентрованих сірчаної, азотної кислот, а також суміші сірчаної та азотної кислот (*реактив Ершлица*), суміші сірчаної кислоти та формальдегіду (*реактив Маркі*) та інших, багато які алкалоїди утворюють забарвлені розчини. Реакції забарвлення базуються на проходженні процесів дегідратації, окиснення, конденсації та ін. В основу цих реакцій покладені особливості хімічної структури алкалоїдів, тому вони можуть бути використані як специфічні для певних груп алкалоїдів. Ідентифікацію конкретних алкалоїдів здійснюють за допомогою специфічних реакцій на окремі функціональні групи, що входять до складу молекули алкалоїду, а також застосуванням фізико-хімічних методів (ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія та хроматографія).

4.3. КЛАСИФІКАЦІЯ АЛКАЛОЇДІВ

Для зручності вивчення алкалоїди поділяють на групи. Первісно, коли хімічну структуру багатьох алкалоїдів ще не було встановлено, їх класифікували за ботанічною ознакою, згідно з якою в одну групу об'єднувались алкалоїди, виділені з рослин певного роду, наприклад, алкалоїди родин макових, маренових, пасльонових і т.д.

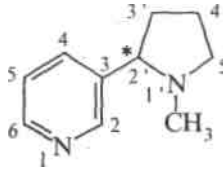
В цей час загальноживаною є хімічна класифікація, в основу котрої покладено природу гетероциклу, що входить у структуру алка-

лоїду. Згідно з цією класифікацією, алкалоїди поділяють на такі основні групи — похідні піридину та піперидину, хіноліну, ізохіноліну, індолу, тропану, пурину та ін.

4.4. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ПІРИДИНУ ТА ПІПЕРИДИНУ

4.4.1. Нікотин

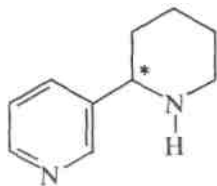
Алкалоїд нікотин {3-[2'-(N-метилпіролідил)]піридин} міститься в листі тютюну (*Nicotiana tabacum*) у вигляді солей лимонної та яблучної кислот. Його молекула складається з піридинового та N-метилпіролідинового циклів, які зв'язані між собою простим зв'язком.



Нікотин — безбарвна масляниста рідина, що змішується з водою. На повітрі швидко буріє внаслідок утворення продуктів окиснення. Нікотин має у своєму складі асиметричний атом вуглецю (C'), тому він виявляє оптичну активність. Водні розчини нікотину обертають площину поляризації ліворуч. Нікотин дуже отруйний, смертельна доза для людини становить близько 40 мг. В невеликих кількостях нікотин справляє збуджуючу дію на вегетативну нервову систему, звужує кровоносні судини. Організм поступово звикає до цієї отрути. Будучи дуже отруйною речовиною, нікотин використовується як інсектицид у боротьбі зі шкідниками сільського господарства.

4.4.2. Анабазин

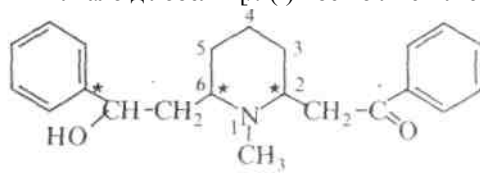
Алкалоїд анабазин [1-(піперидил)піридин] міститься в їжнику безлистому (*Anabasus aphyllus*), котрий росте в Середній Азії. Молекула анабазину складається зі сполучених простим зв'язком піридинового та піперидинового циклів.



Подібно нікотину, анабазин дуже отруйний, виявляє високу інсектицидну дію. У вигляді хлорводневої солі анабазин застосовується в медицині як засіб проти куріння. Вважають, що ефект викликано конкурентною взаємодією з нікотиним в області специфічних рецепторів.

4.4.3. Лобелін

Алкалоїд лобелін [1-(2-гідрокси-2-фенілетил)-6-(2-гідрокси-2-фенілетил)-1-метилпіперидин] виявлено в рослині лобелії (*Lobelia inflata*), що росте в Північній Америці. За хімічною структурою він є похідним піперидину. Вперше синтез лобеліну здійснено в 1929 році. Природний лобелін оптично активний

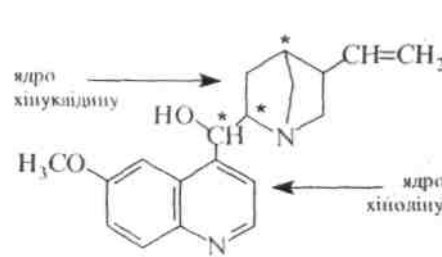


(обертає площину поляризації вліво). Синтетичний лобелін є рацема-том і тому оптичної активності не виявляє. У вигляді хлороводневої солі лобелін застосовується в медицині як стимулятор дихання при гнобленні дихального центра. Синтетичний лобелін удвічі менш активний, ніж природний, лівообертаючий ізомер.

4.5. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ХІНОЛІНУ

До алкалоїдів хінолінового ряду належить група алкалоїдів, виділених з кори хінного дерева. Найважливішим серед них є хінін.

4.5Л. Хінін



В основі структури молекули хініну лежить ядро хіноліну, зв'язане через вторинну спиртову групу з хінуклідиновим ядром.

Хінін є безбарвною кристалічною речовиною (т. пл. 177 °С), гіркою на смак, малорозчинною у воді, оптично

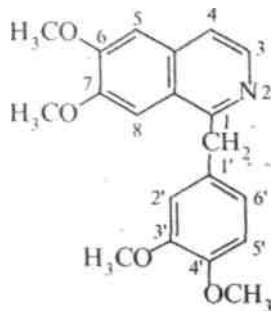
активною (обертає площину поляризації вліво). Будучи двотретинною двокислотною основою, хінін утворює з мінеральними кислотами два ряди солей. З одним еквівалентом кислоти солеутворення проходить за участю атома азоту хінуклідинового ядра, з двома еквівалентами мінеральної кислоти хінін утворює солі по обох атомах азоту.

Хінін - специфічний засіб для лікування малярії. В акушерській практиці його застосовують для посилення родової діяльності. Фармакопейними препаратами є хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид та хініну сульфат.

4.6. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ІЗОХІНОЛІНУ ТА ФКНАНГРЕНІЗОХІНОЛІНУ

Важливе значення з цієї групи сполук мають алкалоїди папаверин, морфін і кодеїн, котрі широко застосовуються як лікарські засоби. Основним джерелом добування зазначених алкалоїдів є опій, що являє собою молочний сік недостиглих головок маку (*Papaver somniferum*), який загуснів.

4.6.1. Папаверин

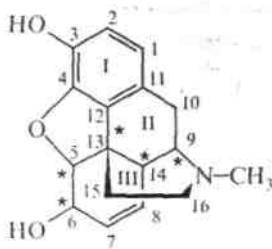


Вперше папаверин [6,7-диметоксн-1-(3',4'-диметоксибензил)ізохінолін] було виділено в 1884 р. з опію, а в 1910 р. добу* то синтетично.

Папаверин безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 147 °С), нерозчинна у воді, розчинна в гарячому етанолі та хлороформі. У вигляді хлороводневої солі Папаверин застосовується в медицині як спазмолітичний та судинорозширюючий засіб.

4.6.2. Морфін

Алкалоїд мор()ін вперше виділено з опію в 1804 р. французьким



фармацевтом Сегденом. Серед алкалоїдів його було відкрито першим. Молекула морфіну має складну будову. Над установленням структури морфіну працювали багато які хіміки на протязі більше ста років і тільки в 1925 р. англійським хіміком-органіком Р.Робінсоном було визначено будову його молекули. За хімічною структурою морфін є похідним фенантренохіноліну.

Частково гідровані ядра фенантреноу та ізохіноліну сполучені в молекулі морфіну таким чином, що один шестичленний карбоцикл (III) є спільним і для фенантренового, і для ізохінолінового циклів.

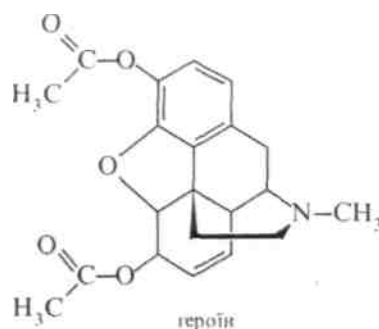
Морфін безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 254 °С), малорозчинна у воді, етанолі, діетиловому ефірі, хлороформі, бензолі; оптично активна (обертає площину поляризації півго).

Молекула морфіну містить дві гідроксильні групи, котрі виявляють різні властивості. Гідроксильна група в положенні 3 є фенольною, тому що знаходиться в бензольному ядрі, а гідроксильна група в положенні 6 зв'язана з частково гідрованим кільцем і через це є вторинною спиртовою. При атомі азоту розташована метильна група.

На відміну від більшості алкалоїдів, морфін виявляє не тільки основні, але і слабкі кислотні властивості, і мінеральними кислотами він утворює солі за участю атома азоту, внаслідок солеутворення по фенольному гідроксилу розчиняється в лугах. Аналогічно фенолу, морфін дає з FeCl₃ синє забарвлення.

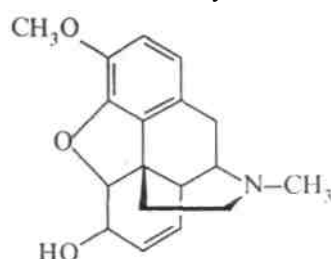
У вигляді хлороводневої солі морфін використовується як болезаспокійливий засіб. При тривалому вживанні до нього швидко розвивається хвороблива пристрасть наркоманія. ЛН властивість

морфіну в ряді випадків обмежує його використання. Діацетильне похідне морфіну **героїн** є найрозповсюдженішим наркотиком.



4.6.3. Кодеїн

За хімічною будовою кодеїн являє собою метиловий ефір морфіну, утворений за участю фенольного гідроксилу.



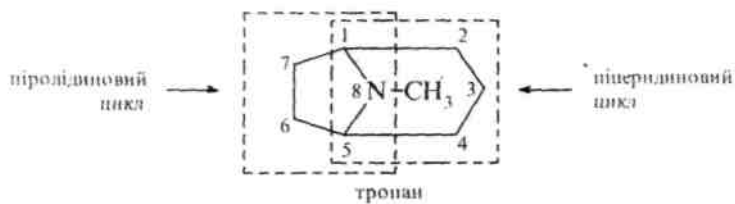
Вміст кодеїну в опії невеликий (0.5 - 1%), тому значну частину його виробництва здійснюють напівсинтетично шляхом метилування морфіну.

Кодеїн являє собою безбарвну кристалічну речовину (т. пд. 154-157 °С), гірку на смак, погано розчинну у воді, добре розчинну в етанолі, діетиловому ефірі, оптично активну (обертає площину поляризації вліво).

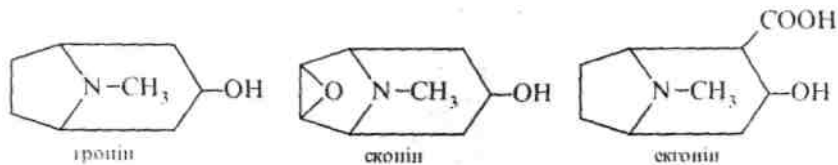
На відміну від морфіну, кодеїн не розчинний в лугах і не дає забарвлення з FeCl_3 . Незначна зміна в структурі молекули кодеїну в порівнянні з морфіном приводить до зміни фармакологічної дії. Болезаспокійлива активність кодеїну в 6-7 разів нижча, чим у морфіну. На відміну від морфіну, кодеїн зменшує збудливість кашлевого центру, що дозволяє використовувати його здебільшого як протикашлевий засіб. При тривалому застосуванні кодеїн спричинює звикання до себе.

4.7. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ІТОПАНУ

В основі структури алкалоїдів цієї групи лежить біциклічна система тропану, що складається з піролідинового та піперидинового кілець, які мають спільний атом азоту.



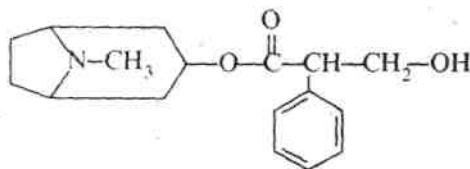
Алкалоїди групи тропану є похідними аміноспиртів тропіну та скопіну, а також гідроксикислоти **екгоніну**.



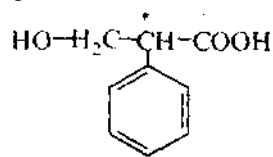
Найважливіші представники тропанових алкалоїдів атропін, скополамін і кокаїн.

4.7.1. Атропін

Алкалоїд атропін [тропіновий ефір (\pm)-тропової кислоти] міститься в рослинах: красавш (*Atropa belladonna*), дурмані (*Datura stramonium*) та ін. За хімічною структурою атропін являє собою складний ефір, утворений спиртом тро-піном і троповою кислотою (β -гідроксі- α -фенілпропіонова кислота).



Тропова кислота містить асиметричний атом вуглецю, тому існує у вигляді двох оптично активних ізомерів (*D*- та *L*-) і оптично неактивної рацемічної форми. В молекулі атропіну спирт тропін етерифіковано рацемічною троповою кислотою. Через це атропін оптично неактивний.

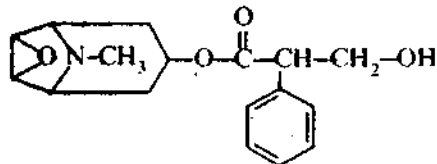


В рослинах містяться лише сліди атропіну. Головною ж формою, в якій утворюється алкалоїд у рослинах, є **гіосціамін**, що являє собою складний ефір тропіну та лівообертаючого ізомеру тропової кислоти. При добуванні з рослин гіосціамін піддають рацемізації нагріванням до 114-116 °С. За цих умов лівообертаючий гіосціамін перетворюється на рацемат, тобто атропін. Атропін є однією з найсильніших отрут. В дуже малих дозах у вигляді сірчанокислої солі він застосовується в медицині як холінолітичний та спазмолітичний засіб. Крім того, атропін виявляє мідріатичний ефект, тобто здатність розширювати

зіницю, що широко застосовується в очній практиці для обмеження очного дна. Атропін також застосовується як протиотрута при отруєнні ацетилхоліном і фосфорорганічними сполуками.

4.7.2. Скополамін

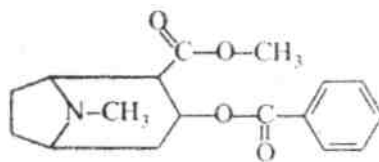
Алкалоїд скополамін [скопіновий ефір (-)-тропової кислоти] міститься разом з атропіном і гіосціаміном в рослинах: кра-сапці, блекоті, дурмані. За хімічною структурою він має схожість з атропіном. Його молекула являє собою складний ефір, утворений аміноспиртом скопіном і троповою кислотою.



Скополамін нагадує атропін і за фармакологічною дією. Він теж відноситься до холінолітичних засобів. Також, як і атропін, здатний розширювати зіницю, але мідріатичний ефект скополаміну менш тривалий. В медицині скополамін застосовують у вигляді бромоводневої солі.

4.7.3. Кокаїн

Алкалоїд кокаїн (метилевий ефір бензоїлекгоніну) міститься в



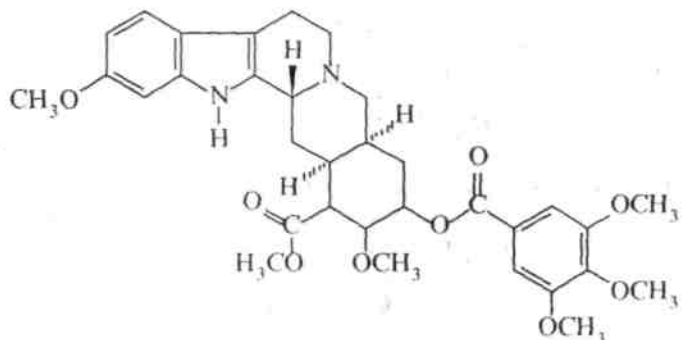
листі чагарника кока (*Erythroxylon /nca*), що росте в Південній Америці. За хімічною структурою кокаїн являє собою складний ефір, утворений гідроксикислотою ек-гоніном, метиловим спиртом і бензойною кислотою. Кокаїн справляє сильну місцевоанестезуючу дію. Проте через високу токсичність і здатність викликати кокаїнізм (наркоманія) він має обмежене застосування. У вигляді хлороводневої солі кокаїн використовують здебільшого як місцевоанестезуючий засіб у очній практиці, а також для місцевого знеболювання слизових оболонок порожнини рота, носа, горла, анестезії пульпи зуба.

4.8. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ІНДОЛУ

Конденсована система індолу входить до складу багатьох алкалоїдів, котрі мають, як правило, складну будову. Більшість алкалоїдів групи індолу містить два атоми азоту, один з яких входить в індольне ядро, а другий знаходиться на відстані двох вуглень-вуглецевих зв'язків від Р-поліження індольного ніклу. Найбільшу практичну цінність з цієї групи становлять алкалоїди резерпін і стрихнін.

4.8.1. Резерпін

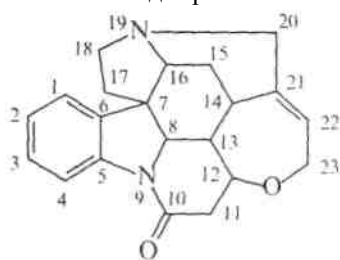
Алкалоїд резерпін міститься в корінні рослини раувольфія зміїна [*Rauwolfia serpentina*], що росте в Індії.



Резерпін жовтуватий дрібнокристалічний порошок, малорозчинний у воді, етанолі та діетиловому ефірі, легко розчинний в хлороформі та оцтовій кислоті. Резерпін виявляє гіпотензивну активність (зменшує кров'яний тиск) і справляє заспокійливу дію на центральну нервову систему. Застосовується в медицині переважно для лікування гіпертонічної хвороби та психічних розладів.

4.8.2. Стрихнін

Алкалоїд стрихнін міститься в насінні тропічної рослини *Strychnos*



nix vomica (блювотний горіх). Він є складною конденсованою багатоядерною сполукою, молекула якого складається з семи кілець. З двох атомів азоту в молекулі стрихніну основні властивості виявляє тільки атом азоту в положенні 19. За участю цього атома азоту стрихнін утворює солі з кислотами. Атом азоту в положенні 9 входить до складу лактамного кільця, котре

під дією розчинів лугів розмикається. Через наявність у структурі стрихніну подвійного зв'язку (C" = Cj він здатний гідруватися, знебарвлювати бромну воду та перманганат калію. Стрихнін є дуже отруйною речовиною. В малих дозах від діє збудливо на центральну нервову систему, тонізує скелетну мускулатуру, м'яз серця, у великих дозах викликає судороги. У вигляді солі з азотною кислотою застосовується як тонізуючий засіб.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

1. Які органічні сполуки називають алкалоїдами? Наведіть їх класифікацію.
2. Охарактеризуйте методи виділення алкалоїдів з рослинної сировини.
3. Назвіть найважливіші алкалоїди групи піридину, хіноліну, ізохіноліну, ізохінолінофенантрону та тропану.
4. Чим відрізняються за будовою алкалоїди нікотин і анабазин, морфін та кодеїн, атропін і гіосциамін? Наведіть структурні формули зазначених алкалоїдів.

Глава 5

ВУГЛЕВОДИ

Термін «вуглеводи» запропоновано в 1844 р. російським хіміком К.Г.Шмидтом на підставі даних елементного складу перших представників цього класу сполук, тому що було встановлено, що їх молекули складаються з атомів вуглецю, водню і кисню, причому і співвідношення атомів водню і кисню таке саме, як в молекулі води $[C_x(H_2O)_y]$.

Подальше вивчення будови цих сполук і відкриття речовин зі складом, який не відповідає зазначеній емпіричній формулі, показали, що віднесення їх до «гідратів вуглецю» є лише формальним, але прийнята назва «вуглеводи» збереглася. Тепер до вуглеводів **відносять численну групу природних і синтетичних сполук, які є за хімічною будовою полігідроксильними речовинами, що містять альдегідну або кетонну групи, або ж утворюючими їх при гідролізі.**

Вуглеводи (цукри) складають основну масу органічних речовин нашої планети. В рослинному і тваринному світі вони широко розповсюджені головним чином у вигляді різних похідних і значно рідше - у вільному вигляді. Вуглеводи, виконуючи різні життєво важливі функції, є вихідним матеріалом для біосинтезу багатьох органічних сполук живих організмів.

В природі вуглеводи утворюються в результаті фотосинтезу, що здійснюється рослинами за участю діоксиду вуглецю, води і пігментів, які поглинають сонячне світло (хлорофіл та ін.).

Для рослин одні види вуглеводів є будівельним матеріалом, виконуючи опорну функцію (целюлоза), інші джерелом резервної енергії (крохмаль, інулін). Для людини і тварин вуглеводи є продуктами харчування з високою енергетичною цінністю. В організмі крохмаль, дисахариди, а у деяких випадках і целюлоза під впливом ферментів розпадаються з утворенням, в основному, глюкози, котра окиснюється у тканинах до діоксиду вуглецю і води з виділенням енергії. Надлишок глюкози перетворюється на глікоген, який запасастся в печінці та м'язах. Глікоген забезпечує організм глюкозою при виконанні фізичних навантажень, а також при нестачі або відсутності їжі. Вуглеводи входять до складу гліколіпідів, глікопротеїдів, нуклеотидів, нук-леозидів і нуклеїнових кислот, що складають, як відомо, основу живої матерії.

Вуглеводи складають сировинну базу для текстильної, целюлозно-паперової, харчової, деревообробної та інших галузей промисловості.

В залежності від числа моносахаридних одиниць, зв'язаних в молекулу, вуглеводи діляться на прості та складні.

Прості вуглеводи, або **моносахариди** (монози) не здатні гідролізуватися. Складні вуглеводи при гідролізі утворюють моносахариди. Складні вуглеводи, в свою чергу, хоча й умовно, класифікуються на олігосахариди, що утворюють при гідролізі від двох до десяти молекул моносахаридів, і полісахариди (поліози), що гідролізуються з утворенням більше десяти молекул моносахаридів.

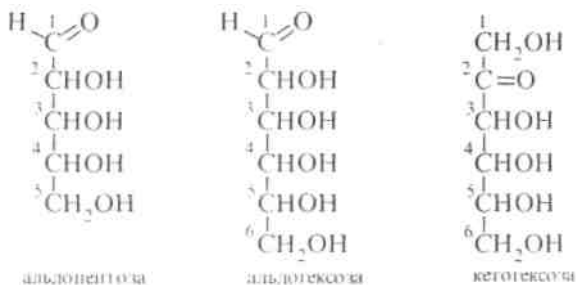
5.1. МОНОСАХАРИДИ

Моносахариди являють собою **полігідроксильні** сполуки, що містять альдегідну або кетонну групи. Їх ще називають **монозами, або простими вуглеводами (цукрами)**.

Моносахариди, за виключенням глюкози і фруктози, рідко зустрічаються в природі у вільному вигляді. В основному вони входять до складу оліго- і полісахаридів, глікозидів, гліколіпідів, нуклеозидів та інших високомолекулярних сполук.

5.1.1. Класифікація і номенклатура

Моносахариди класифікують з урахуванням двох ознак характеру оксогрупи (альдегідна або кетонна) і довжини вуглецевого ланцюга. В залежності від наявності в структурі моносахаридів альдегідної або кетонної групи, їх поділяють на альдозу і кетозу. У відповідності до числа атомів вуглецю в молекулі, моносахариди класифікують на триози (C₃), тетрози (C₄), пентози (C₅), гексози (C₆) і т. д. Моносахариди, до складу котрих входить більше шести атомів вуглецю, називають вищими цукрами. Більшість природних моносахаридів є пентозами і гексозами. Звичайно при класифікації враховуються водночас обидві класифікаційні ознаки, наприклад, альдопентоза, альдогексоза, кетопентоза, кетогексоза.



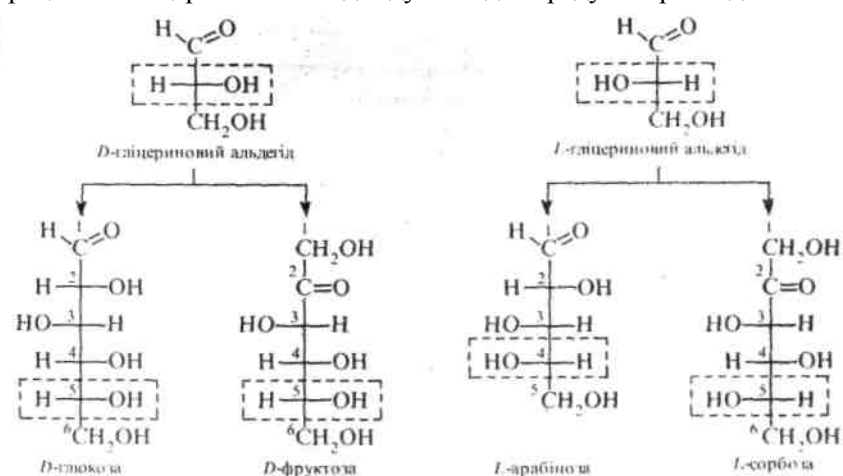
В назвах моносахаридів, як правило, використовують тривіальну номенклатуру. Всі тривіальні назви мають закінчення -оза, наприклад, глюкоза, фруктоза, галактоза, рибоза та ін. Номенклатура ІЮПАК до назв вуглеводів практично не застосовується.

5.1.2. Стереїзомерія

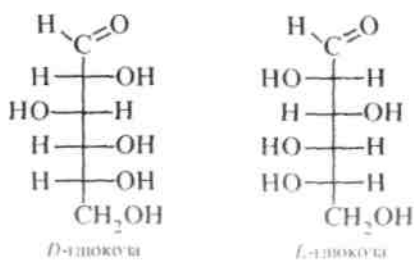
Молекули моносахаридів містять декілька асиметричних атомів вуглецю і тому вони існують у вигляді різних просторових ізомерів. Наприклад, альдопентоза має 3 асиметричні атоми вуглецю, тому одній і тій самій структурній формулі відповідає 8 стереїзомерів (2^3), альдогексоза містить 4 асиметричні вуглецеві атоми і може існувати у вигляді $2^4 = 16$ стереїзомерів (див. кн. 1. с. 72).

Для зображення стереїзомерів на площині використовують проєкційні формули Фішера (див. кн. 1, с. 71).

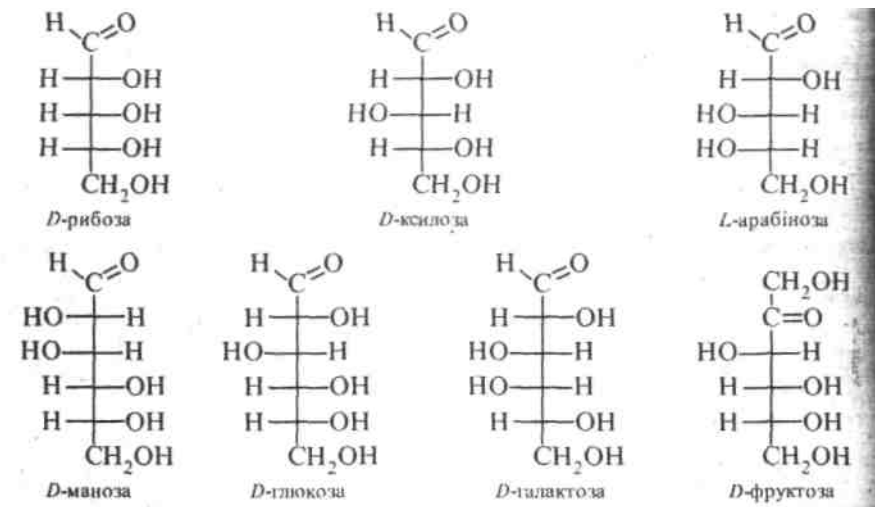
Всі ізомери моносахаридів підрозділяють на *D*- і *L*-стереохімічні ряди, належність до котрих визначається за конфігурацією асиметричного атома вуглецю, максимально віддаленого від карбонільної групи (для пентоз — C_4 , для гексоз — C_5). Якщо конфігурація цього хірального атома вуглецю співпадає з конфігурацією *D*-гліцеринового альдегіду, то моносахарид відносять до *D*-ряду, якщо ж з конфігурацією *L*-гліцеринового альдегіду то до *L*-ряду. наприклад:



Так, з 16 стереїзомерів альдогексози 8 відносяться до *D*-ряду, а 8 до *L*-ряду. Представники *D*-ряду є оптичними антиподами *L*-ряду, тобто альдогексоза існує у вигляді 8 пар енантіомерів. Наприклад, енантіомерами є *D*-глюкоза і *L*-глюкоза.



Переважна більшість природних моносахаридів відноситься до β-ряду. Найважливішими природними моносахаридами є:



Просторові ізомери моносахаридів, які відрізняються конфігурацією одного або декількох атомів вуглецю і не відносяться до дзеркальних ізомерів (енантиомерів) називаються діастереомерами (див. кн. 1, с. 74). Так, D-глюкоза і L-галактоза, D-манноза і D-глюкоза, L-манноза і D-галактоза складають пари діастереомерів. Діастереомери, що розрізняються конфігурацією тільки одного асиметричного атома вуглецю, називаються епімерами. Наприклад, D-глюкоза і L-галактоза, а також L-глюкоза і L-манноза, складають пари епімерів. Таким чином, епімерія є окремим випадком діастереомерії.

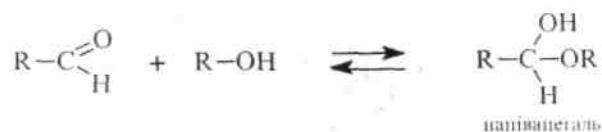
Найважливішою властивістю речовин, молекули котрих мають асиметричний атом вуглецю або асиметричні в цілому, є їх здатність обертати площину поляризованого променя світла. Тому моносахариди виявляють оптичну активність. Обертання площини поляризованого світла праворуч позначають знаком (+), а ліворуч знаком (-). Однак слід пам'ятати, що напрям обертання визначається експериментально і ніяким чином не пов'язаний з конфігурацією, тобто належністю до D- або L-ряду. Так, форма L-глюкози, котра зустрічається в природі, є правообертальною, а природна форма L-фруктози лівообертальною.

5.1.3. Будова моносахаридів

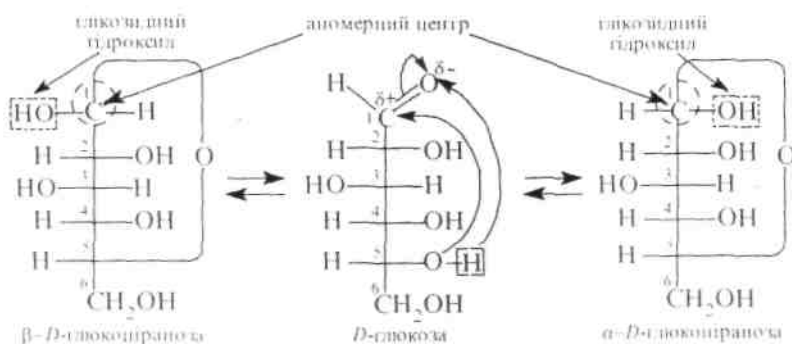
Тривалий час в науці панувало уявлення, що моносахариди є сполуками з відкритим вуглецевим ланцюгом, містять у своєму складі альдегідну або кетонну групу і декілька спиртових гідроксилів. Однак, при глибокому вивченні їх будови було встановлено, що ряд властивостей моносахаридів не узгоджується з уявленнями, що існу-

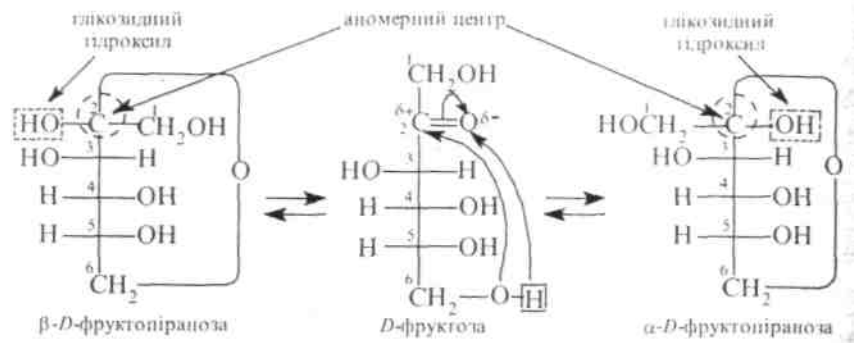
вали. Так. виявилося, що моносахариди, будучи альдегідами, не дають деяких реакцій на альдегідну групу. Зокрема, вони не утворюють за звичайних умов гідросульфитні похідні, не дають забарвлення з фуксинсірчистою кислотою. При нагріванні моносахаридів зі спиртами в присутності сухого хлороводню в реакцію вступає тільки одна гідроксильна група вуглеводу, хоча, виходячи з лінійної структури, за цих умов маг утворитися сполука типу простого ефіру по всіх гідроксильних групах. Не мало пояснення характерне для моносахаридів явище мутаротації (від лат. *muta* «змінюю», *rotatio* «обертання») зміна величини оптичного обертання свіжоприготованих розчинів. Для пояснення цих фактів російським хіміком А. А. Коллі (1870 р.), а потім німецьким хіміком Б. Толленсом (1883 р.) було висловлено припущення про циклічну будову моносахаридів.

Як відомо, альдегіди реагують зі спиртами з утворенням напів-ацеталів (див. кн. 2. с. 328).

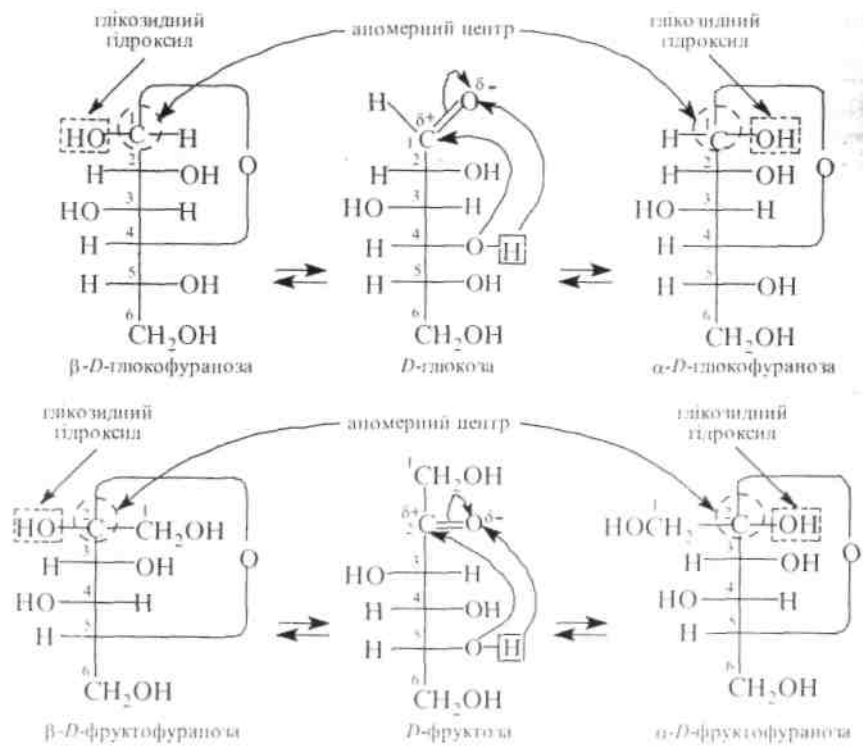


Аналогічно, моносахариди, будучи полігідроксальдегідами або полігідроксикетонами, утворюють циклічні напівацетали в результаті внутрішньомолекулярної взаємодії карбонільної та просторово зближеної з нею спиртової груп. Причому, у відповідності з теорією напруження циклів, найбільш сприятлива взаємодія, якщо вона приводить до утворення п'яти- або шестичленних циклів. Шестичленний цикл утворюється при взаємодії оксогрупи з гідроксильною групою при С альдогексоз або С^{1'} кетогексоз. Він називається піранозним (від шестичленного гетероциклу пірану).





При взаємодії оксогрупи з гідроксильною групою при C⁴ альдогексоз або C⁵ кетогексоз утворюється п'ятичленний цикл, який називають **фуранозним** (від п'ятичленного гетероциклу фурану).



Внутрішньомолекулярне утворення напівацеталю приводить до того, що вуглецевий атом карбонільної групи перетворюється на асиметричний. Цей новий хіральний центр називається аномерним, а відповідні йому два нові стереоізомери α - і β -аномерами. Утворена в процесі циклізації моносахариду гідроксильна група при аномерно-

му центрі називається напівацетальною або **глікозидною**. У α -аномеру розміщення напівацетального гідроксиду таке саме, як і гідроксиду «кінцевого» хірального центру (асиметричного атома вуглецю, що визначає належність до *D*- або *L*-ряду). Таким чином, у проєкційних формулах моносахаридів *D*-ряду глікозидний гідроксил у α -аномеру розміщений праворуч від вертикальної лінії вуглецевого ланцюга, а у β -аномеру ліворуч. Наведені вище зображення циклічних форм моносахаридів називаються **формулами Коллі-Толленса**.

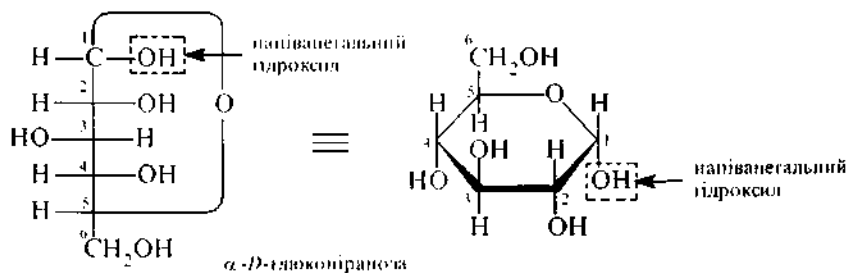
Оскільки формули Коллі-Толленса громіздкі та незручні для зображення циклічних структур, англійський хімік-органік Х.Хеурс у 20-х роках ХХ століття запропонував зображувати циклічні форми моносахаридів у вигляді плоских багатокутників, розміщених перпендикулярно площині креслення. Хімічні зв'язки циклу, що знаходяться над площиною, зображують жирними лініями, а зв'язки, розміщені за площиною - - звичайними лініями. Атом кисню в циклі розміщується за площиною рисунка, причому у піранозному циклі — в правому куті. Символи атомів вуглецю в циклі звичайно випускаються. Замісники розміщуються над і під площиною циклу.

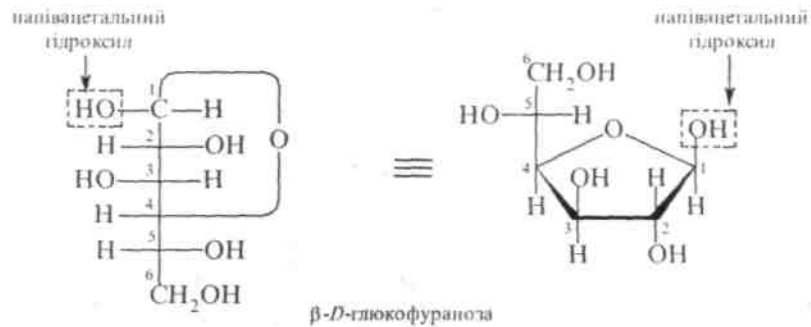


Ці формули дістали назву формул Хеурса.

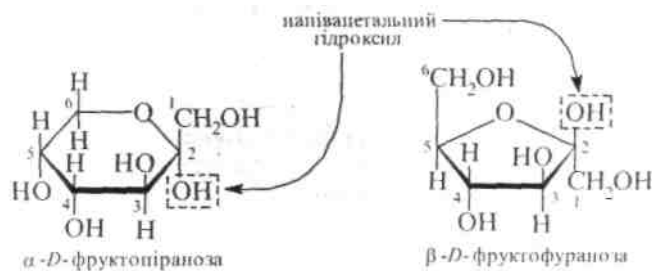
Для переходу від формул Коллі-Толленса до формул Хеурса використовують такі правила:

1. Замісники, розміщені у формулі Коллі-Толленса ліворуч від вертикальної лінії вуглецевого ланцюга, зображуються у формулі Хеурса над площиною циклу, а замісники, розміщені праворуч під площиною. Це означає, що у α -аномеру моносахаридів *D*-ряду напівацетальний гідроксил знаходиться під площиною циклу, а у β -аномеру над площиною.
2. У альдогексоз *D*-ряду у піранозній формі група $-\text{CH}_2\text{OH}$, а у фуранозній група $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ завжди розміщується над площиною циклу, наприклад:

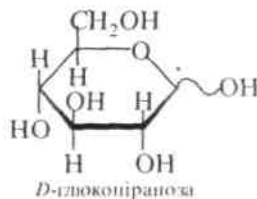




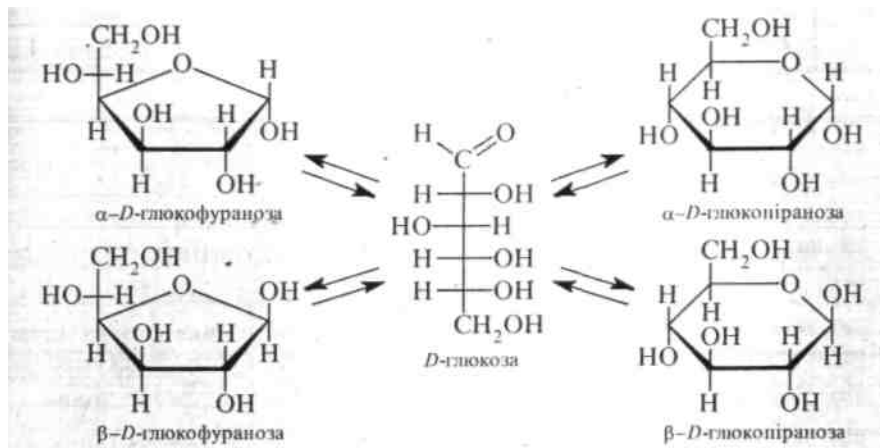
Аналогічно зображуються за допомогою формул Хеурса піра-нозні та фуранозні форми кетогексоз.



При зображенні суміші α - і β -аномерів у формулі Хеурса символ атома водню у глікозидного атома вуглецю випускають, а розміщення гідроксильної групи позначають хвилястою лінією.



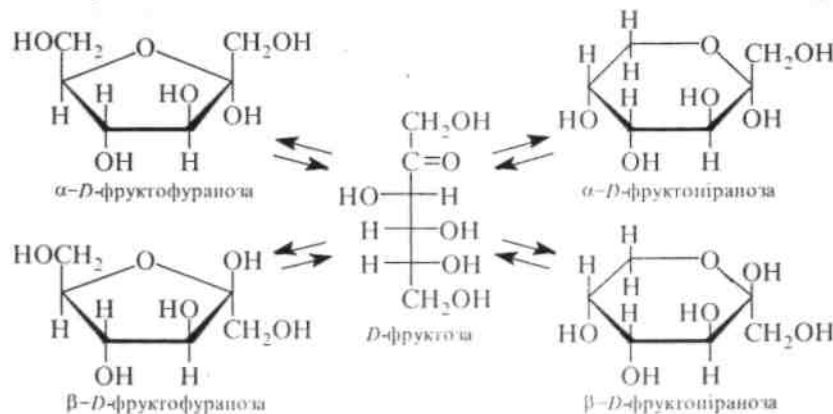
Таутомерія. Моносахариди є таутомерними речовинами. У кристалічному стані вони мають циклічну будову. Так, D-глюкоза, одержана дробною кристалізацією з етилового спирту або води, знаходиться у формі α -D-глюкопіранози. У водному розчині циклічна форма під впливом розчинника перетворюється через відкриту оксо-форму в інші циклічні форми піранозні та фуранозні з α - і β -кон-фігурацією аномерного центру. Таким чином, у водному розчині моносахариди існують у вигляді п'яти таутомерних форм відкритої, α - та β -піранозних і α - та β -фуранозних.



Такий вид таутомерії називається *цикло-оксо-таутомерією*, або *кільчато-ланцюговою таутомерією*.

Перехід одної форми в інші відбувається безперервно. Через певний час в розчині встановлюється рухома (динамічна) рівновага, при якій кількість усіх форм залишається постійною. У рівноважній суміші таутомерів альдогексоз переважають піранозні форми. Наприклад, рівноважна система D-глюкози складається з 64% β -D-глюкопіранози і близько 36% α -D-глюкопіранози. Фуранозні форми та відкрита присутні у дуже малих кількостях.

Аналогічні таутомерні перетворення відбуваються у водних розчинах кетоз. Нижче наведено схему *цикло-оксо-таутомерії* D-фруктози.



В рівноважній системі таутомерів D-фруктози переважають фуранозні форми.

Здатність моносахаридів до *цикло-оксо-таутомерії* пояснює виявлене задовго до встановлення їх будови явище мутаротації.

Мутаротація (від лат. *muto* — «змінюю» і *rotatio* — «обертання») — спонтанна зміна величини оптичного обертання свіжоприготованих розчинів оптично активних сполук.

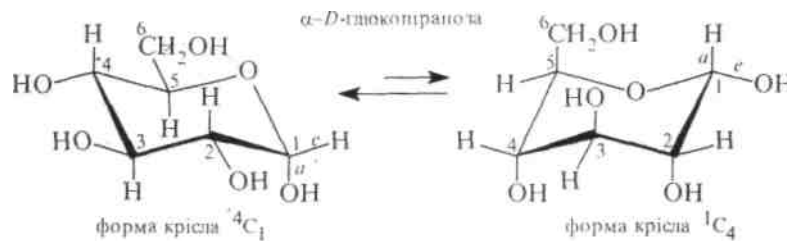
Наприклад, у свіжоприготованому водному розчині глюкози і спостерігається зменшення кута оптичного обертання з $+113^\circ$ до " установлення постійного значення $+52,5^\circ$. Хімічною основою цього процесу є г[^]луш-оксо-таутомерія. Як відомо, кристалічна глюкоза являє собою охО-глюкопіранозу, котра має питоме обертання

$[\alpha]_D^{20} +113^\circ$. При розчиненні у воді ця форма через альдегідну перетворюється в інші таутомерні форми, між котрими досягається стан рівноваги. У рівноважній системі знаходяться всі 5 таутомерних форм, але переважає β -О-глюкопіраноза, що має $[\alpha]_D +19^\circ$. Зовнішнім проявом цього процесу є поступове зменшення кута обертання до встановлення постійного значення $+52,5^\circ$, характерного для рівноважної суміші таутомерів.

Конформації моносахаридів. Фуранозні форми моносахаридів мають практично плоску просторову будову, а тому замісники у п'ятичленному циклі змушені знаходитися в нестійкій заслоненій конформації.

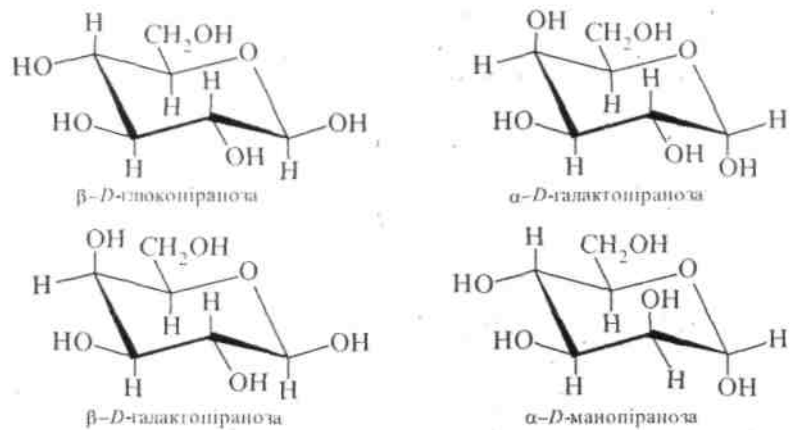
Для піранозних циклів найвигіднішою формою, що відповідає мінімуму енергії, є форма крісла, у котрій замісники знаходяться в конформації, близької до загальмованої. Тому фуранозні форми моносахаридів термодинамічно менш вигідні, ніж піранозні.

Слід відмітити, що з двох можливих типів конформації крісла піранозних форм (1C_4 і 4C_1)* стійкішою є та, у котрій максимальне число об'ємних замісників (група ОН і особливо CH_2OH) знаходиться в екваторіальних положеннях.

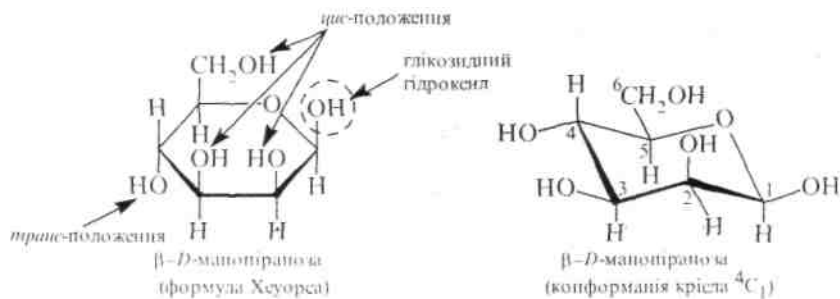


Для більшості альдогексоз /)-ряду вигіднішим є крісло C_1 .

Цифри у верхніх і нижніх індексах вказують на номери атомів вуглецю, що знаходяться у верхніх і нижніх положеннях крісла.



Для переходу від формули Хеурса піранозного циклу до конформації крісла C₁ зображують фігуру крісла з атомом кисню, у котрої атом С знаходиться у верхньому, а атом Су нижньому положеннях. Глікозидний гідроксил у формулі α -аномеру розміщують аксіально, у формулі β -аномеру — екваторіально. Решту замісників переносять з урахуванням *цис*- або *транс*- положення їх у формулі Хеурса за відношенням до глікозидного гідроксиду, наприклад :



5.1.4. Способи добування

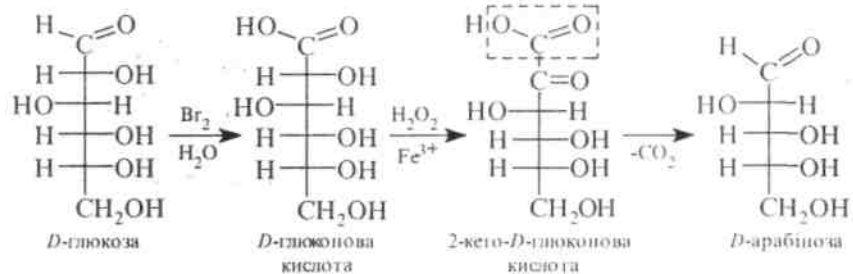
Вуглеводи широко розповсюджені в природі. Вони утворюються у зелених частинах рослин з вуглекислого газу та води в процесі *фотосинтезу*.



Найважливішим способом добування моносахаридів є *кислотний гідроліз природних ди- і полісахаридів*. Так, D-глюкозу добувають гідролізом крохмалю, суміш D-глюкози з O-фруктозою гідролізом сахарози і т.д.

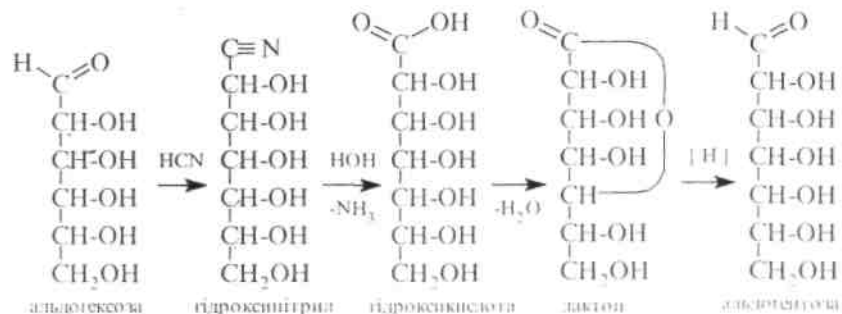
Синтетичні методи застосовують, як правило, для добування малодоступних моносахаридів. У більшості випадків ці методи основані на перетворенні моносахаридів, які легко виділяються з природних джерел (D-глюкоза, L-галактоза, /)-маноза та ін.), в інші моносахариди шляхом укорочення або подовження вуглецевого ланцюга.

Розпад за Руффом. Це один з класичних методів укорочення вуглецевого ланцюга, оснований на окисненні моносахаридів.



Спочатку моносахарид окиснюють за м'яких умов до альдонової кислоти (див. с. 138). Далі кислоту окиснюють пероксидом водню у присутності солей заліза (III) до 2-кетальдонової кислоти, котра в результаті декарбоксілювання перетворюється на моносахарид, який містить на один атом вуглецю менше, ніж вихідний.

Ціангідриновий синтез. Суть методу полягає в приєднанні ціановодню за подвійним зв'язком карбонільної групи альдози з дальшим гідролізом гідроксинітрилу, що утворився, до гідроксикислоти, котра через стадію лактонізації та відновлення перетворюється в альдозу, що містить на один атом вуглецю більше, ніж вихідна.



Ціангідриновий синтез дозволяє нарощувати вуглецевий ланцюг і застосовується для добування вищих альдоз з нижчих.

5.1.5. Фізичні властивості

Моносахариди тверді гігроскопічні речовини, легко розчинні у воді, важко розчинні в етанолі та практично нерозчинні в діетиловому ефірі, бензолі, діоксані. Значна частина моносахаридів F кристалічними речовинами. Водні розчини моносахаридів мають, як правило, солодкий смак і нейтральну реакцію. У розчинах молекули моносахаридів сильно сольватовані, що приводить до утворення в'язких «сиропів», у котрих процес кристалізації значною мірою уповільнюється.

Це пояснюється, з одного боку, повільним утворенням центрів кристалізації через утруднення в орієнтації молекул моносахаридів у в'язких розчинах, а з іншого боку, встановленням таутомерної рівноваги з низькою концентрацією таутомеру, найбільш схильного до кристалізації.

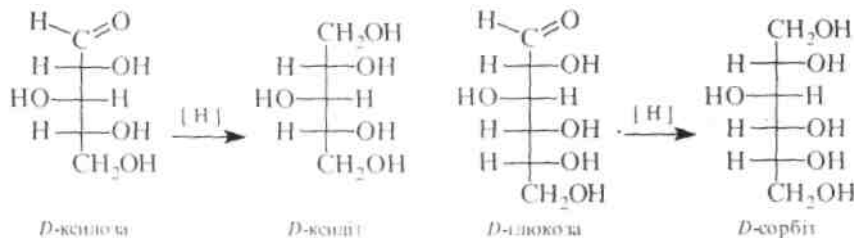
Кристали багатьох моносахаридів складаються з молекул у піранозній формі. Розчини моносахаридів оптично активні.

5.1.6. Хімічні властивості

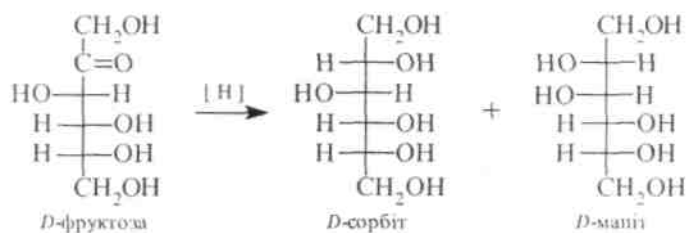
Будучи полігідроксикарбонільними сполуками, моносахариди виявляють хімічні властивості карбонільних сполук, багатоатомних спиртів, а також циклічних напівацеталів.

Хімічні перетворення в ряду Моносахаридів можна умовно розділити на дві групи: реакції за участю відкритих форм моносахаридів і реакції за участю циклічних форм.

А. Реакції за участю відкритих ферм *Відновлення*. При відновленні моносахаридів воднем у присутності каталізатора (нікель, паладій), боргідридом натрію або амальгамою натрію в розбавленій сірчаній кислоті утворюються багатоатомні спирти. З L-глюкози при цьому утворюється спирт - L-сорбіт. з L-манози L-маніт, з D-ксилози L-ксиліт і т. д.

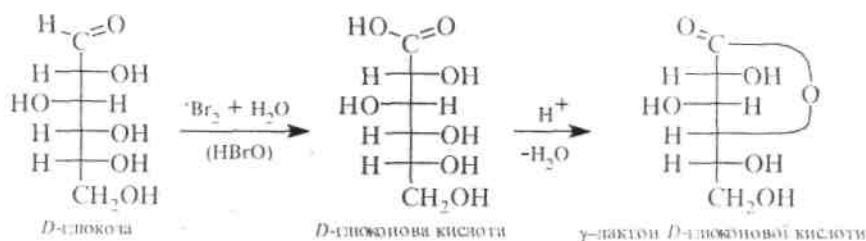


L-Ксиліт і L-сорбіт кристалічні речовини, солодкі на смак, застосовуються при цукровому діабеті як замітники цукру. D-Сорбіт є проміжним продуктом у промисловому синтезі аскорбінової кислоти з L-глюкози. При відновленні L-фруктози утворюється екімолекулярна суміш D-сорбіту та L-маніту, що пов'язано з перетворенням карбонільної групи при С" в асиметричний центр.

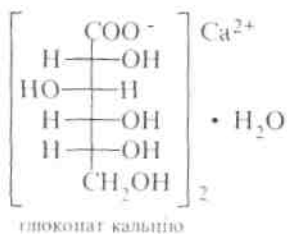


Окиснетія. Моносахариди легко окиснюються, але, в залежності від природи окисника та умов окиснення, утворюються різні продукти. У кислому та нейтральному середовищі окиснення проходить без руйнування вуглецевого ланцюга молекули, в лужному середовищі, як правило, воно супроводжується розщепленням вуглецевого скелета.

Окиснення в кислому і нейтральному середовищі. При використанні слабких окисників, наприклад, бромної води або розбавленої азотної кислоти, альдози окиснюються з утворенням одноосновних поліоксикислот, які дістали загальну назву альдонові кислоти. Л-Глюкоза за цих умов дає D-глюконову кислоту, D-галактоза D-галактонову кислоту і т.д. У кислих розчинах альдонові кислоти, що утворилися, відщеплюють воду і перетворюються на відповідні γ -лактони.

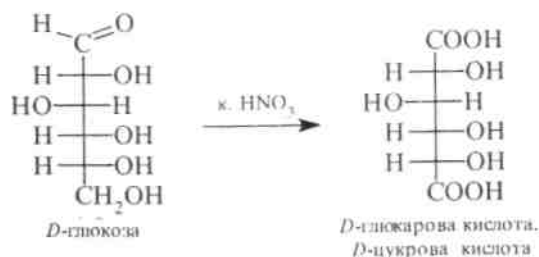


Кальцієва сіль D-глюконової кислоти глюконат кальцію

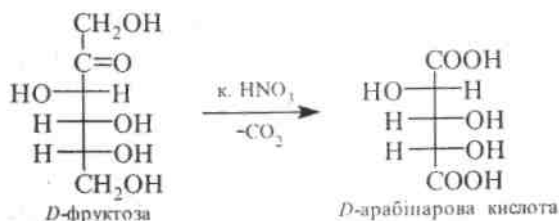


застосовується у медицині при алергічних захворюваннях, шлункових, кишкових, легневих, маткових і носових кровотечах, різних захворюваннях шкіри, токсичних ураженнях печінки та ін.

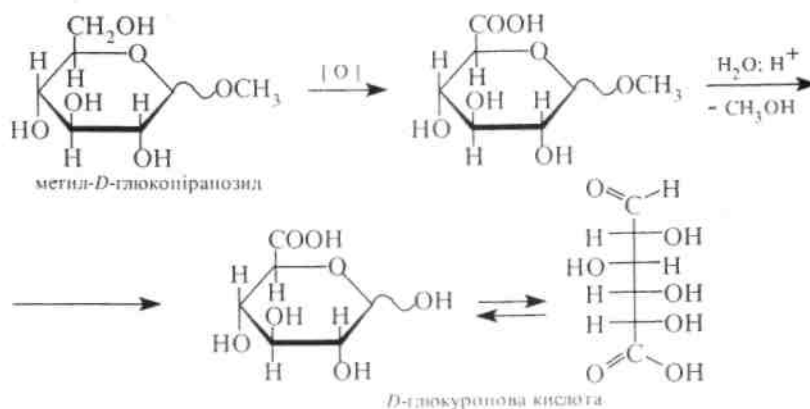
Кетози бромною водою не окиснюються. Сильні окисники, наприклад, концентрована HNO_3 , окиснюють у молекулі альдоз альдегідну і первинну спиртову групи з утворенням дикарбонових оксикислот, які дістали загальну назву альдарові, або цукрові, кислоти. Так, Л-глюкоза окиснюється в Л-глюкоарову кислоту, Л-маноза у D-манарову, Л-галактоза в D-галактарову (слизову) кислоту, наприклад :



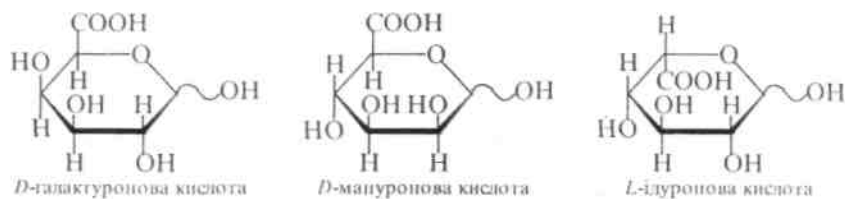
При окисненні кетоз за аналогічних умов відбувається розрив вуглецевого ланцюга за місцем карбонільної групи з утворенням дикарбонної кислоти.



При селективному окисненні у молекулі альдози первинної спиртової групи без участі вельми схильної до окиснення альдегідної групи утворюються уроніві кислоти. Окисненню в таких випадках піддають моносахариди з захищеною альдегідною групою, наприклад, глікозиди (див. нижче):



Уроніві кислоти широко розповсюджені в природі. Вони входять до складу багатьох полісахаридів. Поряд з D-глюкуроною кислотою широко представлені D-і алактуронова, L-мануронова і L-ідуоронова кислоти.



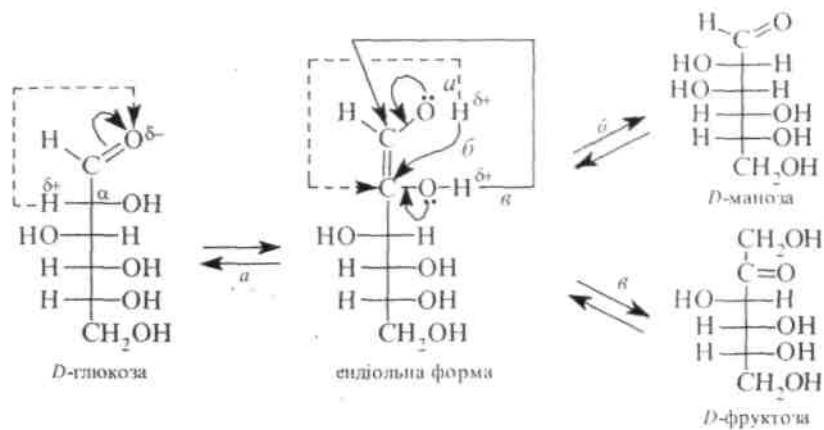
L-Галактуронова кислота є компонентом пектину фруктів, *D*-мануронова кислота міститься в різних морських водоростях, β -D-глюкуронова та L-идуоронова кислоти входять до складу гепарину та інших полісахаридів. Уронові кислоти беруть участь у процесі виведення з організму токсичних речовин.

Окиснення у лужному середовищі. Подібно до альдегідів, моносахариди окиснюються аміачним розчином оксиду срібла (реактив Толленса) і гідроксидом міді (II) у лужному розчині, або ж реактивом Фелінга (див. кн. 2, с. 431). В ці реакції вступають як альдози, так і кетози, тому що у лужному середовищі кетози ізомеризуються в альдози (див. нижче). З реактивом Толленса здійснюється реакція «срібного дзеркала». З реактивом Фелінга та гідроксидом міді (II) у лужному розчині утворюється оксид міді (II) червоно-оранжевого кольору. Моносахариди при окисненні у лужному середовищі розщеплюються до суміші продуктів окиснення. Ці реакції є якісними на альдози і кетози.



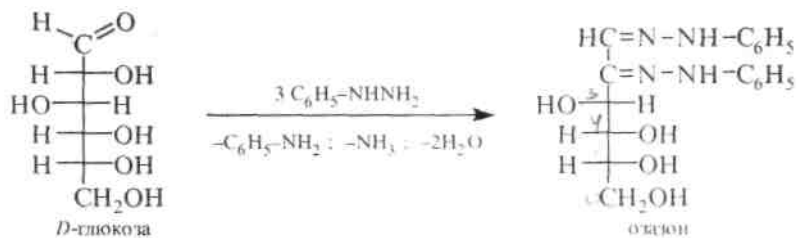
Перетворення моносахаридів під дією лугів (епімеризація). В розбавлених розчинах лугів при кімнатній температурі моносахариди піддаються ізомеризації з утворенням рівноважної суміші моноз, які розрізняються конфігурацією вуглецевих атомів C і C. Так, β -D-глюкоза, витримана у розчині гідроксиду натрію (8-10%) при 35 °C протягом 4 діб, перетворюється на суміш, яка складається з β -D-фруктози (-28%), β -D-манози (~3%) і D-глюкози (~69%). Аналогічна ізомеризація спостерігається у кетоз, наприклад, фруктози. Ізомерні перетворення моносахаридів під дією лугів називають епімеризацією, оскільки вони приводять до утворення епімерів, наприклад, глюкози і манози.

Взаємоперетворення у слаболужному середовищі проходить через ендіольну форму, котра утворюється в результаті міграції до карбонільної групи рухливого водню при α -атомі вуглецю.

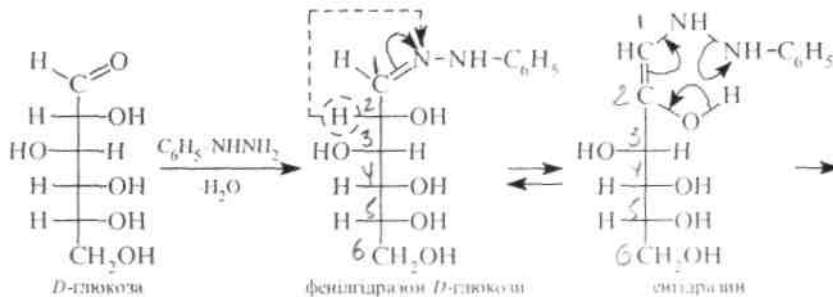


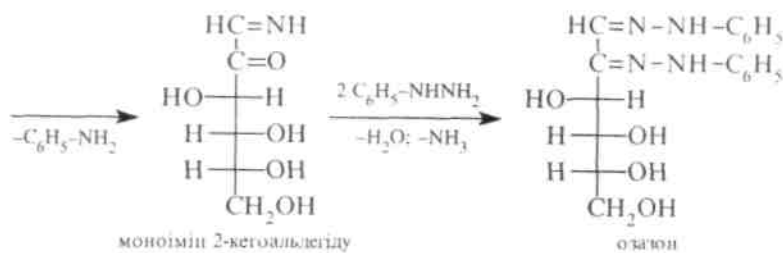
При зворотному перетворенні ендіольної форми на карбонільну утворюється суміш трьох моносахаридів.

Утворення озонів. При нагріванні моносахаридів з фенілгідразином у молярному співвідношенні 1:3 утворюються біс-фенілгідрозони, що дістали назву **озони**.

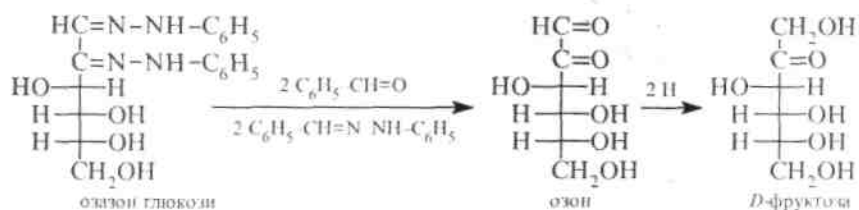


Механізм реакції. Утворення озонів іде за декілька стадій. Спочатку молекула моносахариду реагує з однією молекулою фенілгідразину, утворюючи фенілгідрозон, котрий в результаті внутрішньо-молекулярної окисно-відновної реакції піддається перегрупуванню в моноімін 1,2-дикарбонільної сполуки. Потім моноімін при взаємодії з двома молекулами фенілгідразину перетворюється на озон.



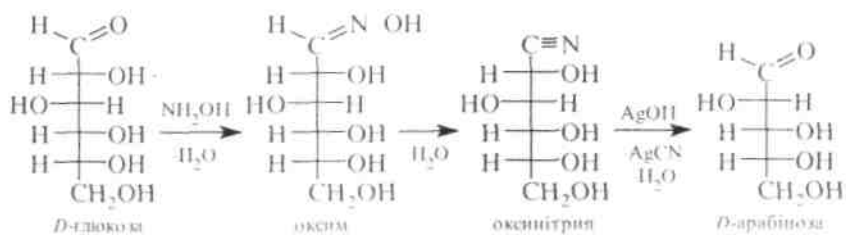


Оزازони являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, не розчинні у воді. β -Глюкоза, D-маноза і β -фруктоза дають один і той самий оزازон. Під дією хлороводневої кислоти або при нагріванні з бензальдегідом оزازони легко відщеплюють дві молекули фенілгідразину, утворюючи відповідні **озони** (кетогальдегіди). При відновленні озонів амальгамою натрію у слабкокислих розчинах утворюються кетози.

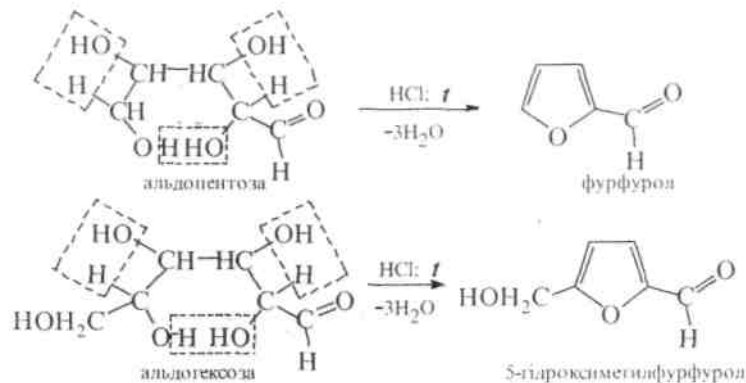


Таким чином, реакція моносахаридів з фенілгідразином дозволяє здійснити перехід від альдоз через оزازони і озони до кетоз.

Взаємодія з гідроксиламіном. Альдози легко вступають в реакцію з гідроксиламіном, утворюючи оксими. У присутності водовіднаючих засобів оксими можуть бути перетворені на відповідні оксинітрили, котрі під дією іонів срібла відщеплюють HCN і утворюють оксальдегіди, що містять на один атом вуглецю менше, ніж у вихідній альдози. За допомогою цих реакцій можна здійснити перехід від вищих альдоз до нижчих.



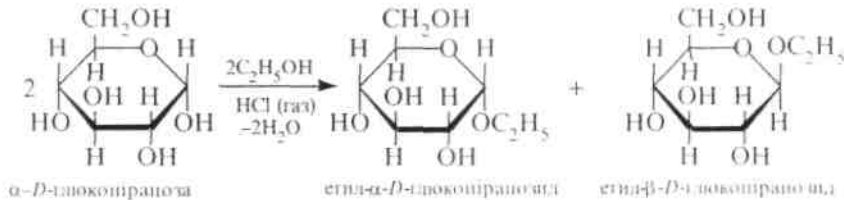
Внутрішньомолекулярна дегідратація. При нагріванні з мінеральними кислотами (HCl, H₂SO₄) пентози піддаються внутрішньомолекулярній дегідратації з утворенням фурфуролу, а гексози 5-гідроксиметилфурфуролу:



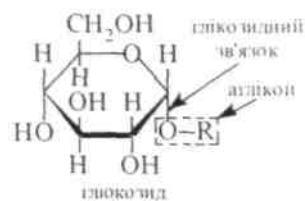
Ця реакція дозволяє відрізнити гексози від пентоз. Фурфурол дає червоне забарвлення з аніліном у присутності хлорводневої кислоти (якісна реакція на пентози).

5-Гідроксиметилфурфурол утворює червоне забарвлення з резорцином (реакція Селіванова на фруктозу).

Б. Реакції за участю циклічних форм *Утворення глікозидів.* Моносахариди, будучи циклічними напіва-цеталіями, реагують у присутності кислотного каталізатора зі спиртами та фенолами. Реакція проходить за участю напівацетальної гідроксильної групи і приводить до утворення циклічних ацеталів, які дістали назву глікозиди. Незалежно від вихідної форми моносахариду, у процесі реакції утворюється суміш *α*- та *β*-глікозидів.

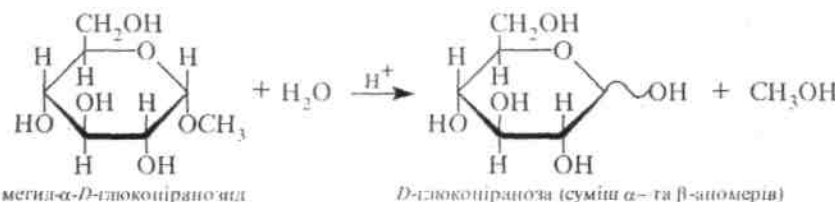


Назви глікозидів утворюють з назв моносахаридів, замінюючи суфікс-оза на -озид. Наприклад: фруктозид, галактозид, рибозид, глюкозид тощо. В залежності від розміру циклу (піранозний, фуранозний) глікозиди поділяють на піранозиди і фуранозиди. *α*- та *β*-Аномерам моносахаридів відповідають *α*- та *β*-глікозиди. Невуглеводну частину молекули глікозиду називають агліконом. Хімічний зв'язок між аномерним атомом вуглецю моносахариду і агліконом у глікозиді називається глікозидним.

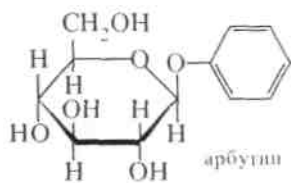


В зв'язку з тим, що у молекулах глікозидів відсутній вільний напівацетальний гідроксил, вони, на відміну від моносахаридів, не здатні до таутомерії у водних розчинах, не мутарують і не виявляють відновних властивостей.

Глікозиди як ацетали легко гідролізуються у кислому середовищі, але виявляють стійкість до гідролізу у слаболужному середовищі. У процесі гідролізу утворюється суміш α -та β -аномерів відповідного моносахариду.

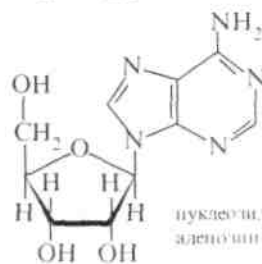


Глікозиди вельми широко розповсюджені в природі. У переважній більшості вони є β -глікозидами. В якості агліконів у природних глікозидах часто виступають гідроксилвмісні сполуки — феноли, стероїди (див. розд. 3.7.3 і 8.3.2. В) і самі моносахариди. Зв'язок аглікону з

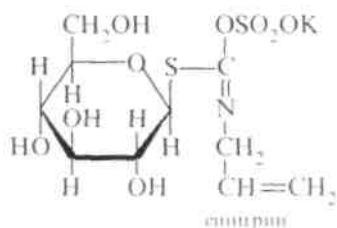


аномерним атомом вуглецю в цих сполуках здійснюється через атом кисню, тому такі глікозиди називають O-глікозидами. Прикладом O-глікозидів є глікозид арбутин, який міститься у листі мучниці (*Arctostaphylos uva-ursi*).

звичайної



Крім O-глікозидів, відомі N-глікозиди і S-глікозиди.

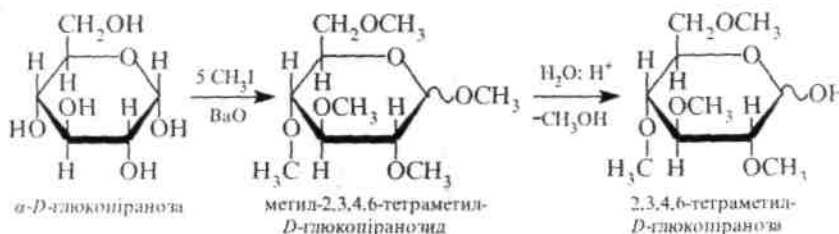


В N-глікозидах агліконами є залишки аліфатичних, ароматичних, гетероциклічних амінів та інші NH-вмісні органічні сполуки. Зв'язок аглікону з моносахаридом у N-глікозидах здійснюється через атом азоту. До N-глікозидів належать продукти розщеплення нуклеїнових кислот і нуклеопротейдів (нуклеотиди, нуклеозиди). АТФ, які відіграють важливу роль в обміні речовин, а також деякі антибіотики та ін.

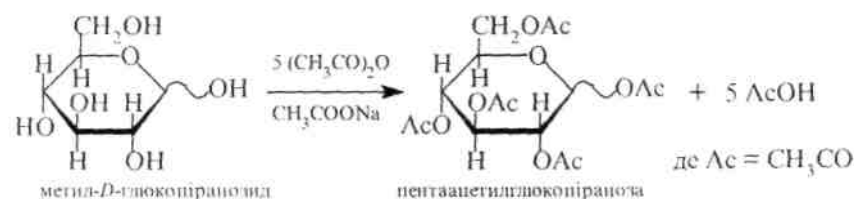
Прикладом S-глікозидів є глікозид синігрин, який міститься у насінні сарептської гірчиці. 144

В S-глікозидах агліконами є тіоли, а зв'язок аглікону з моносахаридом здійснюється через атом сірки.

Алкилування. При взаємодії моносахаридів з галогеналканами або диметилсульфатом $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ в реакцію вступають усі гідроксильні групи, включаючи напівацетальний гідроксил. В результаті реакції утворюються глікозиди, алкіловані по всіх гідроксильних групах. Такі сполуки у кислому середовищі гідролізуються тільки за глікозидним зв'язком. Прості ефіри, що утворилися по решті гідроксильних груп, гідролізу не піддаються.



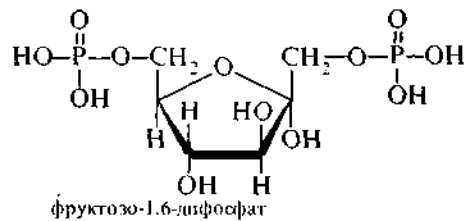
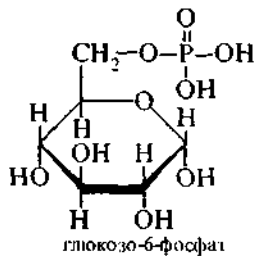
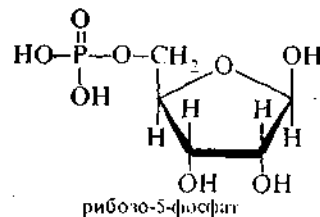
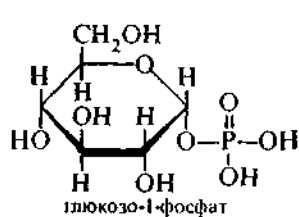
Ацилювання. При взаємодії моносахаридів з ангідридами карбонових кислот легко утворюються складні ефіри по всіх гідроксильних групах. Так, при дії на глюкозу оцтовим ангідридом утворюється пентаацетилглюкоза.



В кислому та лужному середовищі складні ефіри моносахаридів гідролізуються.

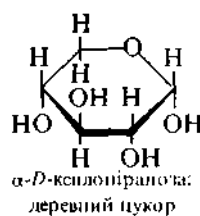
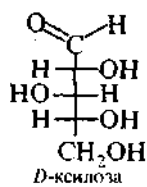
Серед складних ефірів моносахаридів важливе значення мають ефіри фосфорної кислоти. Вони містяться в усіх рослинних і тваринних організмах і відіграють велику роль в обміні речовин. Фосфати рибози і дезоксирибози входять до складу нуклеїнових кислот (див. розд. 7.1). фосфати Л-глюкози і β-фруктози беруть участь в обміні вуглеводів, пірофосфорні ефіри моносахаридів беруть участь у синтезі пуринових і піримідинових нуклеотидів. Фотосинтез, бродіння та інші біологічні процеси також здійснюються за участю фосфатів моносахаридів.

Нижче наведено деякі фосфати моносахаридів, які виконують важливу роль в обміні речовин.

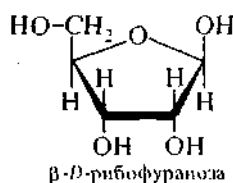
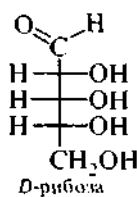


146

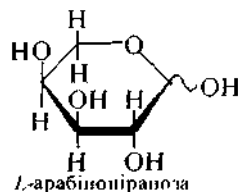
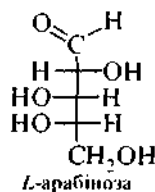
5.1.7. Окремі представники моносахаридів



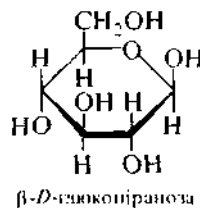
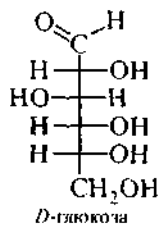
D-Ксилоза. Є структурним фрагментом полісахариду ксилану, що міститься у деревині, соломі, соняшниковій луззі. До складу ксилану входить у вигляді α -D-ксилопіранози; використовується для синтезу ксиліту.



^Рибоза. У β -фуранозній формі D-рибоза входить до складу РНК. ряду коферментів, глікозидів і антибіотиків.



L-Арабіноза. Міститься у вільному вигляді в деревині хвойних порід дерен. Входить до складу рослинних глікозидів, полісахаридів рослин арабінанів.



β -Глжкоза (виноградний цукор, декстроза). Широко розповсюджена в природі: у вільному стані знаходиться в рослинах, меді, крові; входить до складу багатьох дисахаридів (лактоза).

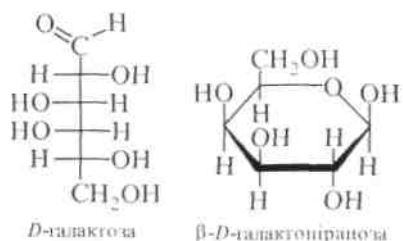
сахароза та ін.); полісахаридів (крохмаль, клітковина, глікоген та ін.). α -Аномер кристалізується з води, т. пл. 146°C ; β -аномер з піридину, т. пл. $148\text{-}150^{\circ}\text{C}$.

Глюкоза - головне джерело енергії для більшості організмів. Добувають гідролізом крохмалю або целюлози у присутності мінеральних кислот.

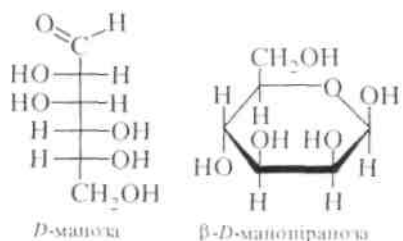
Глюкоза використовується в якості сировини для виробництва вітаміну С і лікарського препарату **глюконату кальцію**; в медицині застосовується у вигляді розчинів для внутрішньовенного введення при гіпоглікемії, інфекційних захворюваннях, захворюваннях печінки тощо; є компонентом різних кровозамінників і протишокових рідин. Під дією ферментів глюкоза піддається бродінню. Відомо багато видів бродіння - спиртове, молочнокисле, маслянокисле, лимоннокисле та ін. Наважливішим з них є спиртове бродіння, котре відбувається під впливом ферменту дріжджів — зимази.



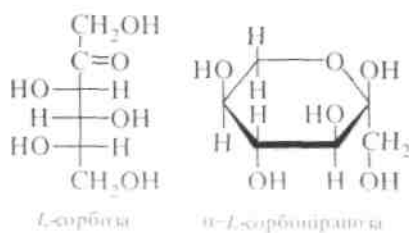
Цей вид бродіння використовують у промисловості для добування етанолу, а також у виноробстві та пивоварінні.



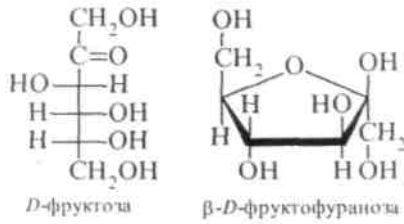
β -Галактоза. Входить до складу дисахариду лактози, що міститься в молоці, а також деяких глікозидів і полісахаридів. Добувають гідролізом лактози.



D-Маноза. Є структурним фрагментом полісахариду мана-ну, котрий міститься в оболонці насіння кам'яного горіха; у вільному стані знаходиться у шкірці апельсинів. Добувають гідролізом манану.



L-Сорбоза. Добувають при мікробіологічному окисненні *D*-сорбіту. Цей процес є важливою проміжною стадією у синтезі вітаміну С.



D-Фруктоза (плодовий або фруктовий цукор, левульоза). У вільному стані міститься у фруктах, меді; входить до складу ряду олігосахаридів (сахароза, рафіноза) і полісахаридів (інулін).

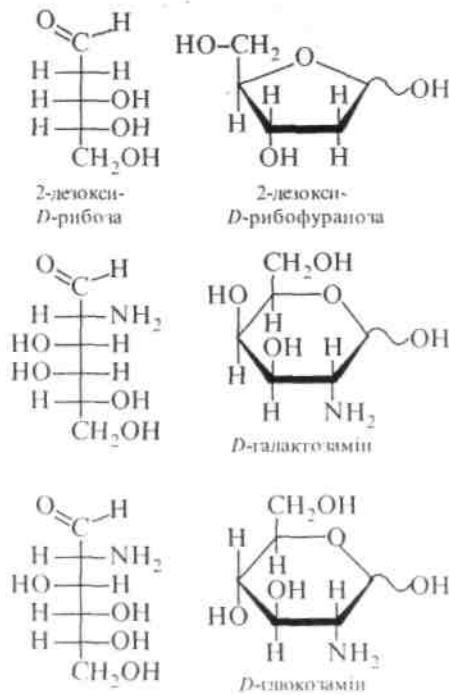
Фосфати D-фруктози — проміжні продукти енергетичного

обміну вуглеводів у живих організмах. Фруктоза солодша, ніж глюкоза та сахароза. Кристалічна фруктоза являє собою фруктопіранозу (т. пл. Р-аномеру 104 °С). До складу оліго- і полісахаридів звичайно входить у фуранозній формі. Добувають фруктозу гідролізом інуліну, що міститься у бульбах жоржини, корінні цикорію.

5.1.8. Окремі представники дезоксн- і аміноцукрів

Дезоксицукрами називають моносахариди, у молекулах котрих одна або декілька гідроксильних груп замінені на атом водню.

Аміноцукри *m*- моносахариди, у молекулах яких одна або декілька гідроксильних груп замінені аміногрупою.



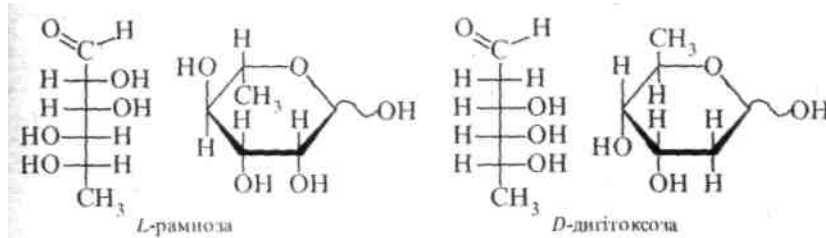
2-Дезокси- ϵ -рибоза. Є структурним фрагментом дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК). Добувають гідролізом ДНК або синтетичним шляхом з L-глюкози.

O-Галактозамін (2-аміно-2-дезоксн-O-галактоза, хондрозамін). Є структурним фрагментом хондроїтинсульфатів і полісахаридів деяких бактерій.

ϵ -Глюкозамін (2-аміно-2-дезоксн-O-глюкоза, хітозамін). Є структурним компонентом глікопротеїдів і полісахаридів. Його N-метилпохідне структурна частина стрептоміцину, а N-ацетилпохідне хітину. Добувають A)-глюкозамін гідролізом хітину.

5.1.9. Окремі представники метилпентоз

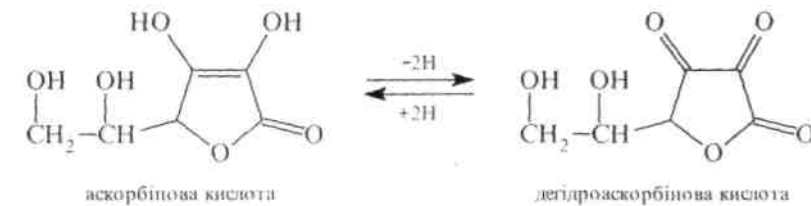
В молекулах природних серцевих глікозидів, багато з яких знайшли застосування в медицині для лікування серцевої недостатності, ^містяться залишки пентоз, у котрих атом водню при С заміщений їметильною групою. Такі моносахариди називають метилпентозами. До них відносяться L-рамноза (6-дезоксі-/*-маноза), Л-дигітоксоза Ц2,6-дидезокси-/-)-альтроза) та ін.



5.1.10. Окремі представники похідних моносахаридів

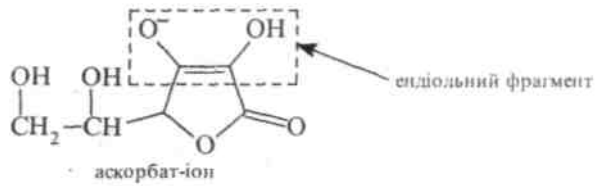
Аскорбінова кислота (вітамін С, γ -лактон 2,3-дегідро- ϵ -гулонової кислоти). Водорозчинний вітамін, який міститься в багатьох овочах і фруктах. Нестача вітаміну С в їжі викликає захворювання цингу, а також зменшує опірність організму до інфекційних захворювань.

Аскорбінова кислота - сильний відновний агент: при окисненні перетворюється на дегідроаскорбінову кислоту, котра, у свою чергу, здатна вельми легко відновлюватися до аскорбінової кислоти.

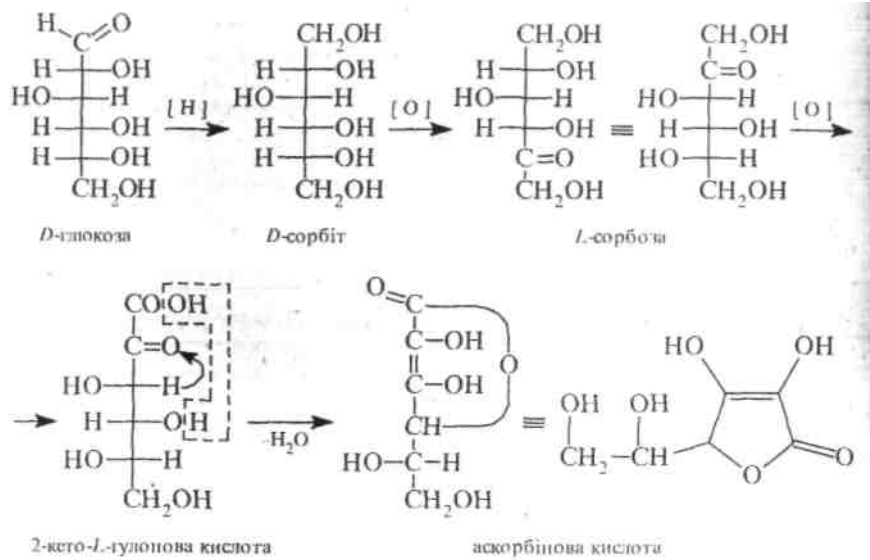


Роль вітаміну С в організмі пов'язана з його участю в окисно-відновних процесах, вуглеводному обміні, у регенерації тканин, у синтезі стероїдів та ін.

Аскорбінова кислота виявляє сильні кислотні властивості (рК_а, 4,2), що пов'язано з дисоціацією однієї з гідроксильних груп ендіольного фрагмента:

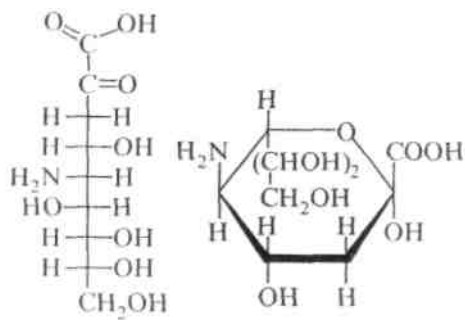


В промисловості аскорбінову кислоту добувають з β -глюкози:



Потреба у вітаміні С для людини 50-70 мг за добу.

Пейрамінова кислота (3,5-дидезокси-5-амінононулонова кислота).



Є похідним моносахариду кетонози нонулози. У природі нейрамінова кислота найчастіше зустрічається у вигляді N- і O-ацильо-ваних похідних, об'єднаних загальною назвою сіалові кислоти (ацильним фрагментом звичайно є залишки оцтової або гліколевої кислот).

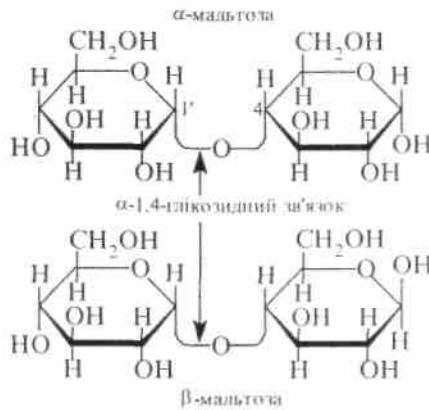
Сіалові кислоти структурні компоненти глікопротеїдів, специфічних речовин крові та тканин, гангліозидів мозку.

5.2. ДИСАХАРИДИ Дисахаридами називають вуглеводи, молекули котрих складаються з двох залишків моносахаридів однакової або різної природи, з'єднаних між собою глікозидним зв'язком.

Будучи О-глікозидами, дисахариди легко гідролізуються в кислому середовищі з утворенням двох молекул моносахаридів. У залежності від способу утворення глікозидного зв'язку, дисахариди поділяють на дві групи **відновні та невідновні**.

5.2.1. Відновні дисахариди

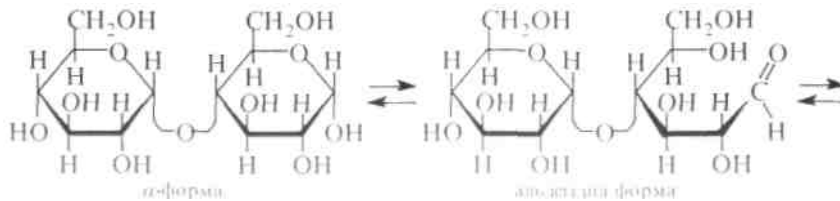
У відновних дисахаридів глікозидний зв'язок утворюється за рахунок напівацетальної (глікозидної) гідроксильної групи одного і будь-якої спиртової гідроксильної групи (частіше у С 3) іншого моно-сахариду. При цьому в молекулі залишається одна вільна напіваце-тальна гідроксильна група, внаслідок чого дисахарид зберігає здатність до г/м/ош-оксо-таутомерії, а тому виявляє відновні властивості. У свіжоприготованих розчинах таких дисахаридів спостерігається явище мутаротації. Представниками відновних дисахаридів є **мальтоза, целобіоза та лактоза**.

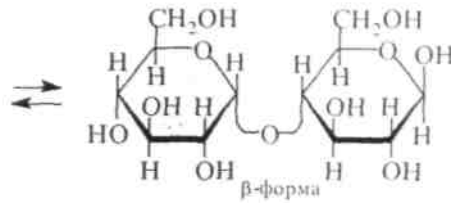


Мальтоза (солодовий цукор).

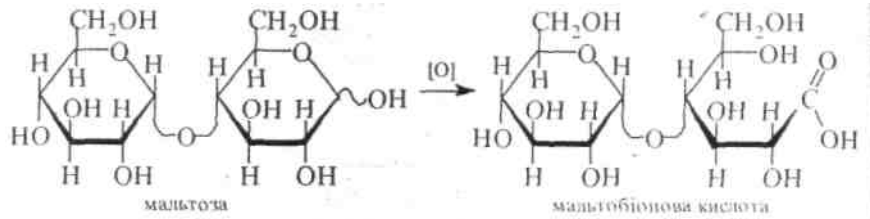
Молекула мальтози складається з двох залишків D-глюкопіранози, зв'язаних 1,4-глікозидним зв'язком. При цьому залишок глюкози, аномерний атом вуглецю котрого бере участь в утворенні глікозидного зв'язку, знаходиться в α -формі, а залишок глюкози з вільною напівацетальною гідроксильною групою може мати α -конфігурацію (α -мальтоза) або β -конфігурацію (β -мальтоза).

Таким чином, α -мальтоза може бути названою як 4-0-(α -D-глюкопіранозидо)- α - β -глюкопіраноза, а β -мальтоза 4-0-(α - β -глюкопіранозидо)-3- β -глюкопіраноза. Мальтоза є відновним дисахаридом. У розчині існує в декількох таутомерних формах — α - та β -циклічній і альдегідній.

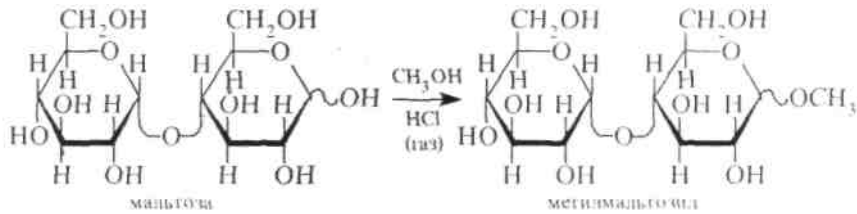




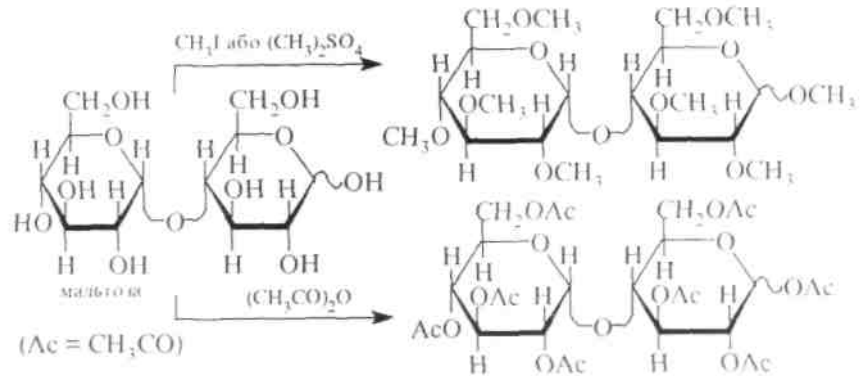
Розчини мальтози мутарують і дають позитивну реакцію з реактивом Толленса і реактивом Фелінга. За участю альдегідної форми I мальтоза вступає в характерні для моносахаридів реакції з I фенолгідрaziном, гідроксиламіном, ціановодневою кислотою. При окисненні за м'яких умов, наприклад, бромною водою, мальтоза перетворюється на мальтобіонову кислоту:



За рахунок напівцетального гідроксилу мальтоза утворює глікозиди:

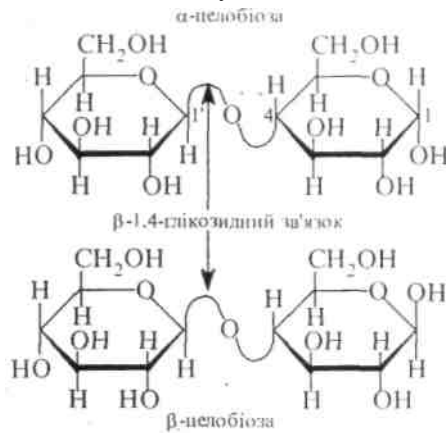


За участю циклічних форм мальтоза, аналогічно моносахаридам, утворює прості та складні ефіри по всіх гідроксильних групах:



Мальтоза міститься у невеликих кількостях в деяких рослинах, утворюється при ферментативному гідролізі крохмалю. Вона легко розчиняється у воді, водні розчини солодкі на смак. В організмі людини мальтоза розщеплюється ферментом мальтазою до α -глюкози.

Целобіоза. Молекула целобіози, як і мальтози, складається з двох залишків β -глюкопіранози.



зв'язаних Л-глюкопіранози. Але, на відміну від мальтози, у молекулі целобіози залишок глюкози, напівацетальний гідроксил якого бере участь в утворенні глікозидного зв'язку, має β -конфігурацію. Залишок глюкози з вільною напівацетальною групою, аналогічно мальтозі, може мати α -та β -конфігурацію. У відповідності з цим розрізняють α - та β -целобіозу.

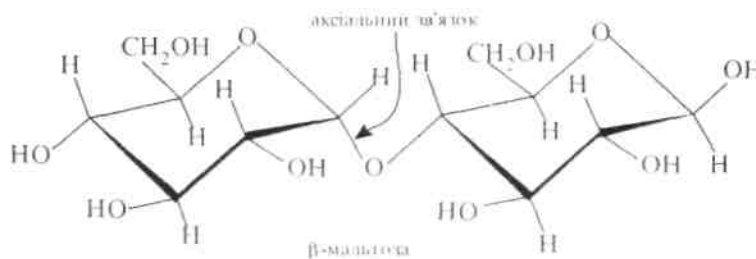
1,4-глікозидним

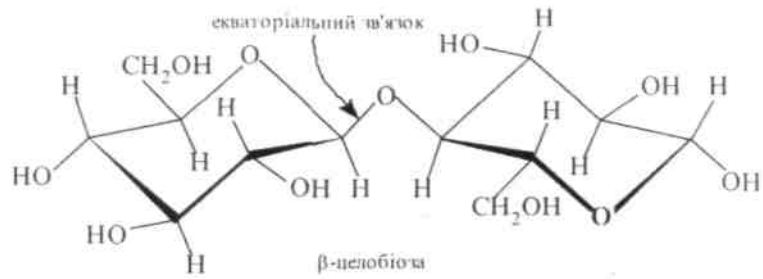
Виходячи з хімічної структури, α -целобіоза має ще назву —4-0-ф- β -глюкопіранозидо)- α -Л-глюкопіраноза. а β -целобіоза — 4-0-(β -Л-глюкопіранозидо)- β -глюкопіраноза.

Целобіоза є відновним дисахаридом. її розчини виявляють муторотацію, дають позитивну реакцію з реактивами Толленса та Фелінга. При окисненні целобіози за м'яких умов утворюється целобіонова кислота. Целобіоза вступає також у багато які інші реакції, властиві відновним дисахаридам (див. с. 152).

Целобіоза і мальтоза мають різну просторову будову. У молекулі мальтози α -глікозидний зв'язок розташований аксіально, а в молекулі целобіози β -глікозидний зв'язок екваторіально.

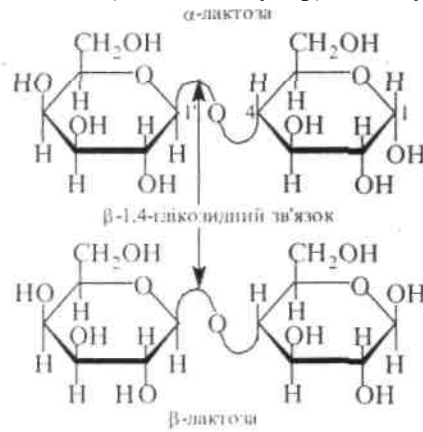
Така просторова структура мальтози є причиною клубкоподібної будови амілози (складова частина крохмалю), а просторова структура целобіози причиною лінійної будови целюлози.





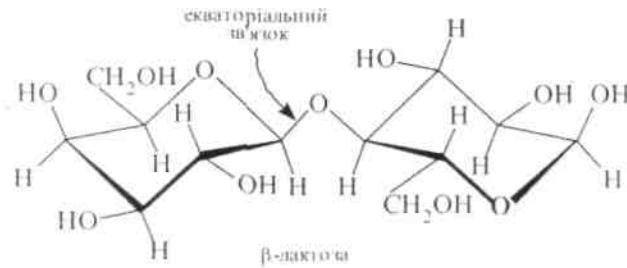
Целобіоза є безбарвною кристалічною речовиною, легко розчинною у воді. Вона не розщеплюється в організмі людини і тому не може бути використаною в якості продукту харчування.

Лактоза (молочний цукор). Молекула лактози складається з залишків



α-D-галактопіранози та β-D-глюкопіранози, сполучених 1,4-глікозидним зв'язком. В утворенні глікозидного зв'язку бере участь напівацетальний гідроксил L-галактопіранози, що має β-конфігурацію. Залишок β-глюкопіранози може мати α- та β-конфігурацію, у зв'язку з чим розрізняють α- та β-лактозу. α-Лактоза може бути названою як 4-0-(β-D-галактопіранозидо)-α-D-глюкопіраноза, а β-лактоза як 4-0-(β-D-галактопіранозидо)-β-D-глюкопіраноза.

Просторова будова лактози подібна до будови целобіози, тобто β-глікозидний зв'язок розміщений екваторіально.



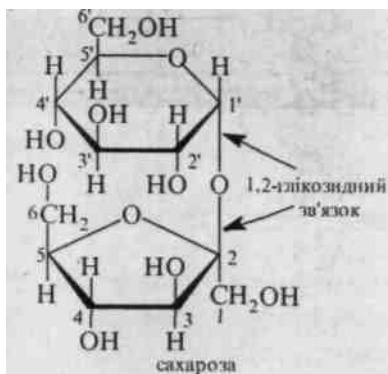
Лактоза є відновним дисахаридом. У розчині вона існує в декількох таутомерних формах альдегідній, α- та β-циклічних. У зв'язку з цим розчини лактози мутаротують і дають позитивну реакцію з реактивом Толленса і з реактивом Феліга. При окисненні лактози за м'яких умов утворюється лактобіонова кислота. Лактоза міститься в

молоці. Вона не піддається спиртовому бродінню, має у 4-5 разів і меншу солодкість, ніж сахароза. При кислотному або ферментативному гідролізі лактози утворюється α -D-глюкоза та D-галактоза. Лактоза виявляє низьку гігроскопічність, застосовується у фармацевтиці при виготовленні порошків і таблеток.

5.2.2. Невідновні дисахариди

В молекулах невідновних дисахаридів глікозидний зв'язок утворюється за рахунок напівацетальних гідроксильних груп обох моносахаридів. Такі дисахариди не мають у своєму складі вільного напівацетального гідроксилу, тому в розчинах вони існують тільки в циклічній формі, їх розчини не мутаротують і не виявляють відновних властивостей. Невідновні дисахариди не дають реакцій по альдегідній групі та глікозидному гідроксилу. Вони здатні лише до утворення простих і складних ефірів. Представником невідновних дисахаридів є сахароза.

Сахароза (тростинний, або буряковий, цукор). Молекула сахарози



складається з залишків D-глюкози і D-фруктози. При цьому D-глюкоза входить до складу сахарози у формі α -D-глюкопіранози, а D-фруктоза у формі β -D-фруктофуранози. Глікозидний зв'язок між α -D-глюкопіранозою і β -D-фруктофуранозою утворюється за рахунок напівацетальних гідроксилів обох молекул. Виходячи з хімічної структури, сахарозу можна ще назвати як α -D-глюкопіранозидо- β -D-фруктофуранозид.

Сахароза являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчиняється у воді, має солодкий смак. Розчини сахарози оптично активні $[\alpha]_D^{20} +66,5^\circ$, не мутаротують і не виявляють відновних властивостей.

Під дією мінеральних кислот при нагріванні сахароза гідролізується з утворенням суміші D-глюкози і D-фруктози. При цьому відбувається зміна знаку питомого обернення, тобто характерне для сахарози обернення площини поляризації праворуч $[\alpha]_D^{20} +66,5^\circ$ змінюється на ліве обернення $[\alpha]_D^{20} -39,5^\circ$. У зв'язку зі зміною в процесі гідролізу сахарози знаку питомого обернення, гідроліз сахарози дістав назву інверсії. Тому суміш рівних кількостей D-глюкози та D-фруктози, що утворюється в процесі гідролізу сахарози, називається інвертним цукром. Інвертний цукор є основною складовою частиною бджолиного меду. Причиною інверсії сахарози є відносно велике питоме

обертання)-фруктози ліворуч [α f. $-92\text{ }^\circ\text{C}$], ніж D-глюкози праворуч [α g $+52,5\text{ }^\circ\text{C}$], тому суміш, яка утворюється при гідролізі, виявляє ліве обертання.

Сахароза міститься у цукровій тростині та цукровому буряці (17-20%!), з котрих її добувають у промисловості. У фармації сахароза застосовується для виготовлення порошків, сиропів, мікстур та ін.

5.3. ПОЛІСАХАРИДИ

До полісахаридів відносять сполуки, молекули котрих містять більше десяти моносахаридних ланок, сполучених O-глікозидним зв'язком.

Найчастіше полісахариди складаються з декількох сотен і навіть тисяч моносахаридних залишків, які утворюють лінійні (а) або розгалужені (б) полімерні ланцюги (рис. 5.1).

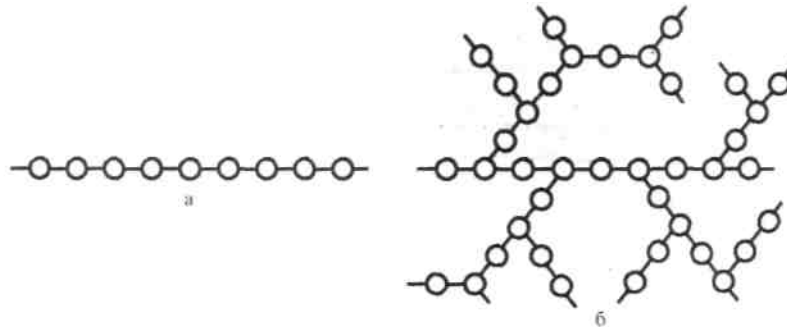


Рис. 5.1. Лінійні (а) та розгалужені (б) полімерні ланцюги полісахаридів

Глікозидні зв'язки у полісахаридах, як правило, утворюються за рахунок глікозидного гідроксилу одного і спиртового гідроксилу іншого моносахаридних залишків. У більшості своїй ці зв'язки виникають між C1 і C4, C1 і C6 або C1 і C2.

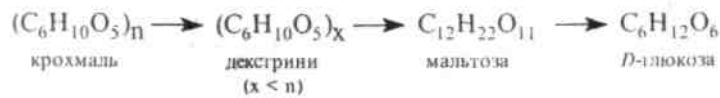
На кінці полісахаридного ланцюга знаходиться відновний залишок моносахариду, але оскільки його частка у молекулі незначна, то полісахариди з більшою молекулярною масою практично не виявляють відновної здатності. Якщо до складу полісахаридів входять залишки тільки одного моносахариду, то їх називають **гомополісахаридами**. Полісахариди, що складаються з різних моносахаридних одиниць, називають **гетерополісахаридами**.

5.3.1. Гомополісахариди

Гомополісахариди, побудовані з залишків пентоз, називаються **пентозанами**, а з залишків гексоз **гексозанами**. Загальна формула пентозанів ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$),, а гексозанів ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$),,. Переважна більшість природних полісахаридів гексозани: до них відносяться: крохмаль, целюлоза, глікоген, декстрини та ін.

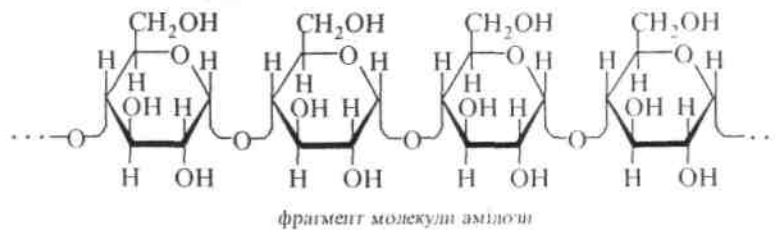
Крохмаль. Крохмаль служить основним джерелом резервної енергії в рослинах; зустрічається головним чином у насінні, бульбах і корінні.

Крохмаль містить приблизно 20% розчинної у воді фракції, яку називають амілозою, і близько 80% нерозчинної фракції, що називається амілопектином. При поступовому кислотному та ферментативному гідролізі амілоза й амілопектин розщеплюються до декстринів (суміш полісахаридів-з меншою молекулярною масою), подальший гідроліз яких приводить до мальтози, а потім до D-глюкози:



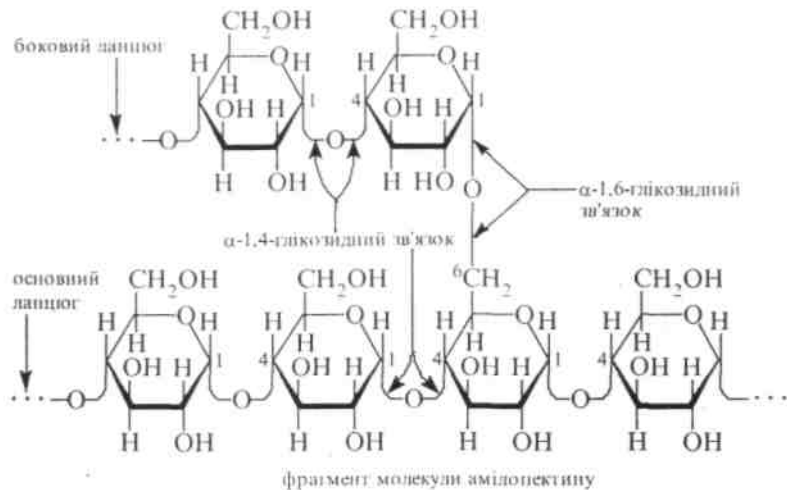
Різницю в будові амілози і амілопектину зумовлено характером глікозидних зв'язків.

Амілоза лінійний полімер, у котрому Л-глюкопіранозні залишки сполучені α-1,4-глікозидним зв'язком: складається з 200-350 моно-мерних ланок:



Молекулярна маса амілози складає приблизно 40000. її молекули гнучкі та можуть набувати різних просторових форм. У присутності комплексоутворювачів, наприклад, йоду, вона може існувати у вигляді спіралі, в кожному витку котрої міститься шість залишків глюкози. Розмір внутрішньої порожнини спіралі дозволяє розміститися в ній молекулі йоду, що приводить до утворення забарвленого на синій колір комплексу. На цій властивості крохмалю основане його використання у фармацевтичному аналізі в якості індикатора.

Амілопектин полімер розгалуженої структури, котрий може вміщувати 1000 і більше залишків D-глюкози в молекулі. Молекулярна маса амілопектину досягає 1-6 млн. Всі ланцюги полісахариду основний та бокові побудовані однотипно: залишки глюкози в них сполучені «-1,4-глікозидним зв'язком. Бокові відгалуження зв'язані з основним ланцюгом α-1,6-глікозидним зв'язком. Між двома сусідніми точками розгалуження основний ланцюг вміщує 20-25 моносахарид-них залишків:



В зв'язку з наявністю великого числа відгалужень молекула амілопектину не здатна набувати конформації спіралі та зв'язує йод лише в незначній кількості з утворенням червоного забарвлення.

Крохмаль служить основним джерелом вуглеводів у харчовому раціоні людини. Фермент амілаза, який міститься у слині, розщеплює α -глікозидні зв'язки крохмалю до декстринів і частково до мальтози, подальший розпад яких до глюкози відбувається у кишечнику. У фармації крохмаль використовується у виробництві таблеток, а також для виготовлення присипок і паст.

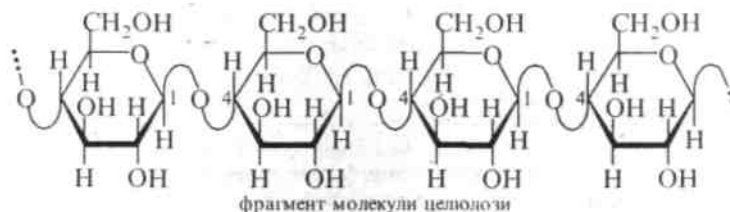
Глікоген (тваринний крохмаль). Якщо у більшості рослин резервним полісахаридом є крохмаль, то в тваринних організмах цю функцію виконує глікоген. Цей полісахарид забезпечує організм глюкозою при підвищених фізичних навантаженнях і в час між прийманням їжі.

Глікоген побудований аналогічно до амілопектину, але являє собою ще більш розгалужену структуру. Зв'язок глюкопіранозних залишків у основному та бокових ланцюгах α -1,4; а в місцях розгалуження (α -1,6). Між точками розгалуження міститься 10-12, рідше 2-4 моносахаридних залишків. Молекулярна маса глікогену варіює і може досягати декількох мільйонів. На відміну від більшості інших резервних полісахаридів глікоген добре розчинний у воді.

Сильна розгалуженість ланцюгів глікогену сприяє атаці його ферментами з різних боків одночасно. Ця обставина приводить до надзвичайно високої швидкості розщеплення полісахариду та, відповідно, можливості майже миттєвої мобілізації вміщених у ньому енергетичних запасів.

Найбагатіші на глікоген печінка та м'язи.

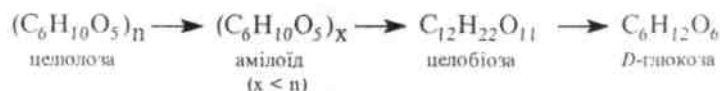
Целюлоза. Целюлоза широко розповсюджений у природі і полісахарид, який є складовою частиною оболонок рослинних клітин. І До складу деревини входить від 50 до 70 %. а до складу бавовна до і 98 % целюлози. Молекула целюлози являє собою лінійний ланцюг, і який складається з залишків β-D-глюкопіранози, сполучених між собою і р-1,4-глікозидними зв'язками:



Молекулярна маса целюлози коливається від 250000 до 1000000 при вмісті не менше 1500 залишків глюкози.

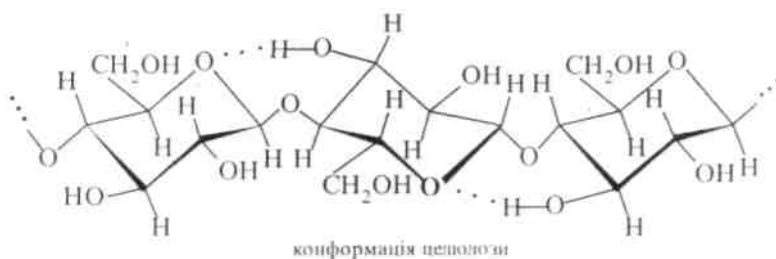
Целюлоза не розчиняється у воді та звичайних органічних розчинниках, але розчиняється в аміачному розчині гідроксиду міді (реактив Швейцера) і концентрованому розчині хлориду цинку.

При нагріванні з мінеральними кислотами целюлоза гідролізується за схемою:



Людина та вищі тварини не мають ферменту, котрий гідролізував би β-глікозидні зв'язки целюлози, проте вона є необхідним баластним компонентом їжі, що поліпшує травлення.

Молекула целюлози має строго впорядковану конформацію «жорсткого стрижня», у котрій глюкопіранозні залишки розміщені лінійно.



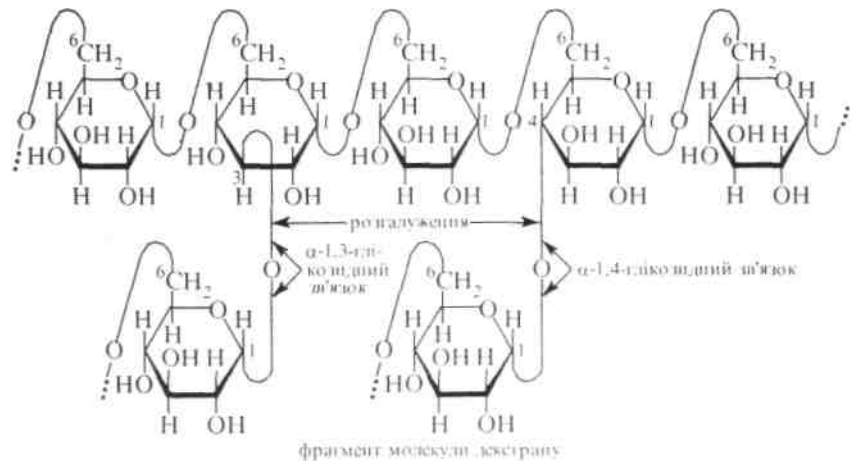
Таке розміщення залишків у просторі зумовлено тим, що глікозидний атом кисню і атом кисню при С зв'язані з піранозним циклом екваторіально. Лінійна конформація молекули закріплюється внутрішньомолекулярними водневими зв'язками.

Паралельно укладені ланцюги полісахариду утримуються за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків. Через таку бу-

Дову целюлоза хімічно порівняно інертна (нерозчинна у воді, важко] гідролізується) і має високу механічну міцність. Целюлоза не розще-1 плюється ферментами шлунково-кишкового тракту і тому не за-1 своєюється, але вона є необхідним для нормального харчування баластним компонентом їжі.

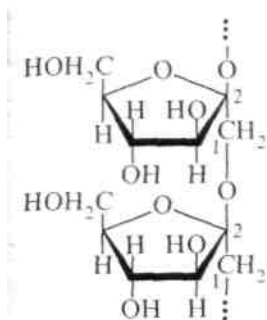
Важливе практичне значення мають похідні целюлози. Наявність трьох вільних спиртових груп у кожному глюкозидному залишку целюлози дає можливість одержувати її складні ефіри. Так, при обробці целюлози сумішшю азотної та сірчаної кислот утворюються нітрати целюлози. Властивості та можливості застосування цих продуктів залежать від ступеня нітрування. Суміш моно- та динітратів називають колодій пою ватую, або колоксиліном. Її використовують! для виготовлення колодію, застосовуваного в медицині для фіксації! пов'язок. Продукт повного нітрування целюлози (тринітрат целю-і лози, тринітроклітковина, піроксилін) є вибуховою речовиною, вико-1 ристовуваною у виробництві бездимного порошу. Велике народно- I господарське значення має діацетат целюлози, що використовують у I виробництві ацетатного шовку, а також ксантогенат целюлози, ко-1 трий застосовують для добування віскозного волокна та целофану.^ Натрієва сіль карбоксиметилцелюлози застосовується у виробництві] лікарських препаратів.

Декстрини. Декстрини це полісахариди бактеріального походження, побудовані з залишків α -D-глюкопіранози. Добувають їх з сахарози при участі бактерій *Leuconostoc mesenteroides*. Основним типом зв'язку в декстрахах є α -1,6-глікозидний зв'язок, а у точках розгалуження α -1,4- і α -1,3-глікозидні зв'язки:



Молекулярна маса декстранів складає декілька мільйонів. Частково гідролізовані декстрини (м.м. 40000-800000) використовують у фармації у виробництві плазмозамінників «поліглюкін» і «реополіглюкін». 160

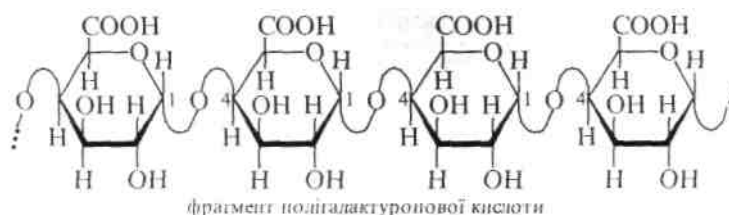
I Інулін. Інулін -- резервний полісахарид, який міститься у бульбах



складноцвітих та інших рослин. Молекула інуліну має лінійну будову та складається і залишків *p*-D-фруктофуранози, сполучених 2,1-глікозидними зв'язками, і закінчується α -D-глюкопіранозним залишком (як у сахарози). Молекулярна маса його звичайно не більша 6000.

Інулін виділяють з бульб жоржини екстракцією з гарячою водою. Використовується для добування β -фруктози.

Пектинові речовини. До пектинових речовин (пектинів) відносять полісахариди, в основі будови котрих лежить полігалактуронова (пектова) кислота, побудована з залишків *ос*-/-галактуронової кислоти, сполучених між собою 1,4-глікозидними зв'язками. Частина карбоксильних груп полігалактуронової кислоти естерифікована та знаходиться у вигляді метилового ефіру.



Водні розчини пектинів здатні утворювати стійкі гелі.

Пектини містяться практично в усіх наземних рослинах і деяких водоростях. Вони знайшли широке застосування у харчовій промисловості для виготовлення желе, мармеладу, тому що з сахарозою у присутності органічних кислот утворюють драгли.

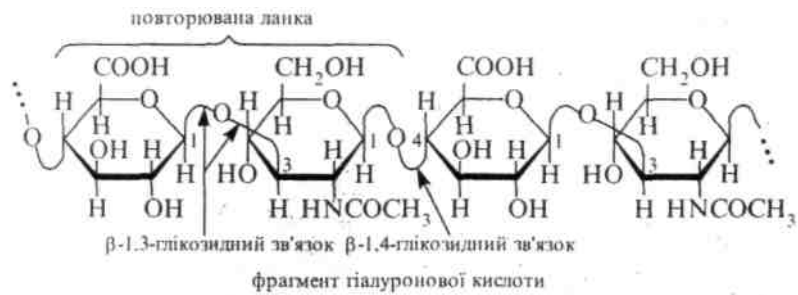
Деякі пектинові речовини виявляють противиразкову дію і є основою ряду лікарських препаратів.

5.3.2. Гетерополісахариди

До гетерополісахаридів відносять полісахариди, молекули яких складаються з залишків різних моносахаридів. До таких полісахаридів належать полісахариди сполучної тканини хондроїтинсульфати, гіалууронова кислота, гепарин. Всі вони мають лінійний вуглецевий ланцюг і дисахаридний фрагмент, який регулярно повторюється на всій довжині ланцюга, званий повторюваною ланкою.

Гіалууронова кислота. Є одним з найбільш розповсюджених полісахаридів сполучної тканини. Міститься в хрящах, пуповині, суглобній (синовіальній) рідині, скловидному тілі. Повторюваною ланкою гіалууронової кислоти є *D*-глюкуронова кислота і *N*-ацетил-/-

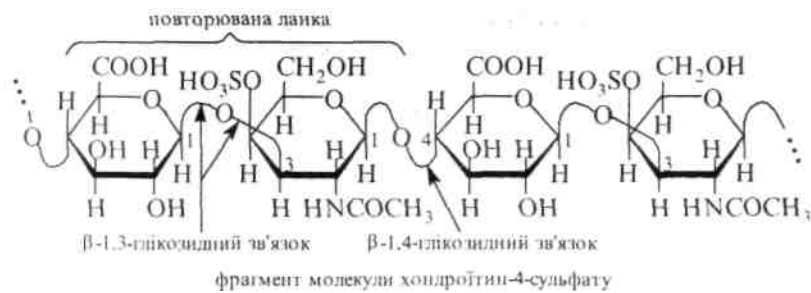
глюкозамін, сполучені 3-1,3-глікозидним зв'язком. Зв'язок між дисахаридними фрагментами — β -1,4 :



Молекулярна маса гіалуронової кислоти коливається від 1600 до 6400. Цей полісахарид має високу в'язкість, це забезпечує непроникність сполучної тканини для бактерій.

В тканинах гіалуронова кислота сполучена в комплексі з білком за рахунок ковалентних зв'язків.

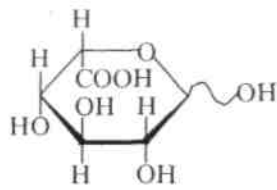
Хондроїтинсульфати — один з головних компонентів хряща. Вони містяться також у шкірі, сухожиллях, склері, кістках. Повторюваною ланкою хондроїтинсульфатів є β -D-глюкуронова кислота і N-ацетил-/)-галактозамін, який містить сульфатну групу. Всередині дисахаридного фрагмента зв'язок β -1,3; а між фрагментами - β -1,4. Сульфатна група утворює ефірний зв'язок з гідроксильною групою N-ацетил-О-галактозаміну або в положенні 4 (хондроїтин-4-сульфат), або в положенні 6 (хондроїтин-6-сульфат):



Вуглеводні ланцюги хондроїтинсульфатів містять до 150 дисахаридних залишків, приєднаних в організмі О-глікозидними зв'язками до гідроксильних груп залишків амінокислот, які входять у білкову частину молекули, ще недостатньо досліджену.

Гепарин. Виробляється в організмі людини і тварин, міститься у великих кількостях в печінці, легенях; в менших—у скелетних м'язах, селезінці, серцевому м'язі. Повторювана ланка в структурі гепарину складається з D-глюкозаміну й уронової кислоти, з'єднаних між со-

бою α -1,4-глікозидними зв'язками. В якості уронових кислот виступають L-ідуронова кислота та, рідше, L-глюкуронова кислота:



L-ідуронова кислота

Залишки глюкозаміну і L-ідуронової кислоти в гепарині частково сульфовані. Молекулярна маса гепарину становить 16000-20000. Як і у гіалуронової кислоти і хондроїтинсульфатів, вуглеводні ланцюги гепарину зв'язані в тканинах з білковою частиною молекули.



гепарині (фрагмент полісахаридного ланцюга)

Гепарин перешкоджає зсіданню крові, бере участь в обміні ліпідів, жирів і холестерину. Застосовується в медицині як антикоагулянтний засіб.

Рослинні камеді. Є розгалуженими гетерополісахаридами, що містять залишки нейтральних моносахаридів (L-галактози, L-глюкози, L-рамнози, L-арабінози та ін.) і уронових кислот у вигляді солей. Камеді виділяються при пошкодженнях рослин у вигляді в'язких рідин.

Аравійська камедь (гуміарабік) включає залишки вуглеводів L-арабінози, D-галактози, метилпентози і L-глюкуронової кислоти: знаходить застосування в медицині в якості емульгатора при виготовленні емульсій.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

1. За допомогою проєкційних формул Фішера зобразіть будову оптичних антиподів (енантіомерів) D-рибози, L-глюкози. D-галактози і L-манози.
 2. Які діастереомери називають епімерами?
Наведіть проєкційні формули Фішера епімерів L-глюкози.
 3. Дайте визначення поняттю «аномери».
Зобразіть за допомогою перспективних формул Хеуорса піранозні та фуранозні форми аномерів L-глюкози та L-фруктози.
 4. Які види таутомерії характерні для моносахаридів?
Наведіть схему таутомерного перетворення L-глюкози у водному розчині. Поясніть явище мутаротації.
 5. Напишіть схеми взаємодії L-глюкози з:
а) надл. $C_6H_5NHNH_2$ (/); б) CH_3I (надл.);
в) HCN ; г) Br_2 (H_2O);
д) HNO_3 (конц.).
 6. Наведіть схеми реакцій α -L-галактопіранози з:
а) CH_3OH (H^+);
б) $(CH_3CO)_2O$ (CH_3COONa).
До якого функціонального класу відноситься продукт реакції (а)?
 7. Чому фруктоза вступає в реакцію «срібного дзеркала»!
Що відбувається з фруктозою в аміачному (лужному) середовищі?
Наведіть схеми взаємодії L-фруктози і L-манози з надлишком $C_6H_5NHNH_2$ (/).
 8. Напишіть схеми послідовних реакцій добування аскорбінової кислоти з D-глюкози.
Укажіть кислотний центр у молекулі вітаміну С.
 9. Дайте визначення поняттю *дисахариди*.
Що таке відновні та невідновні цукри? Чому сахароза не виявляє мутаротації⁴?
Наведіть схему реакції, що дозволяє відрізнити мальтозу від сахарози.
 10. Наведіть визначення понять *полісахариди*, *гішополісахариди* і *гетерополісахариди*. З яких моносахаридних ланок побудовані молекули гомополісахаридів: амілози, амілопектину, целюлози, глікогену!
Що являють собою декстрини, інουλін і пектинові речовини?
- II. До якого типу полісахаридів відносяться хондротинсульфати, гіалуронова кислота, гепарин і рослинні камеді?

Білки — основа всього живого. Вони є компонентами всіх клітин і тканин живих організмів. До білкових речовин належать ферменти, деякі гормони та ін. Поряд з нуклеїновими кислотами білки являють собою найскладніші зі створених природою біополімерів. Молекулярна маса білків складає від 5000 до багатьох мільйонів. Білки з низькою молекулярною масою називаються пептидами. Мономерними одиницями білків і пептидів є α -амінокислоти.

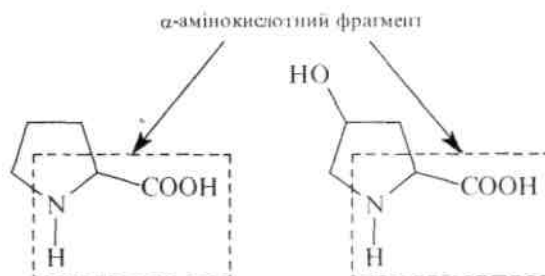
6.1. α -АМІНОКИСЛОТИ ЯК МОНОМЕРИ БІЛКІВ

До складу більшості білків входить близько 25 різних α -амінокислот загальної формули $R-(NH_2)CH-COOH$, з яких приблизно 20 присутні в кожній білковій молекулі. Основні α -амінокислоти, що входять до складу білків, подані в табл. 6.1.

В номенклатурі α -амінокислот частіше застосовують тривіальні назви: гліцин, аланін, валін, лейцин та ін. У біохімії використовують також трилітерні скорочення тривіальних назв, наприклад: гліцин **Глі**, аланін — Ала, валін **Вал**. Систематичні назви для природних α -амінокислот практично не застосовують.

За хімічною природою залишку, зв'язаного з α -амінокислотним фрагментом $-CH(NH_2)COOH$, α -амінокислоти поділяють на аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні.

У гетероциклічних α -амінокислот проліну та оксипроліну α -амінокислотний фрагмент входить до складу гетероциклу:


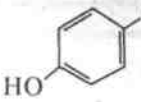
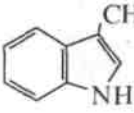
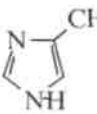

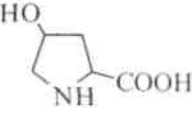


Таблиця 6.1

 α -Амінокислоти, котрі входять до складу білків

Формула	Назва амінокислоти	Трилітерне позначення
1	2	3
Аліфатичні амінокислоти		
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Гліцин , глікокол, амінооцтова кислота	Глі
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Аланін , α -амінопропіонова кислота	Ала
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Валін* , α -аміноізовалеріанова кислота	Вал
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Лейцин* , α -аміноізокапронова кислота	Лей
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Ізолейцин* , α -аміно- β -метилвалеріанова кислота	Іле
$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Серин , α -аміно- β -гідроксипропіонова кислота	Сер
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Треонін* , α -аміно- β -гідроксимасляна кислота	Тре
$\begin{array}{c} \text{HOOCCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Аспарагінова кислота , аміноянтарна кислота	Асп
$\begin{array}{c} \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глутамінова кислота , α -аміноглутарова кислота	Глу
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Орнітин , α , δ -діаміновалеріанова кислота	Орн
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Лізин* , α , ϵ -діамінокапронова кислота	Ліз
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{NH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Аргінін , α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота	Арг
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Аспарагін , β -амід аспарагінової кислоти	Асп
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Глутамін , γ -амід глутамінової кислоти	Глн

Продовження таблиці 6.1

1	2	3
$\text{HSCH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Цистеїн , α -аміно- β -меркаптопропіонова кислота	Цис
$\begin{array}{c} \text{SCH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH} \\ \\ \text{SCH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH} \end{array}$	Цистин , β,β' -дитіо-біс- α -амінопропіонова кислота	Цис-S-S- Цис
$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Метіонін* , α -аміно- γ -метилтіомасляна кислота	Мет
Ароматичні амінокислоти		
 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Фенілаланін* , α -аміно- β -фенілпропіонова кислота	Фен
 $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Тирозин , α -аміно- β -(<i>p</i> -гідроксифеніл)пропіонова кислота	Тир
Гетероциклічні амінокислоти		
 $\text{Indole}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Триптофан* , α -аміно- β -індолілпропіонова кислота	Три
 $\text{Imidazole}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Гістидин , α -аміно- β -імідазолілпропіонова кислота	Гіс
	Пролін , піролідин- α -карбонова кислота	Про
	Оксипролін , β' -гідроксипіролідин- α -карбонова кислота	Про-ОН

* Незамінні амінокислоти

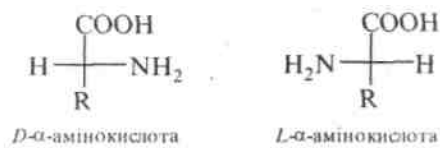
У залежності від кількості NH₂ та COOH груп у молекулі розрізняють α-амінокислоти: **моноаміномонокарбонові** (гліцин, валін та ін.), **моноамінодикарбонові** (аспарагінова, глутамінова кислоти та їх амід) та **діаміномонокарбонові** (орнітин, лізин, аргінін, гістидин).

За кислотно-основними властивостями α-амінокислоти поділяють на **нейтральні** (містять рівну кількість аміно- та карбоксильних груп), **кислі** (з додатковою карбоксильною групою) та **основні** (з додатковою аміногрупою).

Більшість α-амінокислот утворюється в організмі (замінні амінокислоти), але деякі α-амінокислоти організм людини нездатний синтезувати; вони надходять у складі білків, які вводяться в організм з їжею (незамінні амінокислоти, табл. 6.1).

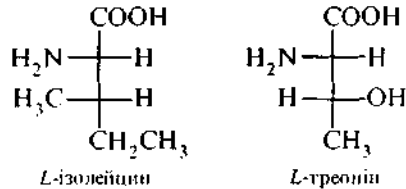
6.1.1. Стереїзомерія

Усі α-амінокислоти, за винятком гліцину, містять хіральний α-вуглецевий атом та існують у вигляді пари енантіомерів. Для позначення конфігурацій при хіральному центрі застосовують D, L-систему:



α-Амінокислоти, котрі входять до складу білків тварин і людини, мають L-конфігурацію. Амінокислоти D-ряду зустрічаються лише в небілкових компонентах рослин і грибів, а також синтезуються мікроорганізмами.

Деякі амінокислоти, наприклад, ізолейцин і треонін, містять по два хіральні центри і можуть існувати у вигляді двох пар енантіомерів; у білках зустрічаються такі їх ізомери:



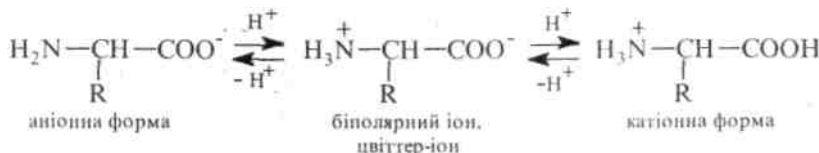
Використання α-амінокислот L-ряду для біосинтезу білків має найважливіше значення у формуванні їх просторової структури та виявленні біологічної активності.

6.1.2. Фізичні властивості

α-Амінокислоти являють собою кристалічні речовини, що не мають чітких температур плавлення та розкладаються при температурі вищій 200 °C. Вони не розчинні в неполярних органічних роз-

чинниках, але помітно розчинні у воді. У кристалічному стані та водних розчинах амінокислоти знаходяться у вигляді біполярних іонів (цвіттер-іонів, внутрішніх солей). Можливість утворення останніх пов'язана з амфотерністю амінокислот, зумовленою наявністю в їх молекулі кислотної (COOH) і основної (NH₂) груп.

У водному розчині α-амінокислоти існують у вигляді рівноважної суміші, яка складається з цвіттер-іонів, катіонної та аніонної форм:



Положення такої рівноваги істотно залежить від рН середовища: в сильнокислому середовищі (рН 1-2) переважає катіонна форма, в сильнолужному (рН 13-14)— аніонна. Якщо розчин амінокислоти помістити в електричне поле, то в кислому середовищі молекули переміщуються до катода (катіонна форма), а в лужному — до анода (аніонна форма). Проте, для кожної амінокислоти існує характерне значення рН, при котрому молекули не переміщуються в електричному полі. При цьому значенні рН, званому ізоелектричною точкою (pI), амінокислота знаходиться у вигляді цвіттер-іонів і в цілому електронейтральна. Ізоелектрична точка залежить від співвідношення кількостей кислих і основних груп у молекулі: pI кислих амінокислот має значення менше 7, тому що в кислому середовищі стримується іонізація другої карбоксильної групи та, відповідно, pI основних амінокислот знаходиться в області більшій 7, бо в лужному середовищі стримується протонування другої аміногрупи.

6.1.3. Способи добування

Раніше (див. кн. 2, с. 447) були розглянуті загальні методи добування амінокислот, в т.ч. α-амінокислот. В процесі синтезу утворюється рацемічна суміш (±)-α-амінокислот, розділення котрої на оптичні антиподи проводять за допомогою хімічних і ферментативних методів (див. кн. 1. с. 83).

Найширше використовуваний, хімічний метод розщеплення рацематів α-амінокислот ґрунтується на утворенні діастереомерних солей N-ацильних похідних (±)-α-амінокислот з оптично активними основами, наприклад, бруцином або стрихніном. Внаслідок різної розчинності один з діастереомерів утворює осад, а інший, більш розчинний, залишається у розчині. Розділені діастереомерні солі потім розкладають до α-амінокислот.

Ферментативний метод розщеплення оснований на гідролізі N-ацил-α-амінокислот ацилазами або складних ефірів α-амінокислот естеразами.

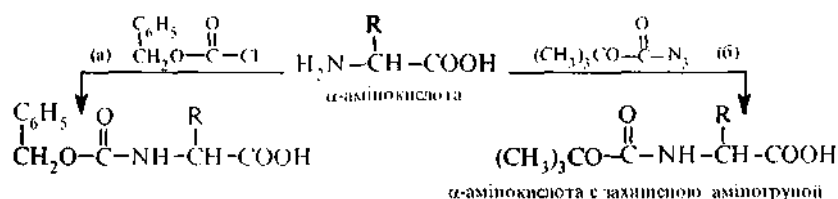
Гідроліз білків. α -Амінокислоти добувають шляхом лужного, кислотного або ферментативного гідролізу білків. При кислотному гідролізі відбуваються також побічні реакції, наприклад, глутамін і аспарагін гідролізуються до глутамінової та аспарагінової кислот, а триптофан розкладається. Лужний гідроліз призводить до рацемізації α -амінокислот. Тому найширше застосовується ферментативний метод гідролізу. Розділення α -амінокислот у білкових гідролізатах проводять за допомогою іонообмінної хроматографії.

Мікробіологічний синтез. Деякі мікроорганізми в процесі своєї життєдіяльності виробляють певні α -амінокислоти. Ці мікроорганізми вирощують на багатих вуглеводами середовищах— крохмалі, меласі, патоці та ін. Таким способом добувають аспарагінову та глутамінову кислоти, триптофан, лізин та ін.

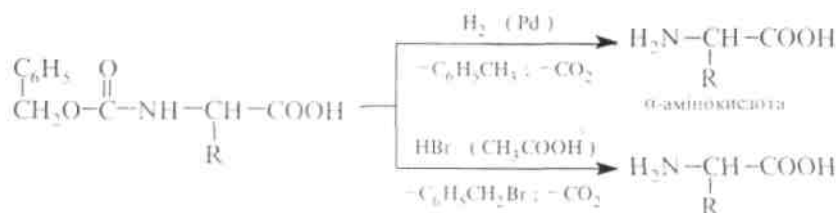
6.1.4. Хімічні властивості α -амінокислот

Раніше (див. кн. 2, с. 448) були розглянуті хімічні властивості амінокислот. В цьому ж розділі подані реакції, котрі застосовуються в аналізі α -амінокислот, синтезі пептидів або лежать в основі перетворень α -амінокислот в організмі.

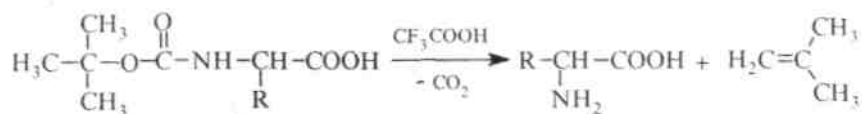
А. Реакції по аміногрупі *Утворення N-ацильних похідних.* При взаємодії α -амінокислот з ангідридами або хлорангідридами карбонових кислот утворюються N-ацильні похідні, котрі відносно легко руйнуються до вихідних α -амінокислот. У зв'язку з цим реакція ацилювання використовується для блокування (захисту) аміногрупи при синтезі пептидів. Як ацилюючі реагенти використовують бензоксикарбонілхлорид (а) або *N*-бутоксикарбоксамід (б):



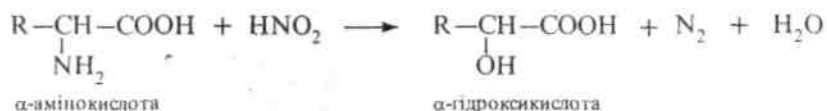
Захисну карбобензоксигрупу видаляють каталітичним гідрогенізом або дією розчину бромоводню в оцтовій кислоті на холоді:



Греш-бутоксикарбонільну групу руйнують дією трифтороцтової кислоти:

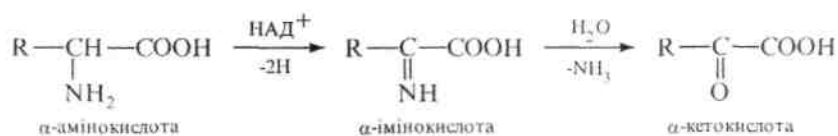


Дезамінування. Під дією азотистої кислоти α -амінокислоти перетворюються на відповідні α -гідроксикислоти:

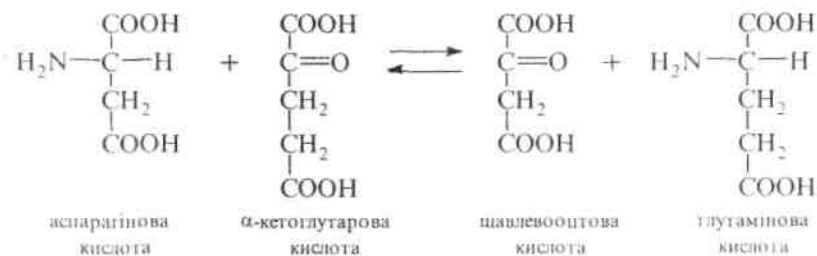


Реакція застосовується в аналітичній практиці (метод Ван-Слайка). За об'ємом азоту, що виділився, визначають кількісний вміст α -амінокислоти.

В організмі α -амінокислоти піддаються окисному дезамінуванню. Реакція відбувається під дією ферментів оксидаз і окисного агенту коферменту НАД⁺:

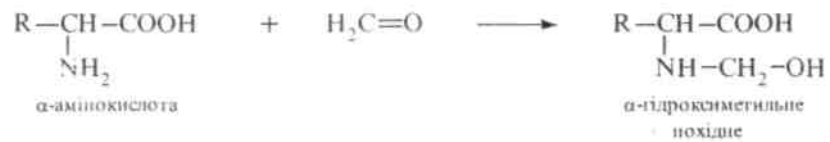


Трансамінування (перемінування). Процес проходить тільки в живих організмах. Реакція відбувається за участю ферментів транс-аміназ і коферменту піридоксальфосфату між α -аміно- і α -кетокислотами та зводиться до взаємообміну аміно- та карбонільною групами;

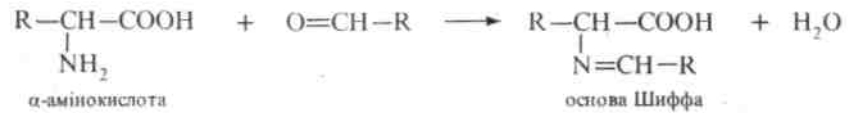


Взаємодія з карбонільними сполуками. Формальдегід реагує з α -амінокислотами у водному розчині з утворенням N-гідроксиметильних похідних.

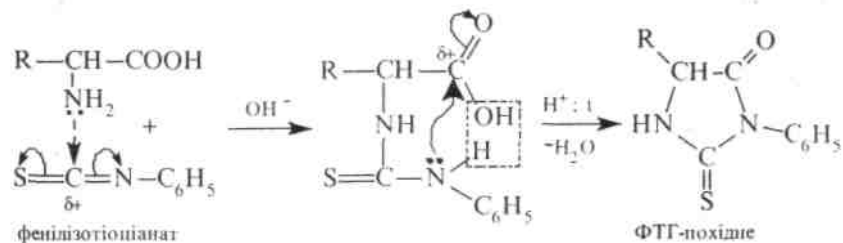
Реакцію покладено в основу кількісного визначення α -амінокислот методом формольного титрування за Серенсенем.



Інші альдегіди та кетони реагують з α -амінокислотами з утворенням основ Шиффа:

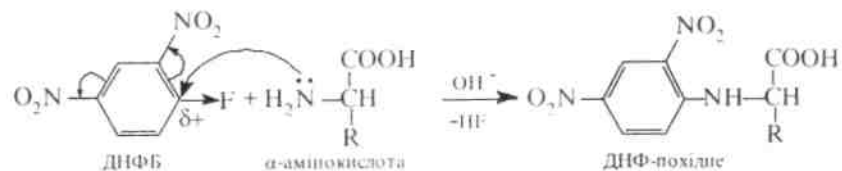


Взаємодія з фенілізотіоціанатом (реакція Едмунда). При взаємодії α -амінокислот з фенілізотіоціанатом утворюються похідні 3-феніл-2-тіогідантоїну. Спочатку в присутності лугу відбувається приєднання фенілізотіоціанату за аміногрупою α -амінокислоти, а потім при нагріванні продукту приєднання в присутності мінеральної кислоти відбувається циклізація з утворенням похідного **фенілтіогідантоїну** (ФТГ-похідного):



Реакція використовується для установлення будови пептидів (деградація за Едманом).

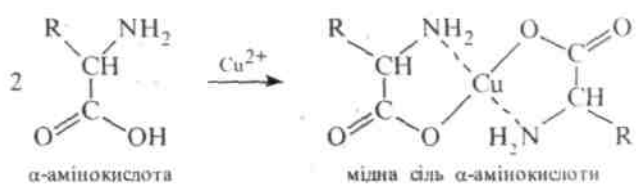
Взаємодія з 2,4-диітродифторбензолом (реактив Сетера). При взаємодії α -амінокислот з 2,4-динітрофторбензолом (ДНФБ) утворюється N-динітрофенільне похідне (ДНФ-похідне):



Реакція проходить за механізмом S_N (див. кн. 2, с. 176). Використовується для визначення будови пептидів.

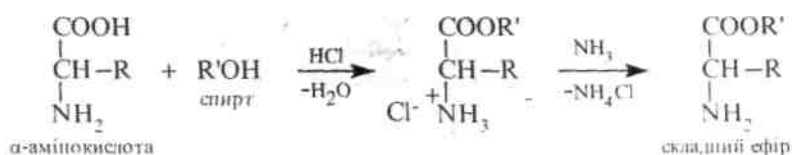
Б. Реакції по карбоксильній групі

Утворення хелатних сполук. Характерною особливістю α -амінокислот є здатність утворювати міцні хелати комплексні солі з іонами важких металів, наприклад:



Незначна розчинність та інтенсивне забарвлення хелатів міді (II) дозволяє використовувати їх в аналітичній практиці для виявлення α -амінокислот.

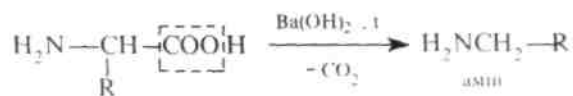
Утворення складних ефірів. Як карбонові кислоти α -амінокислоти при взаємодії зі спиртами утворюють складні ефіри:



Складні ефіри α -амінокислот розчинні в органічних розчинниках, леткі та добре переганяються. Ці властивості їх використовуються при розділенні суміші α -амінокислот у білкових гідролізатах. З цією метою α -амінокислоти спочатку етерифікують, а потім одержані ефіри піддають перегонці. Для розділення суміші складних ефірів α -амінокислот нині застосовують метод газо-рідинної хроматографії (ГРХ). Ця реакція служить також зручним методом захисту карбоксильної групи при синтезі пептидів.

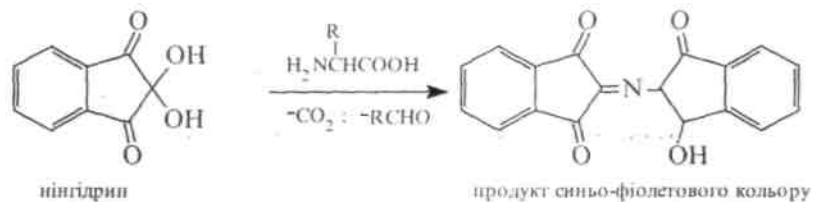
Утворення галогенангідридів і ангідридів. Аналогічно карбоновим кислотам, α -амінокислоти утворюють галогенангідриди та ангідриди (див. кн. 2, с. 360). Перед проведенням реакції спочатку захищають аміногрупу утворенням N-ацильних похідних.

Декарбоксілювання. У зв'язку з наявністю біля α -вуглецевого атома двох сильних електроноакцепторних груп карбоксильної та аміногрупи α -амінокислоти відносно легко декарбоксілюються:



6.1.5. Ідентифікація α-амінокислот

Нінгідришн реакція. Для виявлення α-амінокислот використовується реакція з нінгідрином, в результаті котрої утворюється продукт, забарвлений в синьо-фіолетовий колір з максимумом поглинання при 570 нм:

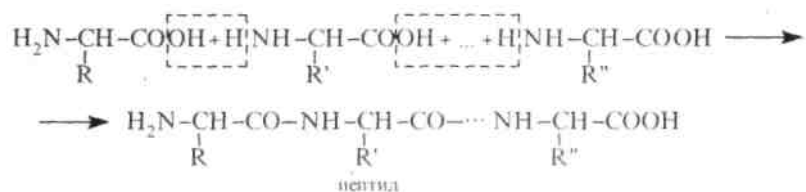


Нінгідриновий реактив застосовується в хроматографічному аналізі для проявлення хроматограм на папері та в тонкому шарі сорбенту, а також для кількісного колориметричного визначення α-амінокислот.

Ксантопротеїнова реакція. Це реакція з концентрованою азотною кислотою на α-амінокислоти, що містять у своїй молекулі ароматичні цикли. В результаті останньої відбувається нітрування ароматичного циклу з утворенням нітропохідного, забарвленого на жовтий колір.

6.2. БУДОВА ПЕПТИДІВ І БІЛКІВ

Внаслідок взаємодії аміно- та карбоксильних груп α-амінокислоти здатні до поліконденсації. Поліаміди, котрі утворюються при цьому, називають пептидами:



Амідний зв'язок (—CONH—) між двома α-амінокислотними фрагментами називається пептидним зв'язком. Атом вуглецю пептидної групи знаходиться в ψ -гібризованому стані. Неподілена пара електронів атома азоту вступає в спряження з π-електронами карбонільної групи, в результаті чого подвійний зв'язок С=О дещо подовжується (124 нм замість 121 нм у звичайного зв'язку), а зв'язок С—N дещо вкорочується (132 нм замість 147 нм). і, відповідно, набуває в значній мірі характеру подвійного зв'язку, обертання навколо котрого утруднене. Таким чином, електронна будова зумовлює жорстку площинну структуру пептидної групи.

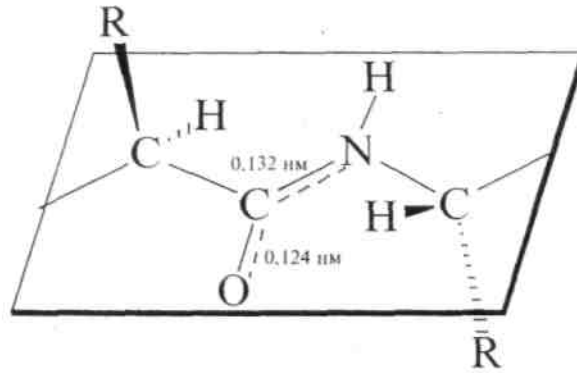
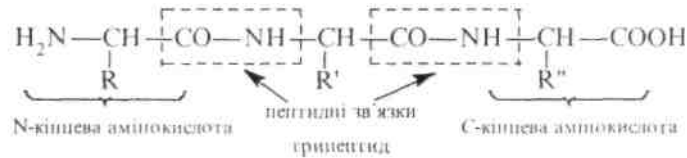


Рис. 6.1. Розташування на площині амідної (пептидної) групи.

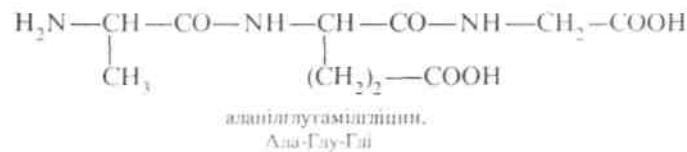
Наявність пептидного зв'язку в молекулах пептидів і білків підтверджується **біуретовою реакцією**: при взаємодії з лужним розчином сульфату міді утворюється фіолетове забарвлення (див. кн. 2, с. 459).

У залежності від кількості амінокислотних залишків у ланцюзі пептиди поділяють на ди-, три-, тетрапептиди і т.д. Пептиди з молекулярною масою меншою ніж 10000 умовно відносять до поліпептидів, а з більшою ніж 10000 — до білків. Тому між білками та пептидами важко провести чітку межу, проте білки мають складнішу структуру.

Незважаючи на величезне різноманіття білків і пептидів у природі будова їх поліпептидного (поліамідного) ланцюга однакова. Він складається з пептидних (CONH) і метанових (CH) груп, які чергуються. На одному кінці ланцюга знаходиться амінокислота з вільною аміногрупою (**N-кінцева амінокислота**), а на іншому — амінокислота з вільною карбоксильною групою (**C-кінцева амінокислота**). Пептидні та білкові ланцюги прийнято записувати так, щоб N-кінцева амінокислота знаходилася ліворуч, а C-кінцева амінокислота праворуч.



Назви пептидів утворюються шляхом послідовного перелічування всіх амінокислот, починаючи з N-кінцевої амінокислоти, причому назви амінокислот, крім останньої, набувають суфікса -ил (-іл). За цією ж послідовністю пишуть також скорочені позначення:



Визначену послідовність α -амінокислот, які входять у певний поліпептидний ланцюг, називають *первинною структурою пептиду або білка*. Зміна амінокислотної послідовності призводить до порушення або зникнення біологічної активності білка. Білки відрізняються від пептидів складнішим рівнем структури. В структурній

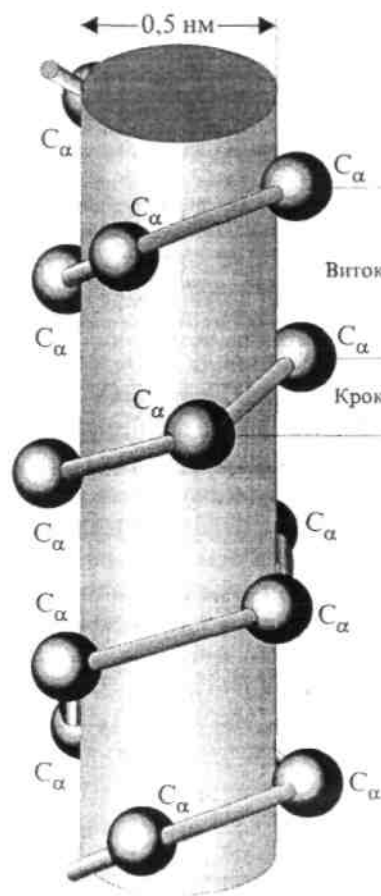


Рис. 6.2. Схема α -спіральної конформації поліпептидного ланцюга.

утворюються між групами $C=O$ та NH , розділеними трьома амінокислотними залишками. Водневі зв'язки майже паралельні осі спіралі, а оскільки в утворенні водневого зв'язку бере участь кожна група $C=O$ та NH α -спіралі, то це робить конформацію вельми стійкою.

організації білків, крім первинної, розрізняють вторинну, третинну та четвертинну структури.

Вторинною структурою білків називають просторове розташування (просторове укладання) атомів основного поліпептидного ланцюга. Розрізняють два типи вторинної структури білків α -спіраль і складчасту β -структуру.

α -Спіраль має просту рову форму, подібну до правозакручених сходиць (рис. 6.2). Оскільки вона побудована зі фрагментів, які повторюються ($-NH-C-CO$), то розміри її доволі постійні. На один виток спіралі припадає приблизно 3,6 амінокислотного залишку, що відповідає лінійній відстані вздовж осі спіралі 0.54 нм. Діаметр спіралі дорівнює 0.5 нм. Крок спіралі (відстані, між однаковими атомами) становить 0.15 нм.

У формуванні спіральної структури основну роль виконують водневі зв'язки, котрі

ГВИНТОВИХ

Найчастіше поліпептидні ланцюги в білках спіралізуються не повністю. Наприклад, залишки проліну та оксипроліну не містять атомів водню в пептидній групі, та, відповідно, не беруть участі в утворенні водневих зв'язків: поліпептидний ланцюг на цих ділянках просто зігнутий. Ізопропільна група валіну також створює стеричні перешкоди для спіралізації.

Іншим типом вторинної структури є так звана складчаста β -структура, в якій окремі поліпептидні ланцюги в зигзагоподібній конформації укладені паралельно один одному та зв'язані між собою численними водневими зв'язками. Якщо поліпептидні ланцюги мають однаковий напрямок від N- до C-кінця, то утворюється паралельна складчаста β -структура, а якщо протилежний - антипаралельна (рис. 6.3). У β -структурі бокові групи амінокислотних залишків знаходяться вище та нижче умовної площини, проведеної крізь структуру.

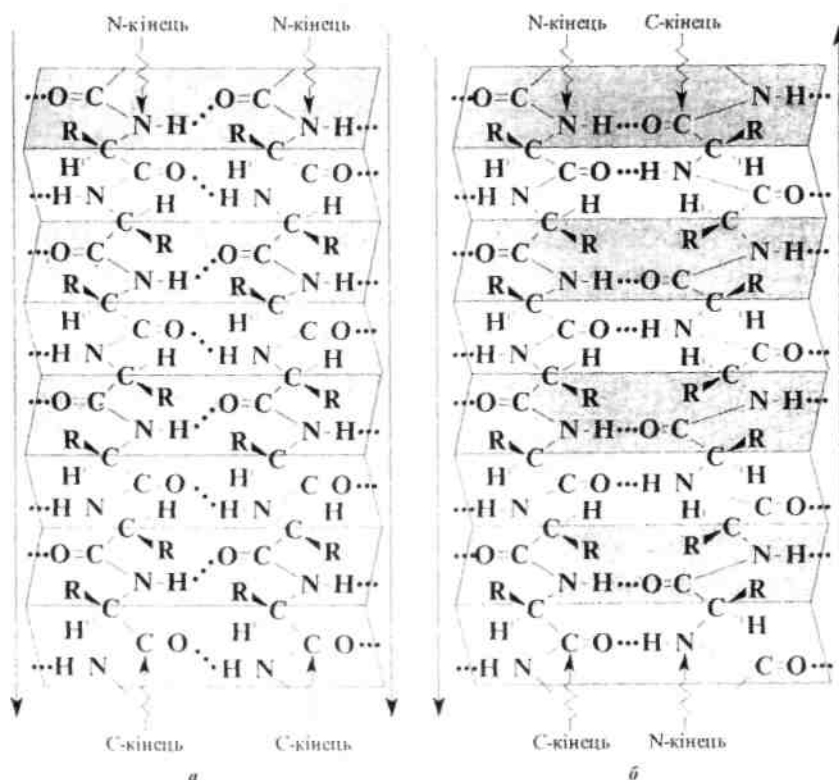


Рис. 6.3. Паралельна (а) і антипаралельна (б) ділянки β -структури.

Поліпептидний ланцюг, що має той або інший тип вторинної структури, здатний певним чином скручуватись у просторі, що і визначає третинну структуру білка, тобто загальну форму поліпептидно-

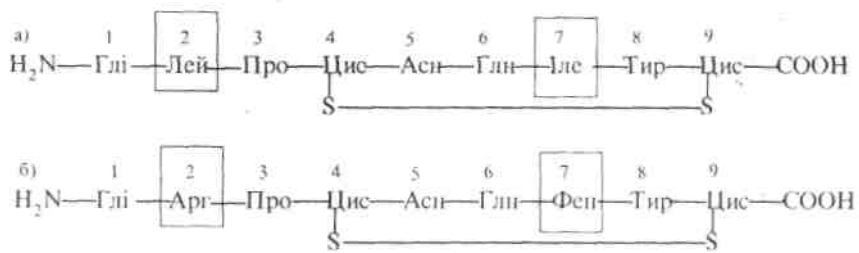
го ланцюга. Третинна структура, крім водневих зв'язків, стабілізується іонними (між додатковими карбоксильними і аміногрупами) та ковалентними (дисульфідні містки в цистині) зв'язками, а також гідрофобною взаємодією (ван-дер-ваальсові сили притягання між неполярними боковими групами амінокислотних залишків).

Третинна структура білків формується також під впливом водного середовища клітини, що пов'язане зі здатністю води гідратувати деякі гідрофільні бокові групи амінокислотних залишків і зміщувати всередину білкової молекули гідрофобні групи.

Четвертинна структура білка властива макромолекулам, до складу яких входять декілька поліпептидних ланцюгів (субодиниць), сполучених між собою нековалентними зв'язками.

Для виявлення пептидом специфічних функцій в організмі необхідно відтворити лише його первинну структуру, а у випадку білка — відтворити всі його конформаційні особливості.

Окреме місце у розвитку хімії білків займає визначення поліпептидної структури гормонів — вазопресину, окситоцину та інсуліну. В 1953 р. американський біохімік В. дю Віньо розшифрував будову гормонів гіпофізу окситоцину та вазопресину. Ним встановлено, що спільним структурним елементом цих гормонів є пептид з дев'яти амінокислотних залишків з дисульфідним зв'язком між четвертим і дев'ятим з них. Ці гормони відрізняються лише двома амінокислотними фрагментами: замість лейцину та ізолейцину в окситрцині (а) вазопресин (б) містить аргінін і фенілаланін:



При цьому окситоцин викликає скорочення гладкої мускулатури, зокрема матки, а вазопресин підтримує баланс рідини в організмі.

Десять років (1943-1953 рр.) знадобилося англійському біохіміку Ф.Сенгеру для розшифрування структури гормону підшлункової залози інсуліну. Ним встановлено, що молекула інсуліну складається з двох поліпептидних ланцюгів, сполучених між собою дисульфідними мітками: А-ланцюг містить 21 амінокислотний залишок і додатковий дисульфідний зв'язок, завдяки котрому інсулін у просторі утворює петлю, а Б-ланцюг 30 залишків (рис. 6.4).

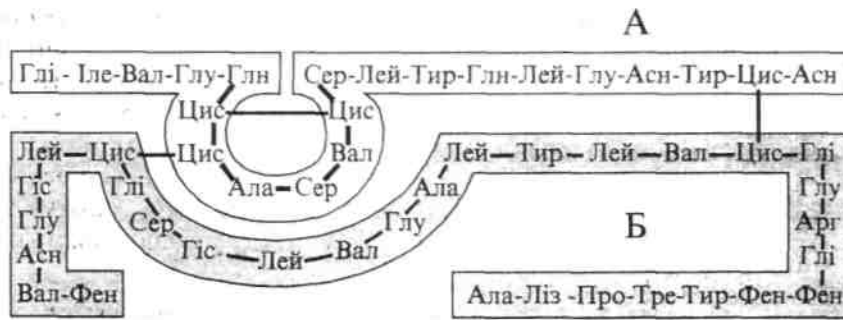
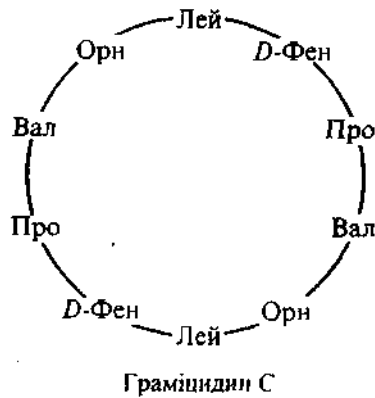


Рис. 6.4. Будова бичого інсуліну.

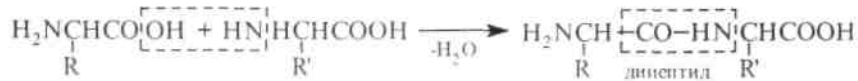
У 1963-1964 рр. було синтезовано обидва поліпептидні ланцюги інсуліну. Інсулін різних видів тварин і людини відрізняється за будовою. Ці структурні розбіжності припадають на ділянку 8-10 ланцюга Аf. Інсулін регулює вміст глюкози в крові, нестача його в організмі викликає цукровий діабет.

До поліпептидів відносяться деякі широко застосовувані антибіотики, наприклад, грамїцидин С— циклічний декапептид, використовуваний для лікування захворювань, викликаних стрептококами, пневмококами та ін. До складу грамїцидину С, крім амінокислотних залишків L-ряду, входять два залишки O-фенілаланіну:

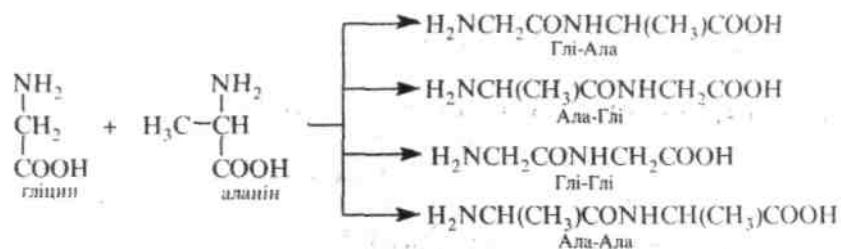


6.3. СИНТЕЗ ПЕПТИДІВ

В основі синтезу пептидів лежить процес утворення пептидного (амідного) зв'язку між карбоксильною групою однієї α-амінокислоти та аміногрупою - іншої. Спрощено цей процес можна подати такою схемою:



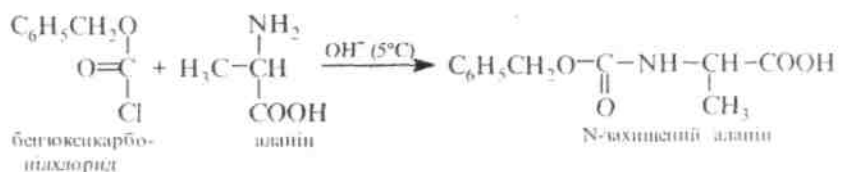
Проте, через неполярну природу α -амінокислот (цвіттер-іонна структура) проведення реакції потребує дуже високих температур, що сприяє різним небажаним побічним процесам, наприклад, циклізації з утворенням дикетопіперазинів (див. кн. 2, с. 450) та ін. Крім того, в процесі синтезу виникають складнощі, пов'язані з необхідністю сполучати залишки α -амінокислот у певній послідовності. Наприклад, при взаємодії гліцину і аланіну можливе утворення чотирьох дипептидів:



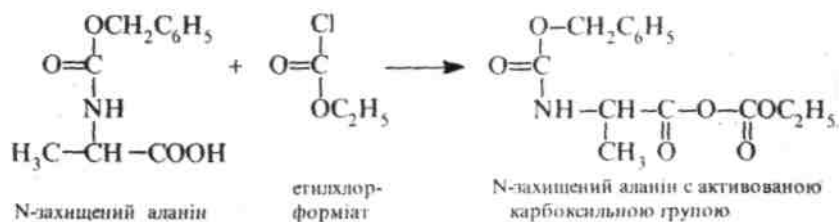
У зв'язку з цим для проведення цілеспрямованого синтезу слід створити такі умови, за котрих одна з амінокислот взаємодіяла б своєю карбоксильною групою, а інша— аміногрупою. З цією метою здійснюють захист функціональних груп (-NH₂ та -COOH), які не беруть участі в утворенні пептидного зв'язку. Захисні групи обирають таким чином, щоб потім кожну з них незалежно одна від одної можна було б легко видалити, не руйнуючи при цьому пептидного зв'язку.

Для захисту аміногруп використовують реакцію ацилювання, найчастіше бензилоксикарбонілхлоридом або *н*/7еш-бутоксикарбоксазидом. Важливою властивістю карбобензоксигрупи та *т*/еш-бутоксикарбонільних груп є те, що вони надійно захищають хіральний центр амінокислот від рацемізації. Карбобензоксигрупу видаляють каталітичним гідрогенолізом, а *ш*/еш-бутоксикарбонільну за допомогою трифтороцтової кислоти. Для захисту карбоксильної групи використовують реакцію етерифікації.

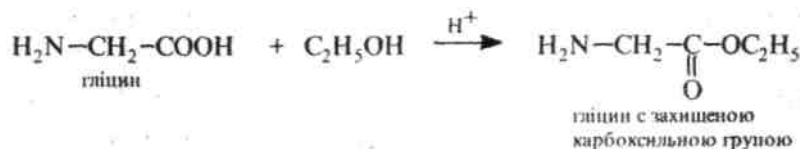
Крім того, з метою підвищення ефективності процесу амідування здійснюють активацію карбоксильної групи N-захищеної амінокислоти шляхом перетворення її на хлорангідрид або на змішаний ангідрид (найчастіше взаємодією з етилхлорформіатом). Нижче наведено схему синтезу дипептиду аланіл-гліцину. I. Захист аміногрупи аланіну



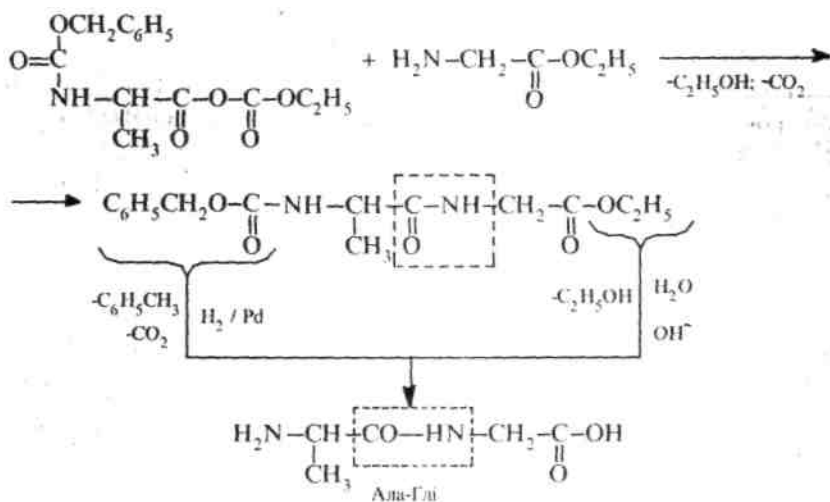
2. Активация карбоксильной группы N-защищенного аланина



3. Захист карбоксильной группы глицину



4. Утворення пептидного зв'язку та зняття захисту

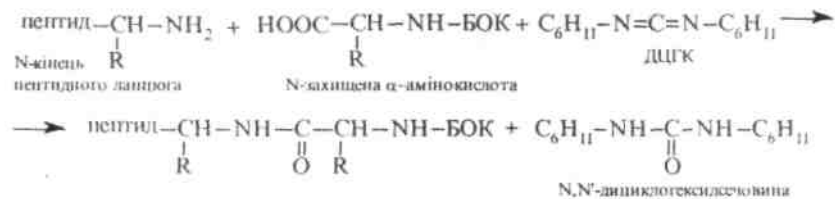


Синтез пептидів за наведеною схемою досить складний та трудомий.

У 1962 р. Б.Меррифилдом був запропонований більш досконалий метод добування пептидів, так званий твердофазний синтез. Суть останнього полягає в тому, що поліпептидний ланцюг доточується на твердому носії без виділення проміжних продуктів синтезу. Пептид, фіксований на носії, після кожної стадії ретельно відмивають від надлишку реагентів і побічних продуктів. Відщеплюють кінцевий продукт від носія за допомогою суміші бромоводневої та трифтороцтової кислот.

В якості твердого носія використовують зерна полімерної смоли, що містить хлорметильні (-CH₂Cl) групи, котрі називають якірними

групами, з якими реагує карбоксильна група N-захищеної α-амінокислоти. В результаті взаємодії відбувається фіксація C-кшця майбутнього поліпептиду на поверхні носія. Аміногрупу, як правило, захищають ш/е/;-бутоксикарбонільною групою (БОК), яка легко видаляється дією трифтороцтової кислоти. Пептидний зв'язок утворюється в присутності активатора карбоксильної групи — N,N'-дициклогексил-карбодіміду (ДЦГК) C₆H₁₁-N=C=N-C₆H₁₁. Широке застосування цієї речовини пов'язане з легкістю добування, простотою застосування, а також швидкістю та ефективністю проходження реакції конденсації в його присутності.



Тепер твердофазний синтез пептидів проводять у спеціальних синтезаторах, де всі етапи здійснюються автоматично з запрограмованою подачею відповідних α-амінокислот.

6.4. СКЛАДНІ БІЛКИ (ПРОТЕЇДИ)

Залежно від структури білки поділяють на прості (протеїни) та складні (протеїди). Останні, крім білка, містять у своїй структурі хімічно зв'язану з ним простетичну групу — небілкову частину молекули. За природою простетичної групи протеїди ділять на ліпопро-геїди, нуклеопротеїди, глікопротеїди, хромопротеїди, фосфопротеїди та металопротеїди.

Ліпопротеїди в якості простетичної групи містять ліпіди, нуклеопротеїди нуклеїнові кислоти, глікопротеїди вуглеводи, хромопротеїди пігменти, фосфопротеїди - фосфорну кислоту, металопротеїди метали.

Існують також складні білкові комплекси, до складу котрих водночас входять білки, ліпіди та вуглеводи, звані гліколіпопротеїдами. Вони містяться в сполучній тканині, клітинних стінках бактерій та ін.

У залежності від просторової форми молекул білки поділяють на глобулярні та фібрилярні. Глобулярні білки мають сферичну або еліпсоїдну форму, фібрилярні складаються з витягнутих ниткоподібних макромолекул, які називають протеноїдами.

Глобулярні білки (альбумін, глобулін) малостійкі до дії температури, кислот і лугів, а фібрилярні (білки волосся, нігтів, епідермісу; сполучної, кісткової, хрящової тканин та ін.) вельми стійкі.

Під впливом багатьох факторів (підвищена температура, зміна рН середовища. УФ- і γ -випромінювання та ін.) відбувається руйнування просторової форми білків при збереженні первинної структури. Цей процес називають **денатурацією білка**. Денатурація є, як правило, необоротним процесом і призводить до втрати біологічних функцій білків. Прикладом теплової денатурації є «зсідання» яєчних білків при варці яєць. При денатурації відбувається розрив водневих зв'язків, які стабілізують просторову форму білка. Денатурований білок втрачає розчинність, у результаті чого первісна просторова форма його не може бути відновленою. Денатурацію може також викликати утворення нерозчинних солей білків. Це відбувається при отруєнні солями важких металів (ртуті, свинцю та ін.). Як протиотруту в таких випадках застосовують білки з підвищеним вмістом кислотних груп, наприклад, яєчний альбумін. Виконуючи роль конкурента, ці білки зв'язують метали з утворенням нерозчинних солей, котрі виводяться з організму.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

1. Наведіть формули та назвіть за систематичною та тривіальною номенклатурою α -амінокислоти, що входять до складу білків.
2. Напишіть схеми реакцій аспарагінової кислоти з:
 - а) бензоксикарбонілхлоридом;
 - б) азотистою кислотою;
 - в) оцтовим альдегідом;
 - г) етанолом.
3. Наведіть схему утворення пептиду аланілглутамілгліцину. Позначте пептидні зв'язки.
4. Охарактеризуйте первинну, вторинну, третинну та четвертинну структури білків.
5. Що таке складні білки? Наведіть класифікацію білків у залежності від природи простетичної групи та просторової форми.

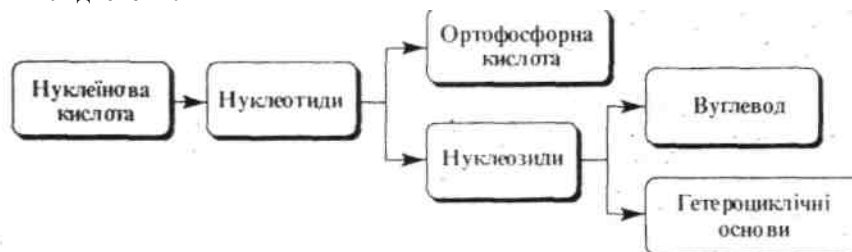
Нуклеїнові кислоти (від лат. *nucleus*— «ядро») вперше виявлені в 1968 р. швейцарським хіміком Ф. Мішером в ядрах клітин. Пізніше аналогічні речовини були знайдені також у протоплазмі клітин. Нуклеїнові кислоти забезпечують зберігання й передачу спадкової інформації, беручи безпосередню участь у синтезі клітинних білків. Вони входять до структури складних білків — нуклеопротеїдів, які містяться в усіх клітинах організму людини, тварин, рослин, бактерій та вірусів. Кількість нуклеїнових кислот у різних нуклеопротеїдах, крім вірусних, коливається в межах від 40 до 65%.

7.1. БУДОВА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

Нуклеїнові кислоти, подібно до білків, являють собою високомолекулярні органічні сполуки, проте на відміну від білків, які утворюють при гідролізі α -амінокислоти, мономерними одиницями нуклеїнових кислот є нуклеотиди. Тому нуклеїнові кислоти називають ще полінуклеотидами. Момери нуклеїнових кислот — нуклеотиди — мають також доволі складну будову. При гідролізі нуклеотидів утворюються вуглевод, ортофосфорна кислота та гетероциклічні основи.

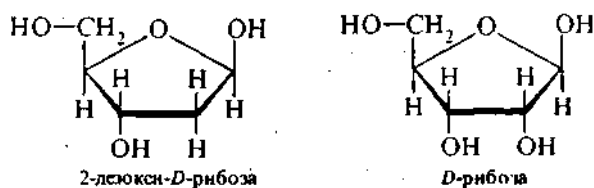
Хімічна структура, що складається з вуглеводу та гетероциклічної основи, називається нуклеозидом.

Таким чином, в цілому гідроліз нуклеїнових кислот можна подати у вигляді схеми:

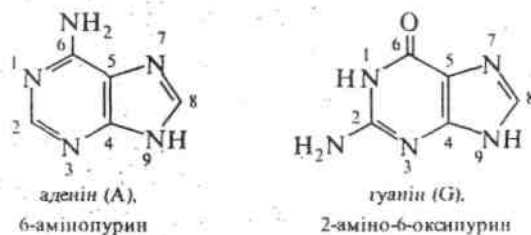


У залежності від природи вуглеводу, що входить до складу нуклеотидів, нуклеїнові кислоти розподіляють на два види дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), які містять вуглевод 2-дезоксидрибозу, та рибонуклеїнові кислоти (РНК), які вміщують вуглевод Дрибозу.

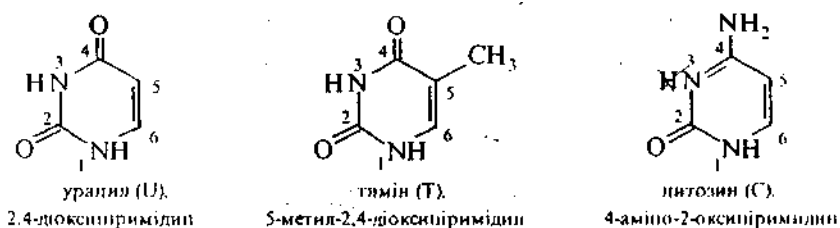
2-Дезокси-Л-рибоза та /)-рибоза знаходяться в нуклеїнових кислотах у β -фуранозній формі:



Гетероциклічні основи, що входять до складу нуклеїнових кислот, є похідними пурину та піримідину. До основ групи пурину відносяться **аденін (А)*** і **гуанін (Г)**:



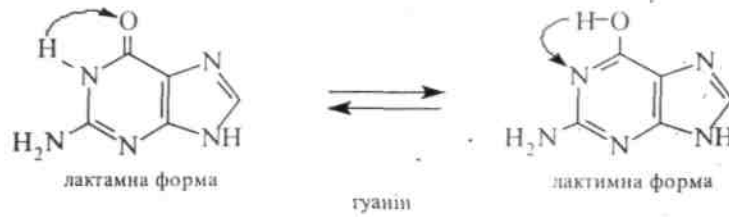
Основами групи піримідину є **урацил (У)**, **тимін (Т)** і **цитозин (С)**:



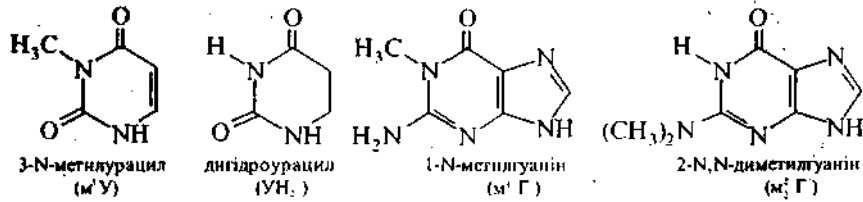
До складу ДНК входять аденін, гуанін, цитозин і тимін, а до складу РНК аденін, гуанін, цитозин і урацил. Для гуаніну, урацилу, тиміну та цитозину властива лактам-лактимна таутомерія:



Для зручності нуклеїнові основи прийнято позначати олполітерними символами



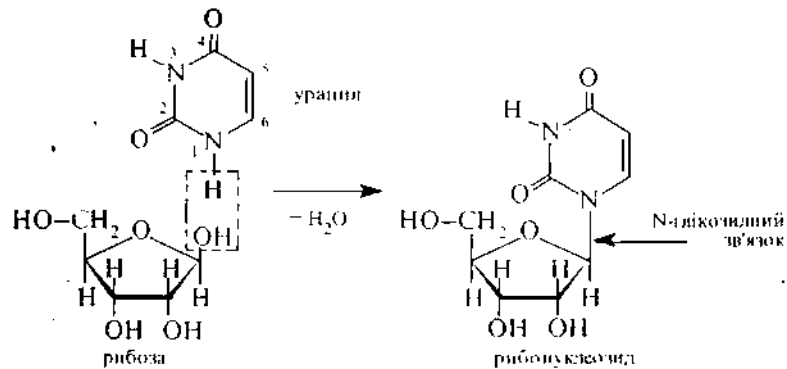
Поряд із зазначеними основами, до складу нуклеїнових кислот можуть входити також інші гетероциклічні основи, наприклад,* гіпоксантин, метильні похідні урацилу та гуаніну, гідровані похідні урацилу.



У нуклеїнових кислотах органічні основи сполучені N-глікозидним зв'язком з залишком D-рибози або 2-дезоксирибози. Глікозидний зв'язок здійснюється за участю напівацетального гідроксиду моносахариду (C^{1'}).

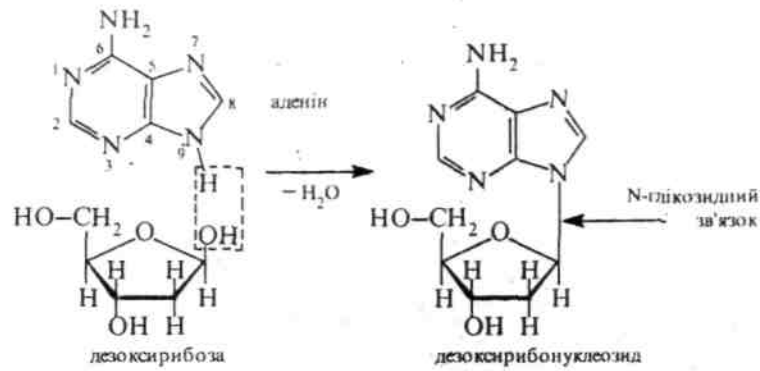
N-Глікозиди, що складаються з залишків нуклеїнових основ і O-рибози або 2-дезоксирибози, називають нуклеозидами.

У залежності від природи вуглеводного залишку розрізняють рибонуклеозиди та дезоксирибонуклеозиди.

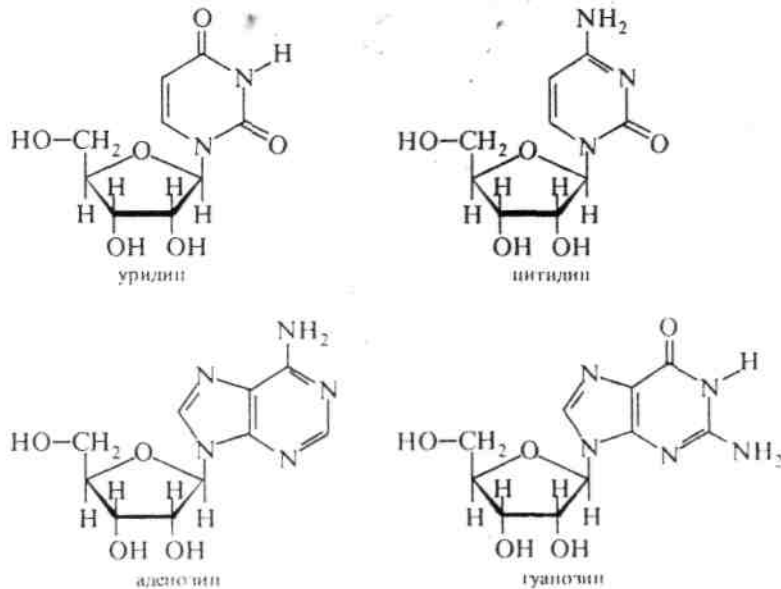


Для підчіяііпня вуглецевих атомів рибози та дезоксирибози від пуглецевих атомів, які входять до складу пуринових і піримідиптних основ, перші прийято позначати символом «шттрих», наприклад. (

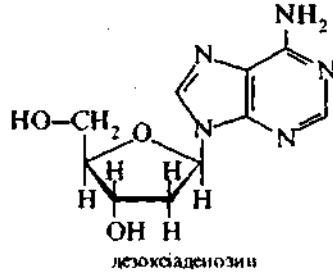
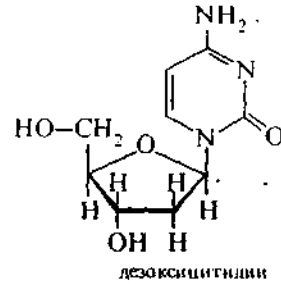
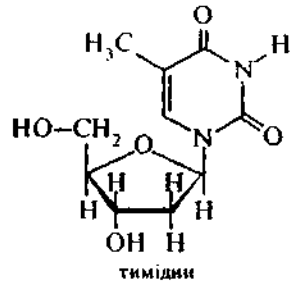
ISf)



Назви нуклеозидів утворюють аналогічно назвам глікозидів. Так, нуклеозид, який складається з рибози та урацилу, називають β-урацилрибофуранозидом, нуклеозид з дезоксирибози і аденіну — β-аденіндезоксирибофуранозидом тощо. Проте, частіше застосовують назви, котрі для рибонуклеозидів утворюють з тривіальних назв відповідних нуклеїнових основ із закінченням -идин (-ідин) у піримідинових і -озин у пуринових нуклеозидів, наприклад - аденозин, гуанозин, цитидин і уридин:



У назвах дезоксирибонуклеозидів додатково вводиться префікс дезокси- (дезоксі-), наприклад: дезоксіаденозин, дезоксигуанозин, дезоксицитидин. Винятком є назва нуклеозиду, то складається з дезоксирибози та тиміну — тимілін (замість дезокситимідину).

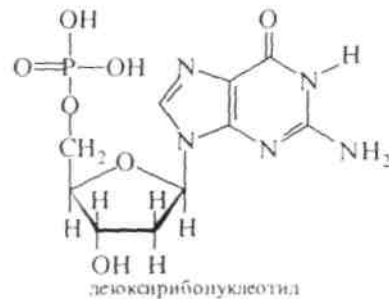
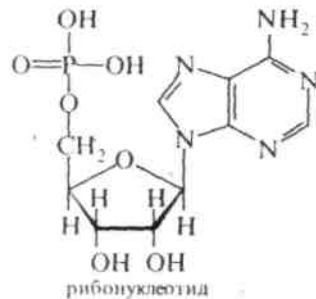


Будучи N-глікозидами, нуклеозиди в лужному середовищі піддаються гідролізу. Пуринові алкалоїди гідролізуються дуже легко, піримідинові — важче.

У нуклеїнових кислотах гідроксильна група біля С' або С' пентозного залишку нуклеозиду етерифікована ортофосфорною кислотою.

Складний ефір фосфорної кислоти (фосфат) нуклеозиду називають нуклеотидом.

У залежності від природи пентози розрізняють рибонуклеотиди та дезоксирибонуклеотиди.

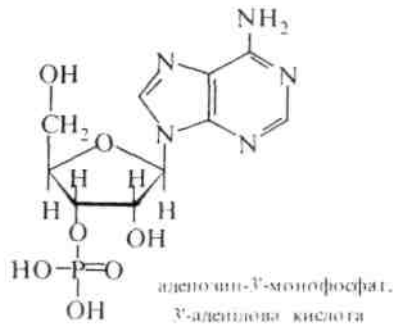


В номенклатурі нуклеотидів використовують два підходи, і одного боку, їх розглядають як складні ефіри — монофосфати, а з іншого — як кислоти (табл. 7.1).

Номенклатура нуклеотидів

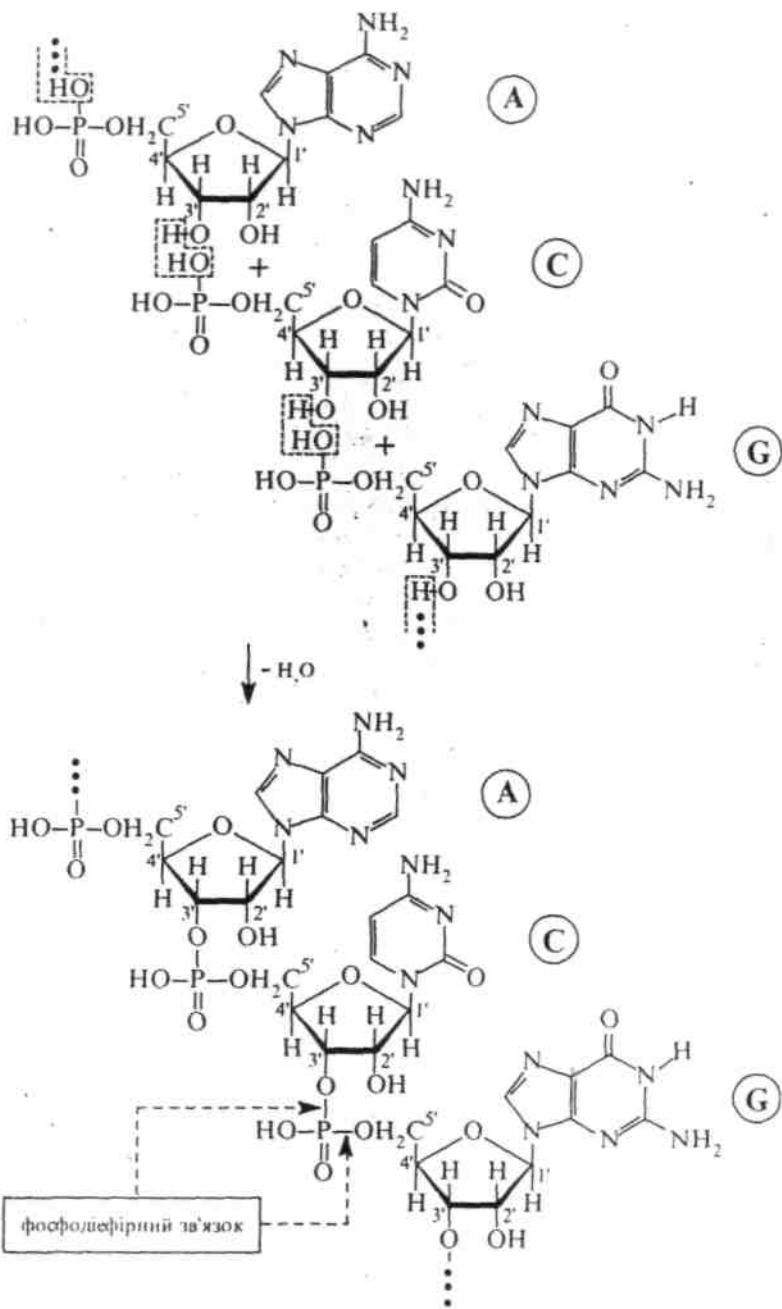
Назви нуклеотидів як монофосфатів	Назви нуклеотидів як кислот
Аденозин-5'-монофосфат (АМФ)	5'-аденілова кислота
Гуанозин-5'-монофосфат (ГМФ)	5'-гуанілова кислота
Цитидин-5'-монофосфат (ЦМФ)	5'-цитидилова кислота
Уридин-5'-монофосфат (УМФ)	5'-уридилова кислота
Дезоксіаденозин-5'-монофосфат (ДАМФ)	дезоксіаденілова кислота
Дезоксигуанозин-5'-монофосфат (ДГМФ)	дезоксигуанілова кислота
Дезоксицитидин-5'-монофосфат (ДЦМФ)	дезоксицитидилова кислота
Тимідин-5'-монофосфат (ДТМФ)	тимідилова кислота

При гідролізі нуклеїнових кислот, поряд з нуклеозид-5'-фосфата-ми, утворюються також нуклеозид-3'-фосфати.



Положення залишку фосфорної кислоти визначається місцем розриву **фосфодієфірного зв'язку** між сусідніми нуклеотидами.

Нуклеїнові кислоти являють собою продукти полімеризації мононуклеотидів. Нуклеотиди сполучаються в довгі ланцюги за допомогою фосфодієфірних зв'язків, які утворюються за участю гідроксилу при С' попередньої нуклеотидної ланки та гідроксилу, що належить С' дальшої нуклеотидної ланки:

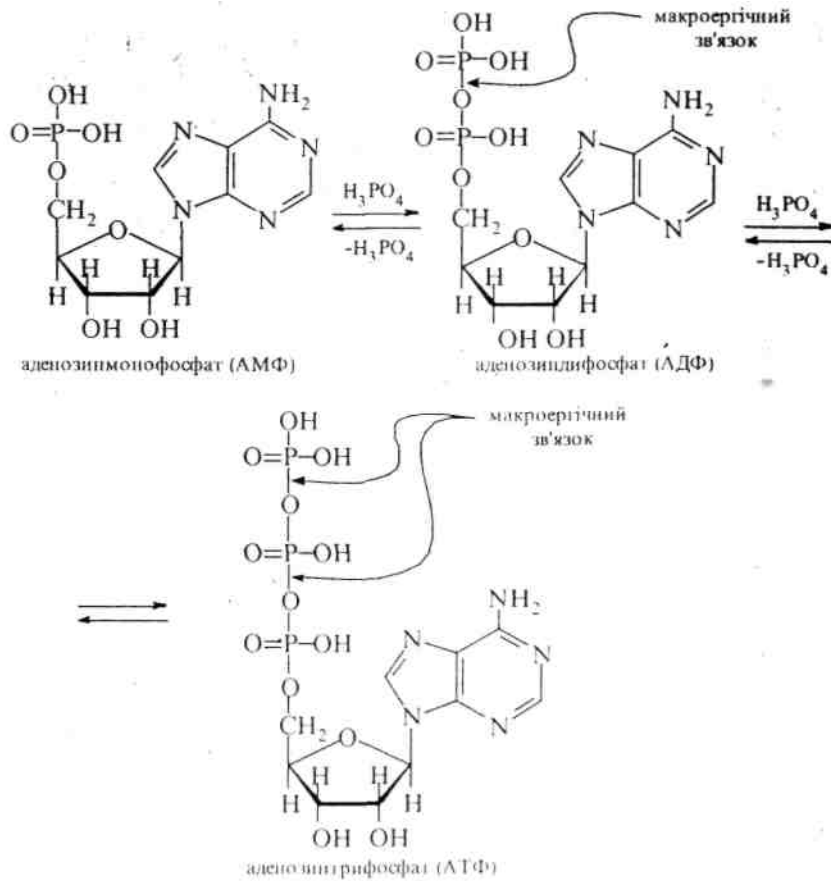


Мононуклеотиди, їх похідні та динуклеотиди присутні в клітинах також у вільному вигляді та виконують важливу роль в обміні речо-

вин. В усіх тканинах організму, поряд з нуклеозидмонофосфатами, містяться ди- та трифосфати нуклеозидів.

Особливо широко відомі аденозин-5'-фосфат (АМФ), аденозин-5'-дифосфат (АДФ) і аденозин-5'-трифосфат (АТФ).

Ці нуклеотиди здатні до взаємоперетворення шляхом фосфорилування (приєднання одного або двох залишків фосфорної кислоти до АМФ) або ж дефосфорилування (відщеплення одного або двох залишків фосфорної кислоти від АТФ). При дефосфорилуванні виділяється значна кількість енергії, котра використовується в організмі для проходження тих чи інших біологічних процесів, наприклад, у біосинтезі білка.



Зв'язок Р О між залишками фосфорної кислоти в молекулах нуклеозидполіфосфатів г макроергічним зв'язком'. при розриві ко-

т...
Макроергічними прийнято вважати ті зв'язки, при розриві котрих виділяється енергія не менша 20 кДж /моль.

того виділяється значна кількість енергії. Тому АТФ у багатьох біохімічних процесах виконує роль постачальника енергії.

7.2. РИБОНУКЛЕЇНОВІ (РНК) І ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВІ (ДНК) КИСЛОТИ

Нуклеїнові кислоти являють собою високомолекулярні гетерополімери, які складаються з залишків ортофосфорної кислоти та рибози або дезоксирибози, що чергуються, сполучених з нуклеїновими основами, котрі виступають у полімерному ланцюзі як «бокові групи» (рис. 7.1).

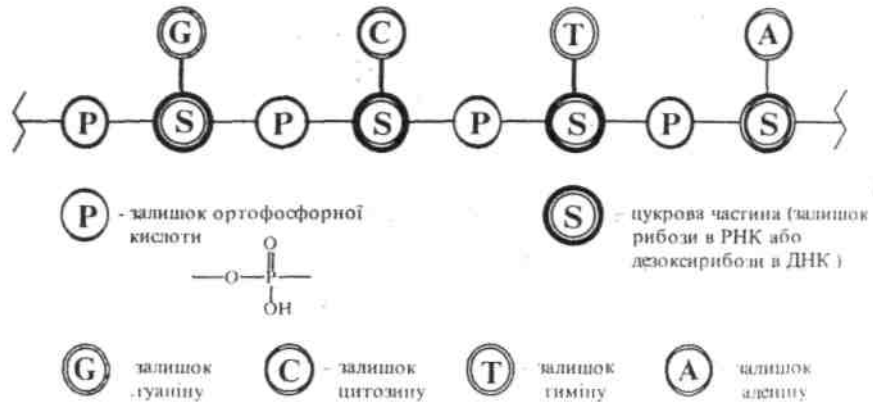


Рис. 7.1. Схема ділянки полінуклеотидного ланцюга молекули нуклеїнової кислоти.

Певна послідовність нуклеотидних ланок у полінуклеотидному ланцюзі називається первинною структурою нуклеїнових кислот.

Просторова орієнтація полінуклеотидних ланцюгів у молекулі називається вторинною структурою нуклеїнових кислот.

Вперше вторинну структуру ДНК у вигляді моделі з подвійної спіралі описали американський біохімік Дж. Уотсон і англійський біохімік Ф. Крик (1953 р.). Узагальнивши роботи Л. Полінга, А. Тод-да, Е. Чаргаффа, М. Уілкінса та інших, вони дійшли висновку, що молекула ДНК являє собою дві паралельні правозакручені спіралі (подвійна спіраль), фіксовані між собою ван-дер-ваальсовими силами притягання, що діють вздовж спіралі між ядрами нуклеїнових основ (міжплощинна вертикальна взаємодія). Крім того, вторинна структура стабілізується водневими зв'язками між залишками нуклеїнових основ двох паралельних спіралей.

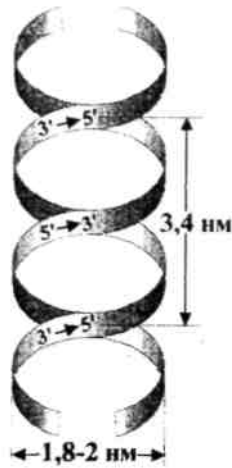
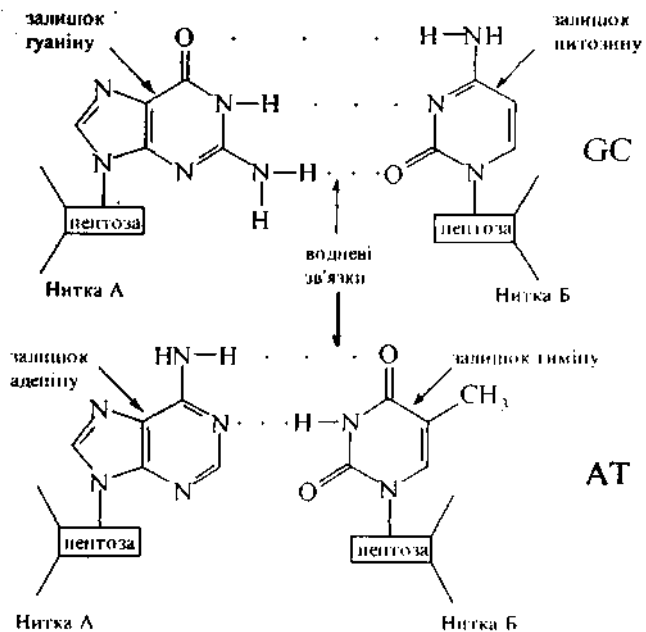


Рис. 7.2. Схема подвійної спіралі ДНК.

За моделлю Уотсона та Крика діаметр спіралі 1.8-2,0 нм. Кожний виток спіралі містить 10 пар основ. Крок спіралі складає 3,4 нм (рис. 7.2).

Відстань між площинами основ по вертикалі дорівнює 0,34 нм. Полінуклеотидні ланцюги подвійної спіралі розташовані в протилежних напрямках. На одній нитці подвійної спіралі фосфодієфірні зв'язки утворені за типом 5'-3', а на другій - навпаки, за типом 3'-5'.

Між піримідиновими та пуриновими нуклеїновими основами паралельних ниток подвійної спіралі ДНК утворюються водневі зв'язки. При цьому аденін утворює зв'язок з тиміном, а гуанін з цитозином. Тому їх називають **комплементарними парами (АТ і GC)**:



В комплементарній парі СіС є три водневі зв'язки, а в комплементарній парі АТ — два водневі зв'язки.

Наочніше комплементарність проілюстровано на рис. 7.3.

РНК являг собою одинарну спіраль. Вторинна структура РНК має відносно невелику масу.

Відомі три типи РНК: матрична РНК (мРНК), або інформаційна РНК, рибосомальна РНК (рРНК) і транспортна РНК (тРНК)

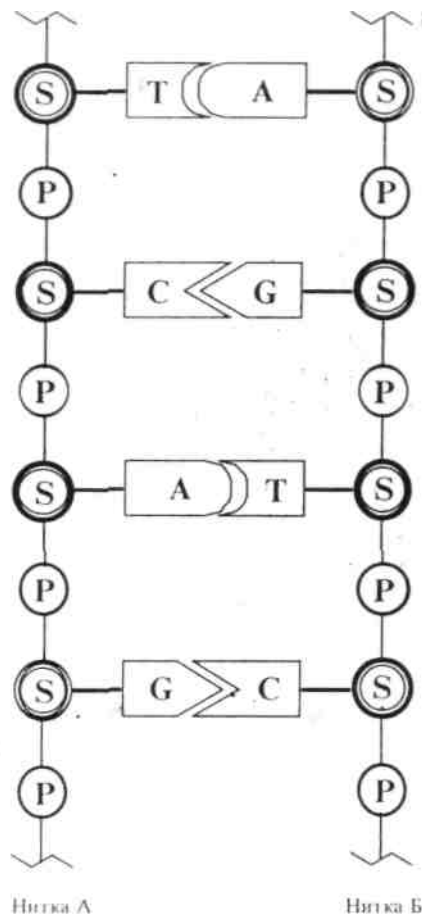


Рис. 7.3. Комплементарні пари нуклеїнових основ у складі подвійної спіралі ДНК.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

1. Дайте визначення кожному з поданих нижче понять: а) нуклеозид; б) нуклеотид; в) рибозид; г) дечоксирибозид; д) рибонуклеїнова кислота; е) дезоксирибонуклеїнова кислота.

2. Напишіть структурні формули таких сполук:
 - а) уридин-5'-монофосфат;
 - б) дезоксигуанілова кислота;
 - в) 2'-аденілова кислота;
 - г) аденозиндифосфат;
 - д) цитидин-5'-монофосфат.
3. Наведіть можливі таутомерні форми тиміну, цитозину, аденіну та гуаніну. Чому нуклеїнові основи в ДНК і РНК містяться в оксо-формі, а не в гідроксиформі?
4. Назвіть основні структурні відмінності між ДНК і РНК. Наведіть формули та назви продуктів повного гідролізу ДНК.
5. Напишіть схему утворення АТФ (аденозинтрифосфорної кислоти). Покажіть в формулі АТФ макроергічні зв'язки. Назвіть всі проміжні продукти.
6. Наведіть схему гідролізу аденозину, гуанозину і цитидину. За яких умов він проходить?
7. Напишіть схему утворення уридилової кислоти і уридин-5'-дифосфату (УДФ). До складу яких нуклеїнових кислот — ДНК або РНК входять залишки цих сполук?
8. Напишіть схему утворення динуклеотиду, що містить залишки аденіну й урацилу.
9. Напишіть схему утворення динуклеотиду, що містить залишки цитозину та гуаніну.

Глава 8

ЛІПІДИ

Ліпіди, або жироподібні речовини*, — численна група природних органічних сполук, здебільшого похідних вищих аліфатичних кислот і спиртів.

Ліпіди містяться в усіх клітинах живих організмів і беруть участь у різноманітних фізіологічних і біохімічних процесах. За будовою та властивостями вони вельми неоднорідні. Проте, всі ліпіди мають спільну особливість розчинність у неполярних розчинниках (ефір, хлороформ, вуглеводні).

8.1. КЛАСИФІКАЦІЯ

Різне відношення жироподібних речовин до дії гідролізуючих реагентів покладено в основу поділу ліпідів на **омілювані та , неомілювані**.

1



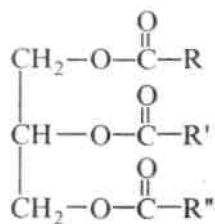
До неомілюваних ліпідів відносять нездатні до гідролізу ізопре-ноїди та простагландини. Омілювані ліпіди поділяють на прості ліпіди, гідроліз яких приводить до суміші тільки спиртів і карбонових кислот (жири та воски), та складні ліпіди, що утворюють при гідролізі, крім спиртів і карбонових кислот, також фосфорну кислоту, моно- або олігосахариди (фосфоліпіди та гліколіпіди).

* Віл грец. *λίπος* (*lipos*) «жир».

8.2. ОМИЛЮВАНІ ЛІПІДИ

8.2.1. Жири

Жири є складними ефірами гліцерину та вищих аліфатичних кислот, тобто триацилгліцеридами, або тригліцеридами. Їх загальна формула:



Пріоритет в установленні будови жирів належить французьким хімікам М.Е.Шеврелю, котрий у 1817 р. з'ясував склад і структуру деяких тригліцеридів, і П.Е.М.Бертло, що довів у 1854 р. будову жирів шляхом етерифікації гліцерину вищими жирними кислотами.

Триацилгліцерини бувають прості та змішані. Прості включають залишки однакових кислот ($R = R' = R''$). змішані різних. Природні жири являють собою здебільшого змішані триацилгліцерини.

За консистенцією жири можуть бути твердими та рідкими. Тверді жири містять переважно залишки насичених вищих жирних кислот. До складу рідких жирів, які звичайно називають **маслами** або **оліями**, входять здебільшого залишки ненасичених кислот. Жири тваринного походження, як правило, тверді речовини, рослинні жири рідкі*. В молекулах як рослинних, так і тваринних жирів (за винятком свиного) найчастіше залишки ненасичених кислот розташовані в положенні 2.


До складу жирів входять залишки одноосновних жирних кислот, переважно з нерозгалуженим ланцюгом з парною кількістю (від 4 до 26) вуглецевих атомів (найчастіше містяться ацильні залишки з 16 та 18 атомами вуглецю).

Найчастіше до складу жирів організму людини входять залишки таких насичених вищих жирних кислот, як стеаринова та пальмітинова, ненасичених арахідонової, олеїнової, лінолевої та ліноленової. Насичені жирні кислоти потрапляють в організм з їжею, а також утворюються в процесі біосинтезу. Олеїнова, лінолева, ліноленова і арахідонова кислоти не утворюються в організмі людини; вони надходять тільки з їжею, та тому їх називають незамінними.

Тривіальні назви, структурні формули та деякі фізичні константи біологічно важливих жирних кислот, виділених з жирів у процесі гідролізу, наведено в табл. 8.1.

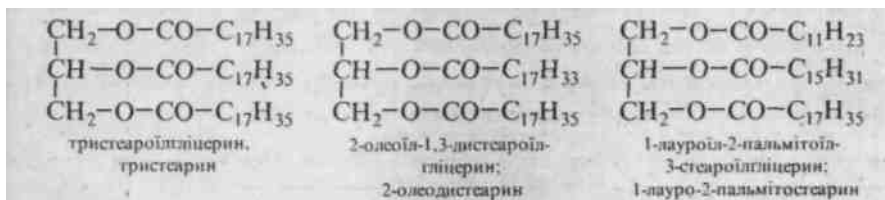
* Винятками є риб'ячий жир, що являє собою рідину, та масло какао – тверда речовина (за звичайних умов).

Вищі жирні кислоти

Назва	Формула	Температура, °C	
		плавлення	кипіння
Насичені кислоти			
Масляна кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	-5,3	164
Капронова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	-3,2	206
Каприлова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	16,5	240
Капринова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	31,6	271
Лауринова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44,8	299
Міристинова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	54,4	149*
Пальмітинова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	62,9	167*
Стеаринова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70,1	184*
Арахідова кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	76,1	204*
Ненасичені кислоти			
Олеїнова кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	13,4 и 16,3	—
Елаїдинова кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	51,5	—
α -Ліолева кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CHCH}_2\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	-5,2	—
Ліноленова кислота	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{CHCH}_2\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CHCH}_2\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	-11,3	—
Хаульмугрова кислота	 $(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	—	—
Арахідонова кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CHCH}_2\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CHCH}_2\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CHCH}_2\text{CH} \\ \parallel \\ \text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH} \end{array}$	75,3	—

* При 1 мм рт. ст.

А. Номенклатура та ізомерія жирів За систематичною номенклатурою ІЮПАК родонаочною структурою в молекулі жиру вважають гліцерин. Ацильні залишки жирних кислот перелічують на початку назви в алфавітному порядку, якщо необхідно, вживають множинні префікси ди- (ді-) та **три-**. Тривіальні назви жирів утворюють з префіксів, побудованих з назв відповідних жирних кислот шляхом відкидання частини назви кислоти **-инова (-їнова)** кислота та додавання суфікса **-ин (-ін)**.



Ізомерія жирів пов'язана здебільшого з різним взаємним розміщенням ацильних залишків у структурі триацилгліцерину (структурна ізомерія).

Молекули змішаних тригліцеридів, які містять асиметричний атом вуглецю, існують у вигляді двох оптичних ізомерів. Для жирів, молекули котрих містять залишки ненасичених кислот, притаманна геометрична ізомерія.

Б. Добування жирів Для синтезу триацилгліцеринів придатна більшість реакцій О-ацилювання спиртів (етерифікація, взаємодія гліцератів натрію з хлорангідрідами кислот та ін.), проте синтетичні способи добування жирів з гліцерину не мають промислового значення через доступність різноманітної природної сировини. До основних методів виділення жирів та масел зі спочатку подрібнених тканин рослин і тварин відносяться: витопка, пресування та екстракція органічними розчинниками (бензин, трихлоретилен та ін.).

і В. Фізичні властивості жирів

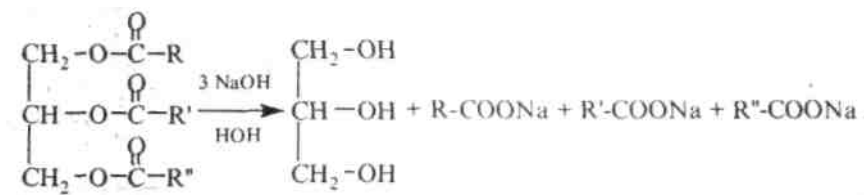
Фізичні властивості жирів залежать головним чином від будови жирних кислот, які утворюють їх молекули. Так, температури плавлення жирів, котрі містять залишки ненасичених кислот, значно нижні, ніж у насичених жирів з тим самим числом атомів вуглецю. Зі збільшенням довжини вуглецевих ланцюгів жирних кислот температури плавлення жирів підвищуються. Оскільки природні жири є сумішами триацилгліцеринів, вони не мають чітких температур плавлення. Більшість жирів топиться при 22-55 °С.

Жири легко розчинні у вуглеводнях та їх хлоропохідних, ефірах, кетонах, малорозчинні в етиловому спирті (винятком є рицинова олія, розчинна в етанолі), не розчинні у воді, але в присутності **поверхнево-**

активних речовин (ПАР), званих емульгаторами, жири утворюють високодисперсні гетерогенні системи емульсії. Зокрема, емульгуюча дія білків надає стабільності емульсії молочного жиру у воді молока. Г. Хімічні властивості жирів

Як і всі складні ефіри, жири здатні піддаватися гідролізу. При наявності в молекулі тригліцериду залишків ненасичених кислот він виявляє також властивості алкенів.

1. *Гідроліз жирів. Мила. Детергенти.* В результаті взаємодії жирів з водними розчинами гідроксидів лужних металів утворюється суміш гліцерину та натрієвих (калієвих) солей вищих жирних кислот. Зазначені солі називають милами, а реакцію лужного гідролізу жирів, при якій утворюються мила — омиленням*.



Лужний гідроліз жирів прискорюється при заміні водного середовища на водно-спиртове. Луг діє і як реагент, і як емульгатор жирів, збільшуючи поверхню зіткнення жирової фази з гідролізуючим середовищем; спирт зменшує в'язкість реакційного середовища.

При температурі 200-225 °С та тиску 2 - 2,5 МПа гідроліз жирів проходить і без додавання лугу.

У промисловості гідроліз жирів проводять шляхом їх нагрівання при звичайному тиску з водою в присутності сульфокислот як емульгаторів і каталізаторів (каталізатор Твітчела та контакт Петрова).

Реакцію гідролізу жирів використовують в аналітичній практиці при установленні якості жиру. З цією метою визначають так зване **число омилення**, котре характеризує загальний вміст вільних і зв'язаних у тригліцериди жирних кислот.

Число омилення це кількість міліграмів КОН, яка витрачається при гідролізі 1 г жиру. Величина числа омилення залежить від відносної молекулярної маси жирних кислот, залишки котрих входять до складу жиру.

Слід зазначити, що жири містять як домішку деяку кількість вільних карбонових кислот. Про кількісний вміст цих кислот дозволяє судити кислотне число (число нейтралізації), котре визначають як кількість міліграмів КОН, необхідну для нейтралізації 1 г жиру.

*Термін «омилення» часто застосовують і до реакції гідролізу інших функціональних похідних кислот: усіх складних ефірів, амідів, нітрילів тощо, та навіть до реакції гідролізу галогенопохідних.

Різниця між числом омилення та кислотним числом складає **ефірне число**, що характеризує вміст залишків жирних кислот, ефірнозв'язаних з залишками гліцерину.

Суміш твердих високомолекулярних жирних кислот, здебільшого стеаринової та пальмітинової, котру отримують при гідролізі жирів у кислому та нейтральному середовищах, називають стеарином. Стеарин використовують поряд з парафіном для виготовлення свічок,

Для одержання твердого мила виділену суміш вищих жирних кислот нейтралізують содою. Якщо нейтралізацію суміші вищих жирних кислот проводять за допомогою поташу (карбонату калію), то утворюється калійне («зелене») мило, що відрізняється від натрієвого рідкою консистенцією.

При нейтралізації жирнокислотної суміші оксидами лужноземельних і перехідних металів (Ca, Mg, Zn, Pb тощо) утворюються нерозчинні у воді, так звані **«металічні»** мила, котрі використовують як **медичні пластирі** (наприклад, простий свинцевий) та ін. Молекули мила містять у своїй структурі гідрофільний (той, що «тягнеться» до молекул води) карбоксилат-аніонний фрагмент і гідрофобний («уникаючий» контакту з водою) протяжний вуглецевий ланцюг. Через таку будову мила мають практично однакову здатність розчиняти як гідрофільні (вода, спирти тощо), так і ліпофільні (вуглеводні, жири, ефіри тощо) речовини. Крім того, на відміну від молекул натрієвих і калієвих солей нижчих жирних кислот, молекули мила здатні до агрегації («злипання» одна з одною) з утворенням сферичних структур **міцел**. У водному середовищі міцели мила мають будову, схематично показану на рис. 8.1. У міцелі молекули мила зчеплені між собою вуглеводневими «хвостами», а до води спрямовані полярними кар-боксилатними групами. Через участь в утворенні множини міцел молекули мила не можуть рівномірно розподілятися серед молекул води, тобто мила не здатні до утворення справжніх водних розчинів.

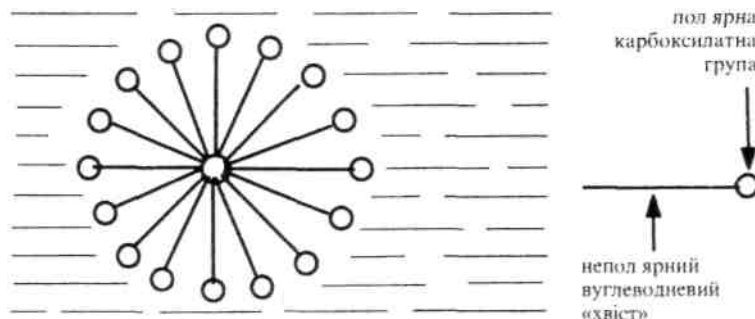


Рис. 8.1. Будова міцели мила у воді.

На границі поділу водної та газової (повітряної) фаз молекули мила орієнтуються полярними кінцями «до води», а гідрофобними

«назовні» (рис. 8.2). При цьому вони зменшують поверхневий натяг води, тобто виявляють так звані поверхнево-активні властивості. Через наявність у їх молекулах карбоксилатних груп мила відносять до **аніонних поверхнево-активних речовин** (аніонні ПАВ).

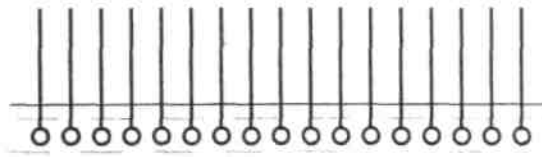


Рис. 8.2. Орієнтація молекул мила на межі розподілу водного та повітряного середовищ.

Описані властивості мила зумовлюють їх миючу дію. Вода, що містить мило, завдяки зменшенню свого поверхневого натягу, набуває здатності просякати в найтонкіші пори на поверхні, яку відмивають. При наявності на цій поверхні частинок речовин, які не змочуються водою (жирів, восків, нафтопродуктів і такі інші) молекули мила зчеплюються з гідрофобними частинками забруднень своїми вуглеводневими «хвостами», утворюючи навколо таких частинок щільну ізолюючу плівку (рис. 8.3, а), вклинюються між забруднюючою частинкою та поверхнею, котра очищується (рис. 8.3, б), і нарешті відривають цю частинку, переводячи її в завислий стан у товщі водного середовища (рис. 8.3, в).

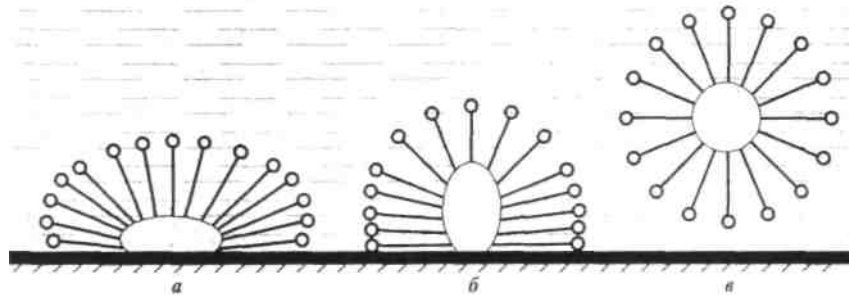


Рис. 8.3. Схема миючої дії мила.

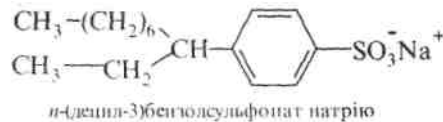
Аналогічний механізм має процес солюбілізації не розчинних у воді органічних (в тому числі лікарських) речовин.

Ширше застосування мила як миючих засобів обмежене тим, що в «жорсткій» воді (з підвищеним вмістом іонів Ca^{2+} та Mg^{2+}) мила утворюють нерозчинні солі кальцію та магнію, котрі осаджуються у вигляді пластівців, які забруднюють поверхні, що відмивають. На утворення цих солей витрачається значна кількість мила. Будучи

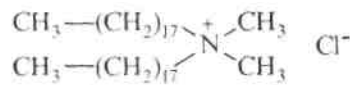
солями слабких кислот і сильних основ, мила внаслідок гідролізу створюють лужне середовище у водних розчинах, котре зумовлює подразнюючу дію мил на слизові оболонки. Зазначені недоліки мил були причиною створення широкого асортименту більш дешевих і технологічних синтетичних замінників мил - **детергентів**.

Детергенти, або **синтетичні миючі засоби**, як і мила, відносять до ПАВ. Їх молекули також містять неполярний (гідрофобний) вуглеводневий фрагмент і полярну (гідрофільну) частину, представлену аніонічним або катіонічним функціональним угрупованням, зв'язаним з іонами натрію або мінеральної кислоти відповідно. Полярний кінець молекули детергенту може бути також утворено нейтральним залишком багатоатомного спирту або поліефіру. В залежності від будови полярної частини молекули синтетичні миючі засоби поділяють на **аніонні, катіонні та нейтральні**.

В молекулах аніонних детергентів як полярний фрагмент найчастіше міститься бензолсульфонатний залишок. Неполярна частина молекули таких детергентів утворена доволанцюжковим алкілом, як правило, вторинним і нерозгалуженої будови.

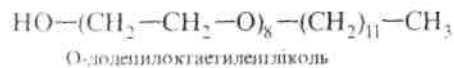
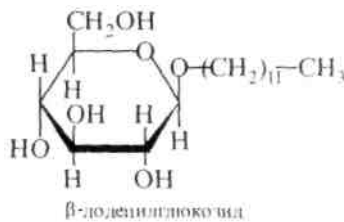


Детергенти з розгалуженими вуглеводневими ланцюжками неприйнятні в екологічному відношенні, оскільки в процесі очистки стічних вод вони не розкладаються мікроорганізмами, що призводить до накопичення синтетичних миючих речовин в природних водоймищах у згубних для їх жителів концентраціях. До катіонних детергентів відносяться насамперед четвертинні амонієві солі, наприклад:



N,N-диметила-*N,N*-додециламонію хлорид

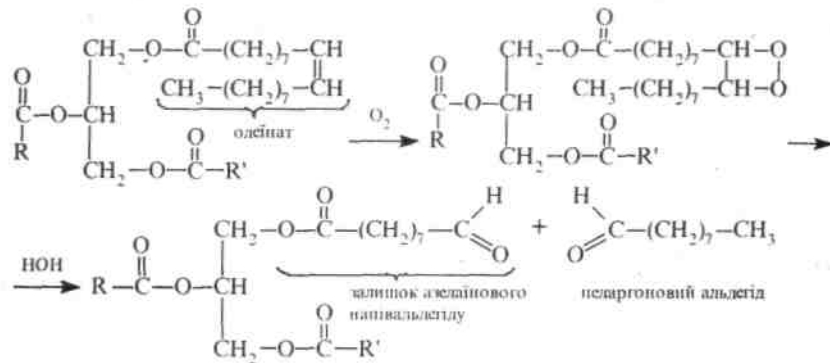
Як приклади нейтральних (неіоногенних) детергентів можна подати такі сполуки:



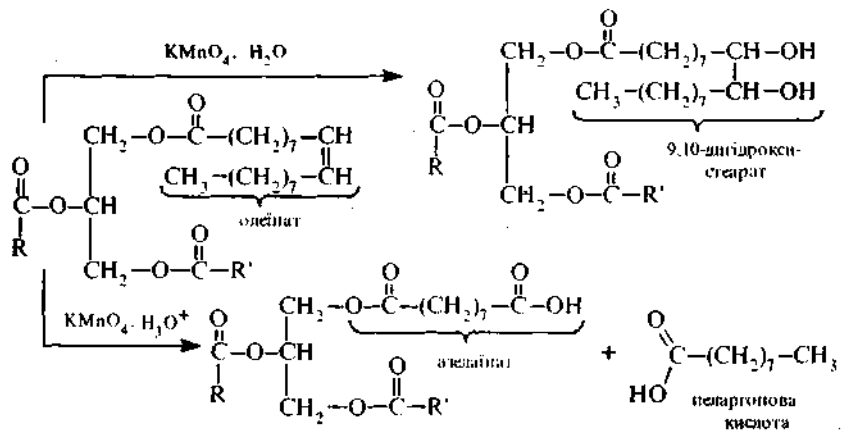
На відміну від мил, синтетичні миючі засоби не утворюють нерозчинних солей з катіонами кальцію та магнію, а їх водні розчини

мають нейтральну реакцію, оскільки детергенти або є солями сильних кислот і сильних основ, або не містять груп, здатних гідролізуватися за звичайних умов. Важливою перевагою детергентів перед милами є також те, що їх виробництво не потребує використання як сировини жирів — цінних харчових продуктів.

2. *Окиснення жирів.* Причиною здатності жирів легко окиснюватися киснем повітря є наявність подвійних зв'язків у їх молекулах, що призводить до «гіркнення» жирів. При їх окисненні утворюються альдегіди з короткими вуглецевими ланцюгами, котрі зумовлюють неприємний запах і смак «згірклих» жирів.



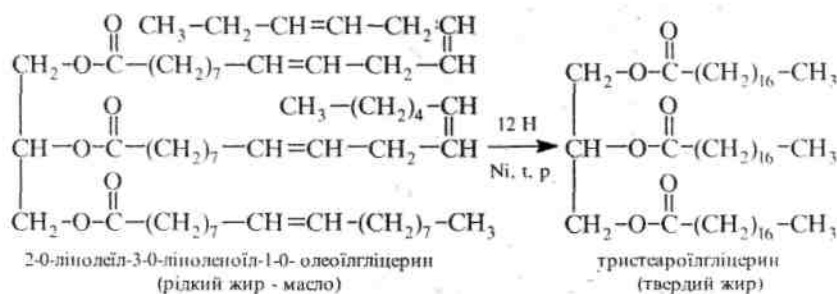
Окиснення ненасичених жирів за м'яких умов (водним розчином перманганату калію) приводить до утворення гліколів. Результатом окиснення за жорсткіших умов є розрив вуглецевого скелету з утворенням залишків відповідних карбонових кислот з коротшими вуглецевими ланцюгами.



Жирам, у складі котрих переважають насичені жирні кислоти, при окисненні властиве утворення кетонів.

3. *Гідрогенізація жирів.* Гідрогенізації піддають рослинні олії та жири, що здобувають з морських тварин (китовий жир та ін.).

В основу процесу покладено реакцію приєднання водню за місцем розриву подвійних зв'язків у залишках лінолевої, ліноленової, олеїнової та інших ненасичених кислот у присутності нікелевого або платинового каталізаторів при температурі 190-220 °С та тиску 0,2-2,0 МПа (каталітичне гідрування).

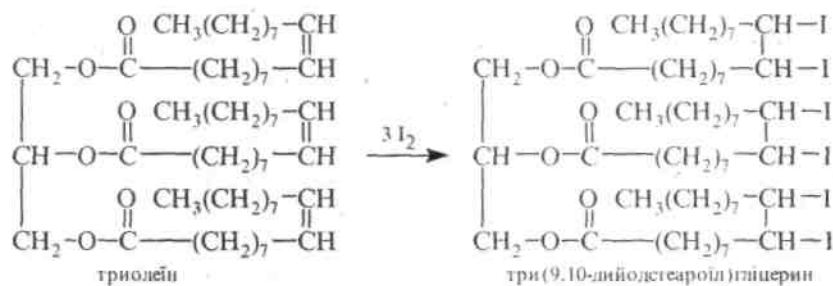


Через насичення вуглець-вуглецевих зв'язків воднем, а також внаслідок ізомеризації залишків олеїнової кислоти (γ-ізомер, т. пл. 13,4 та 16,3 °С) в елаїдинову (т/и/нс-ізомер, т. пл. 51,5 °С) під впливом нікелевого каталізатора (елаїдування), рослинні олії перетворюються на тверді жири.

Промислові жири, добуті шляхом гідрогенізації рослинних олій, а також жирів, які здобувають з морської фауни, називають саломасами. Харчові саломаси (т. пл. 31-32 °С) використовуються у виробництві кондитерських, кулінарних жирів і маргарину. Маргарин це харчовий жир, що являє собою суміш гідрогенізованих жирів рослинного та тваринного походження з додаванням вершків, смакових та запашних речовин, наприклад, діацетилу $\text{CH}_3\text{COCOCH}_3$, ацетоїну $\text{CH}_3\text{CHOHCOCH}_3$ та ін.). Технічні саломаси (т. пл. 39-49 °С) сировина для добування мила, стеарину та ін.

В результаті гідрогенізації у жирів змінюються не тільки їх фізичні властивості, але завдяки різкому зменшенню кількості подвійних зв'язків у їх молекулах вони набувають стійкості до дії окисників і зокрема, кисню повітря, тобто до гіркнення. При цьому вони зберігають високу поживність, характерну для кращих сортів рослинних і тваринних жирів, але, на відміну від тваринних жирів, продукти гідрогенізації рослинних олій не містять домішки холестерину, надлишок якого в організмі призводить до атеросклерозу. Кількість грамів водню, необхідне для гідрування 10 кг жиру, є аналітичною характеристикою (число гідрування), що свідчить про міру ненасиченості жиру.

4. *Приєднання галогенів.* Реакція приєднання галогенів за місцем розриву подвійних зв'язків у ряді жирів має велике аналітичне значення. Знебарвлення бромної води вказує на вміст залишків ненасичених кислот у молекулі досліджуваного тригліцериду. Кількість же грамів йоду, що приєднується до 100 г жиру, звана **йодним числом**, характеризує міру ненасиченості жирів.



Йодне число варіює для рослинних жирів у межах 100-200, для тваринних жирів — від 25 (у молочного) до 86 (у кінського), для жирів морських ссавців і риб — від 100 (китовий жир) до 193 (тюлений жир).

8.2.2. Воски. І вини

Воски — це складні ефіри вищих жирних кислот і високомолекулярних спиртів, які містять парне число вуглецевих атомів у кислотних і спиртових залишках. Здебільшого воски є насиченими сполуками. Найчастіше до складу восків входить цетиловий ($\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{OH}$) і мірициловий ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{OH}$) спирти.

Воски поділяють на **тваринні** (спермацет, бджолиний віск, ланолін та ін.) та **рослинні** (карнаубський віск). До восків прийнято відносити також і **озокерит (гірський віск)** мінеральний викопний продукт (т. пл. 58-100 °C), що являє собою суміш переважно насичених вуглеводнів, здебільшого з розгалуженими ланцюгами. Застосовують озокерит у медицині (озокеритолікування), у виготовленні мастил, кремів, гідрофобізації матеріалів та ін.

Температура плавлення восків підвищується з подовженням вуглецевого ланцюга молекул; у зв'язку з цим є воски м'які та тверді.

До м'яких восків належать ланолін і спермацет. Ланолін здобувають шляхом очистки шерстяного воску, котрий являє собою суміш складних ефірів ланолінового спирту ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{OH}$), діефірів α, β -алкан-діолів (гліколів) вищих жирних кислот ($\text{C}_{14}-\text{C}_{24}$), з високим вмістом вільних жирних спиртів і кислот (до 45% вуглеводнів (до 18%) і стеринів (до 10%). Шерстяний віск виділяється шкірними залозами овець і у великій кількості (5-16%) знаходиться на овечому вовні, з якого його змивають на шерстемийних фабриках органічними розчинниками. Ланолін (т. пл. 36-42 °C) нерозчинний у воді, проте, на відміну від інших восків, здатний утворювати стійкі емульсії навіть з подвійною 206

за масою кількістю води. Остання його властивість дозволяє використовувати ланолін як мазеву основу для введення до складу мазі водорозчинних лікарських речовин.

Спермацет, який на 98% складається з цетину (цетилпальмітату) $C_{15}H_{31}COOC_{10}H_{21}$ - виморожують зі спермацетового жиру, котрий здобувають витоплюванням зі спермацетового мішка голови кашалота. Спермацет широко використовується в фармації як основа для мазей, кремів; у виробництві мила, свічок та ін.

Прикладом твердого воску є карнаубський віск (покрив листя бразильської воскової пальми). Він містить більше 80% ефірів вищих жирних кислот і вищих спиртів. Основна складова частина $HO-CH_2-(CH_2)_n-COO-CH_2-(CH_2)_t-CH_3$, де $n = 16-28$, $t = 30$ і 32 . Карнаубський віск застосовують як компонент полірувальних паст, при виробленні шкіри, у виробництві копіювального паперу.

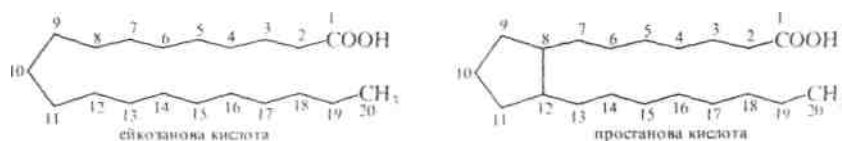
Бджолиний віск містить 72% ефірів вищих жирних кислот і вищих спиртів (33% мірицилпальмітату $C_{35}H_{71}COOC_{30}H_{61}$), до 13,5% вільних кислот і 12-12,5% вуглеводнів. Температура плавлення бджолиного воску 62-70 °С. Здобувають його з бджолиних стільників; використовують для виготовлення штучної вошини, як компонент полірувальних паст, мазей, косметичних препаратів та ін.

Твиши — це синтетичні продукти, близькі за будовою до гліцеридів. Вони є неповними простими ефірами шестиатомного спирту сорбіту та поліетиленгліколю, у котрих вільні гідроксильні групи в залишку сорбіту етерифіковані вищими жирними кислотами.

8.3. НЕОМИЛЮВАНІ ЛІПІДИ

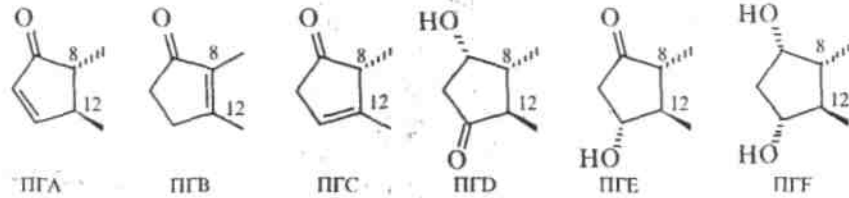
8.3.1. Простагландини

Дослідження в області простагландинів набули широкого розвитку з 1933 р., коли було виявлено фізіологічно активну речовину біогенного походження, що стимулює гладку мускулатуру та знижує кров'яний тиск. Згодом її було названо простагландином (ПГ), оскільки тоді вважали, що вона утворюється в передміхуровій залозі (*glandula prostata*). Структуру цього простагландину було визначено в 1962 р., а в 1968 р. вперше вдалося здійснити його синтез. Сьогодні відомі кілька десятків простагландинів. Усі вони містять карбоксильну групу та 20 вуглецевих атомів у молекулі, тобто їх можна розглядати як похідні ейкоза-нової кислоти.

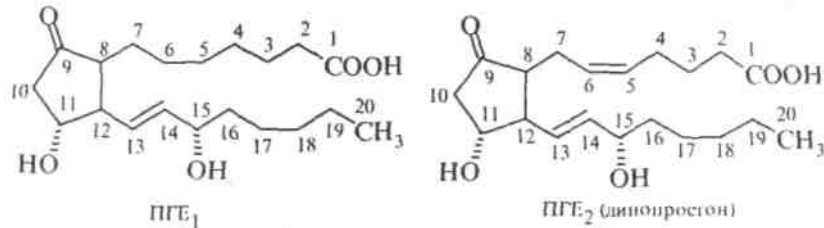


Проте, на відміну від останньої, простагландини мають у своєму складі циклопентанове кільце, а тому їх можна розглядати також як похідні протанової кислоти, що містять від одного до трьох подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, одну або дві гідроксильні, а іноді карбонільні групи.

В залежності від наявності подвійних зв'язків і замісників у п'ятичленному циклі та бокових ланцюгах, простагландини позначають літерами А, В, С, D, Е та F.

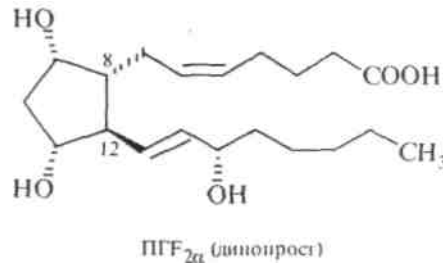


За кількістю подвійних зв'язків у бокових ланцюгах кожна зі вказаних груп поділяється на серії, що позначаються індексами. Наприклад, простагландин **ПГЕ**, котрий містить один подвійний зв'язок у ш/мс-конфігурації (*транс*-C-C), позначається ПГЕ₁; той, який має ще один подвійний зв'язок — (*цис*-C-C) - ПГЕ₂:

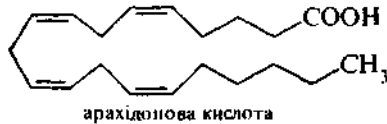


Простагландин ПГЕ₃ містить ще один подвійний зв'язок (*цис*-C-C¹⁸).

У назвах простагландинів D і F орієнтацію гідроксильної групи в положенні 9 відносно вуглецевого ланцюга при C позначають грец. літерами α або β . Літера α вказує на *цис*-, а β на ш/мс-конфігурацію:



Біосинтез простагландинів в організмі здійснюється на основі поліненасичених жирних кислот, і насамперед арахідонової:



У надзвичайно малих концентраціях простагландини містяться в усіх клітинах організмів людини та тварин, проте найбільша їх кількість знаходиться в спермі (до 0,3 мг/г).

Простагландини виявляють цілий ряд різноманітних фізіологічних і фармакологічних властивостей.

Вчені припускають, що простагландини регулюють обмін речовин у клітинах організму, тобто є «клітинними гормонами». Відомо, що вони впливають на процеси зсідання крові, знижують кров'яний тиск і пригнічують виділення шлункового соку і т. д. Найважливішою властивістю простагландинів є їх здатність стимулювати скорочення гладкої мускулатури. Найбільшу активність відзначено у простагландинів груп E, F і A.

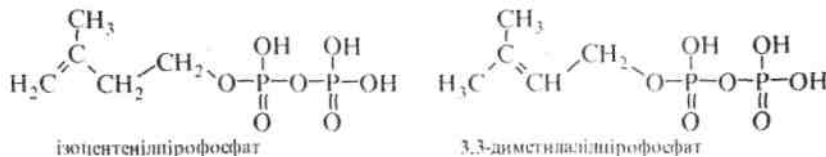
Зараз наведені вище простагландини ПГЕ₂ і прF_{2a} застосовують у медичній практиці під назвами динопростон і динопрост відповідно, як засоби для збудження і стимуляції родової діяльності. Є відомості про можливість використання простагландинів і як бронхолітичних, антивиразкових та інших засобів.

Механізм дії простагландинів до цього часу не з'ясовано, проте встановлено, що ряд протизапальних засобів гальмують біосинтез і ослаблюють фізіологічну дію простагландинів. З цим явищем пов'язують протизапальну дію ацетилсаліцилової кислоти, індометацину та ін.

8.3.2. Ізопrenoїди

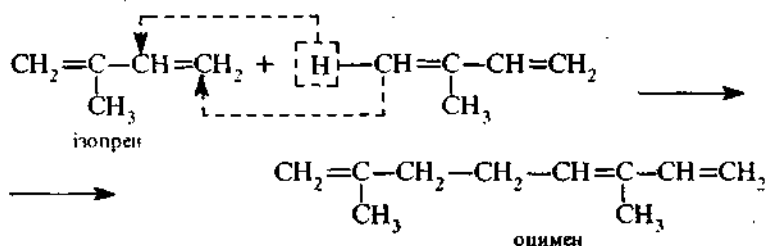
Іопреноїди — це група природних сполук, які розглядають як продукти перетворення ізопрену $\text{CH}_3=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ (див. кн. 2, стор. 55). Структуру ізопrenoїдів мають деякі лікарські засоби, вітаміни, гормони, запашні речовини та ін.

За хімічною класифікацією ізопrenoїди належать до різних класів сполук, але виділені вони в одну групу за біогенетичною ознакою, оскільки спільною ланкою в їх молекулах є ізопреновий фрагмент. Проте біосинтез ізопrenoїдів здійснюється не з вільного ізопрену, що є цілком здійсненним *in vitro*, а відбувається за участю розчинних фосфорильованих похідних ізопентеніліпірофосфату та його ізомеру 3,3-диметилаліліпірофосфату:



До ізопреноїдів відносять **терпени, каротиноїди та стероїди.**

При дослідженні терпенів встановлено, що їх молекули побудовані з фрагментів ізопрену, сполучених між собою за принципом «голова до хвосту» (**ізопренове правило**, Л.Ружичка, 1921 р.). наприклад:



Хоча це правило і не є строгим, тобто відомі так звані **нерегулярні** ізопреноїди, утворені за типом «голова до' голови» або «хвіст до хвосту», воно допомогло з'ясувати будову багатьох терпенів і споріднених з ними сполук.

А. Терпени

Група терпенів включає **терпенові вуглеводні** та їх кисневмісні похідні (спирти, альдегіди та кетони), звані **терпеноїдами**. До терпенових вуглеводнів відносять ненасичені вуглеводні складу $(C_5H_8)_n$ де n вказує на число ізопренових фрагментів і звичайно коливається від 2 до 8. Самий ізопрен ($n = 1$) не прийнято відносити до терпенів.

За кількістю ізопренових фрагментів (n) терпени поділяють **на:**

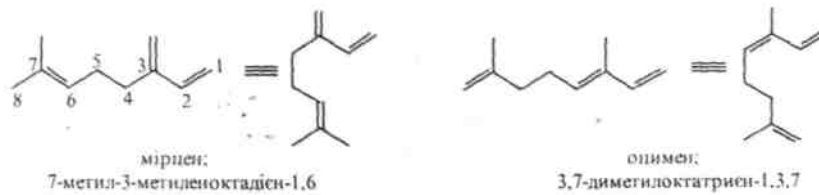
- **монотерпени** (2 ізопренові фрагменти, $n = 2$);
- **сесквітерпени** (3 ізопренові фрагменти, $n = 3$);
- **дистерпени** (4 ізопренові фрагменти, $n = 4$);
- **тристерпени** (6 ізопренових фрагментів, $n = 6$);
- **тетратерпени** (8 ізопренових фрагментів, $n = 8$);
- **політерпени** (більше 8 ізопренових фрагментів, $n > 8$).

За наявністю або відсутністю циклу в молекулі, терпени, крім того, поділяють на **аліфатичні** (ациклічні) та **циклічні**, причому самі циклічні, в залежності від кількості циклів, підрозділяють на **моно-циклічні, біциклічні та трициклічні.**

В природі терпени зустрічаються у складі **ефірних олій**. На відміну від жирних олій, ефірні олії леткі та повністю випаровуються, не залишаючи жирних плям. Ефірні олії джерела запахів різноманітних рослин. Так, аромат суниць зумовлений вмістом в ефірній олії близько 50 різних терпенів, причому деяких у дуже малих кількостях.

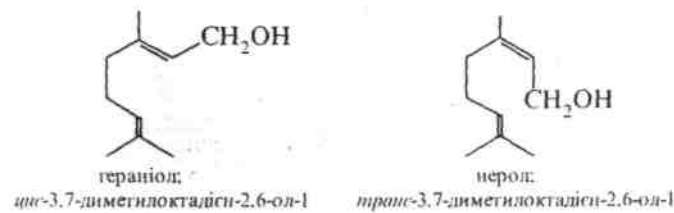
" Головою прийнято називати час гину молекули ізопрену з метильною групою.

Ациклічні терпени. В основі вуглецевого скелета ряду ациклічних монотерпенів лежать структури ізомерних димерів ізопрену мірцену та згаданого вище оцимену:



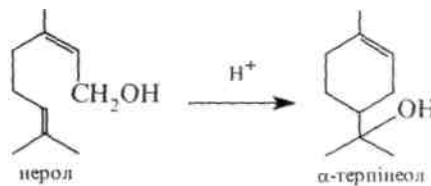
Мірцен міститься в ефірних оліях лавра благородного та хмелю звичайного, а оцимен - в ефірній олії васильків справжніх.

До похідних цих монотерпенових вуглеводнів відносять спирти гераніол і нерол. Це цис-пі/кшс-ізомери, причому гераніолу відповідає омоформа, а неролу — тршс-форма:

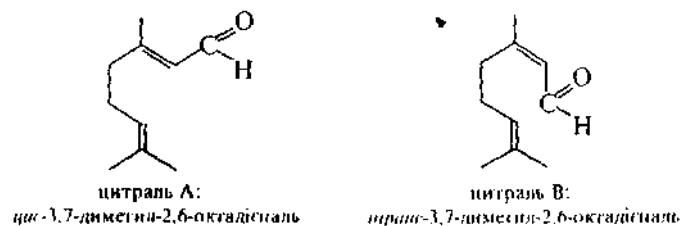


Ці спирти містяться в геранієвій, розовій та інших ефірних оліях як у вільному вигляді, так і у вигляді складних ефірів. Гераніол безбарвна або ясножовта рідина з запахом троянд. Нерол відрізняється від гераніолу тонкішим ароматом троянд.

Нерол у кислому середовищі легко циклізується в циклічний терпеноїд α -терпінеол:



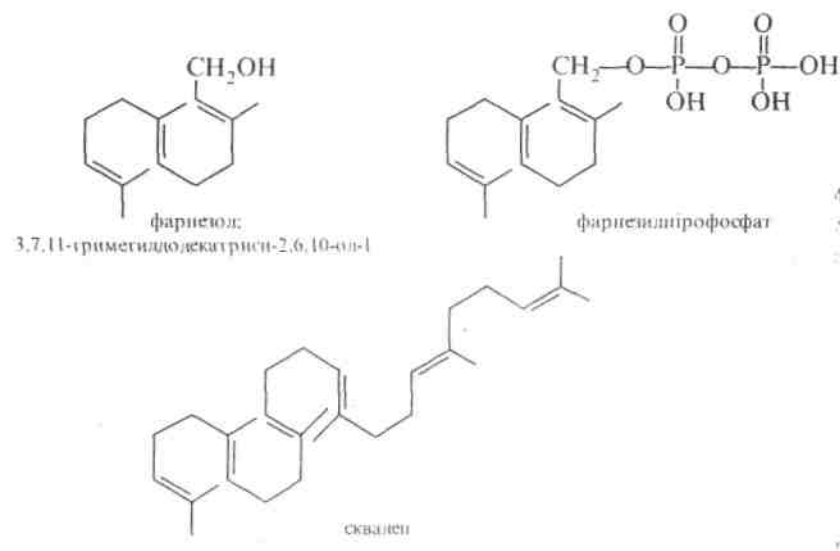
Гераніол і нерол застосовуються як запашні речовини в парфюмерній промисловості. Альдегідами, які добувають при окисненні гераніолу та неролу, є цитраль А та цитраль В.



Природний цитраль є сумішшю обох форм і знаходиться в численних ефірних оліях, особливо — в лимонній. Це жовта масляниста рідинка (т. кип. 228-229 °С), з характерним лимонним запахом. Виявляє антисептичну, безпечну та протизапальну дію, в медицині застосовується переважно в очній практиці. Як запах речовина застосовується в парфюмерній та харчовій промисловості.

Гераніол і цитраль виділяють у зовнішнє середовище робочі бджоли для приваблення інших особин до джерела їжі, тому ці речовини називають харчовими **атрактантами** (лат. *attraho* «притягаю»). Цитраль же відлякує мурах деяких видів, тобто є для них репелентом (лат. *repello* «відлякую»). Природні атрактанти і репеленти об'єднані в групу **феромонів** летких сполук, здатних впливати на поведінку живих організмів. Відома множина таких засобів «хімічного спілкування», наприклад, феромони тривоги, харчові, статеві та ін. Використання пасток зі статевими феромонами, що приваблюють самців комах-шкідників сільськогосподарських культур, дозволяє скоротити витрату ядохімікатів.

Серед різноманітних ациклічних терпенів треба виділити сескві-терпеновий спирт фарнезол, який зумовлює аромат липи та конвалії, є атрактантом для деяких комах, а у вигляді пірофосфату є напів-В продуктом у біосинтезі тритерпенового вуглеводню сквалену $C_{10}H_{50}$.



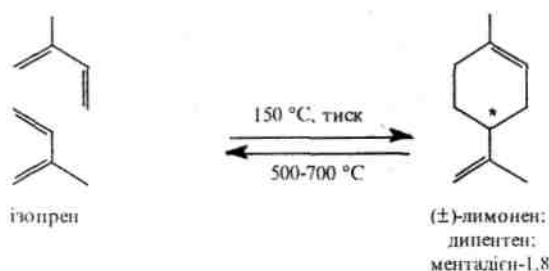
Сквален безпосередній попередник стероїдів у процесі їх біосинтезу. Його можна виділити з дріжджів, насіння злаків, маслинової олії. Особливо багатий на нього жир печінки акули (до 40% за масою).

Моноциклічні терпени. Найважливішими представниками моноциклічних терпенів є лимонен і ментан.

Молекула лимонену має один асиметричний атом вуглецю та існує у вигляді двох дзеркальних ізомерів. (-)-Лимонен і його рацемічна форма дипентен містяться у складі скипидару та ефірних олій хвойних порід дерев. (+)-Лимонен знаходиться в померанцевій олії (до 90%), є компонентом апельсинової, бергамотної, кминної та селерової олій. Він же зумовлює запах лимонної олії.

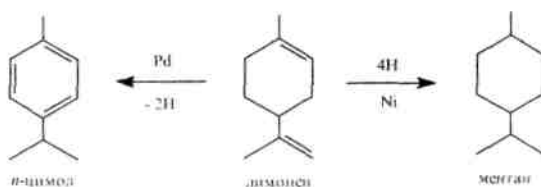
Оптично активні форми лимонену здобувають з перелічених ефірних олій.

(±)-Лимонен (дипентен) можна добути ізомеризацією ізопрену при нагріванні в запайній ампулі до 150⁰G (С.В.Лебедев, 1908-1913 рр.). При 500-700 °С відбувається зворотний процес — крекінг дипентену з утворенням ізопрену.



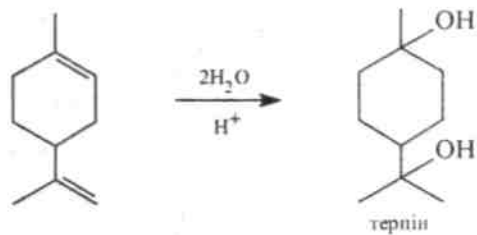
Можливість як ланцюгової, так і циклічної димеризації ізопрену наочно ілюструє генетичний взаємозв'язок ациклічних і циклічних монотерпенів.

Каталітична гідрогенізація лимонену дозволяє добути насичений монотерпеновий вуглеводень ментан, який є родоначальником групи моноциклічних терпеноїдів. Дегідрогенізація лимонену приводить до ароматичного вуглеводню «цимолу».



Гідратація лимонену в кислому середовищі проходить за правилом Марковникова. В результаті її утворюється двоатомний спирт терпін.

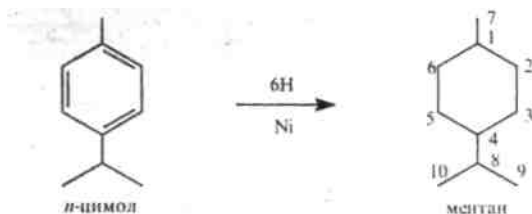
* Цимол міститься в евкаліптовій та кминній ефірних оліях, звідки його можна виділити; може бути також добутий шляхом синтезу з лимонену і α -пієну.



Лимонен використовують як запашну речовину в парфюмерній промисловості, а дипентен — ще і як розчинник для лаків, восків тощо.

Як зазначено вище, в основі будови молекул більшості моноциклічних терпеноїдів лежить скелет ментану (1-ізопропіл-4-метилциклогексан). Як і лимонен, ментан включає два фрагменти ізопрену, проте, на відміну від лимонену, в молекулі ментану відсутні подвійні зв'язки та, крім того, останній виявлено лише в деяких ефірних оліях.

Ментан добувають гідруванням цимолу (н-ізопропілметилбензол). При цьому утворюється переважно циг-ізомер.



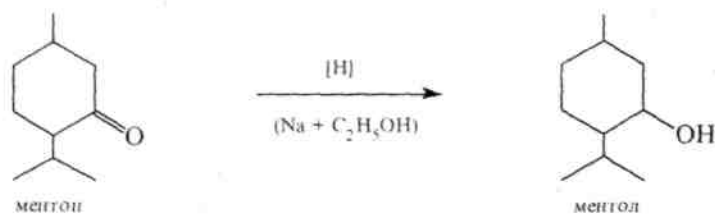
Ментан - рідина, розчинна в етанолі, нерозчинна у воді.

До гідроксипохідних ментану належить терпеноїд ментол; (ментанол-3) основний компонент ефірної олії м'яти перцевої. Мас три асиметричні центри та тому може існувати у вигляді восьми оптичних ізомерів.

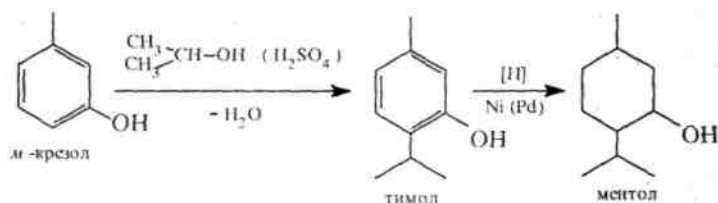
Найбільше значення з них має (-)-ментол, у якого гідроксильна, метильна та ізопропільна групи розміщені екваторіально.



Лівообертаючий ментол здобувають виморожуванням м'ятної олії або синтезують відновленням (-)-ментону, до 20% якого міститься ефірних оліях м'яти.



В промисловості (+)-ментол добувають алкілуванням м-крезолу з наступним каталітичним гідруванням тимолу, що утворився.



Відомі також інші способи його добування.

Ментол -- легка кристалічна речовина (т. пл. 41-43 °С) з сильним м'ятним запахом, холодить ротову порожнину, викликає характерне почуття холоду та поколювання при втиранні в шкіру. Розчинний в етанолі, обмежено у воді, переганяється з водяною парою.

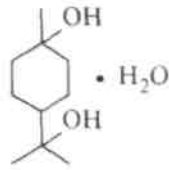
Виявляє хімічні властивості вторинних спиртів.

Застосовується як слабкий антисептичний, заспокійливий та знеболюючий засіб у складі цілого ряду лікарських препаратів (бороментол, пектусин і багато ін.), 30%-ний розчин ментолу в його ефірі з ізовалеріановою кислотою — ментилізовалеріанат — використовують при стенокардії як судинозвужуючий препарат під назвою валідол. Через приємний запах та смак ментол дістав широке застосування в кондитерській та парфюмерно-косметичній промисловості.

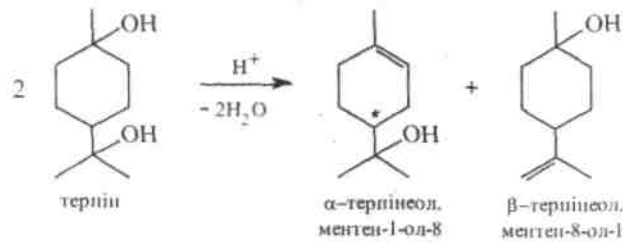
Дигідроксиопхідним ментану є терпеноїд терпін (ментандіол-1,8). Це двотретинний двоатомний спирт, який існує у вигляді *цис*- і *т/ww*-ізомерів. У *г/ме*-ізомері обидв' гідроксильні групи розташовані по один бік від циклу, в *т/KZHC*-ізомері по різні. Звичайний терпін є і(ш> формою.

Терпін можна синтезувати гідратацією лимонену. У промисловості ж його добувають з пінену, котрий у великій кількості міститься в скипидарі. В результаті цих реакцій утворюється кристалогідрат терпіну, що містить одну молекулу води — терпінгідрат.

Терпінгідрат (моногідрат ментандіолу-1,8) це безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 115-117 °С) майже без запаху, слабогірка на смак, розчинна в етанолі, малорозчинна у воді. При нагріванні до 100 °С возганяється (сублімує).



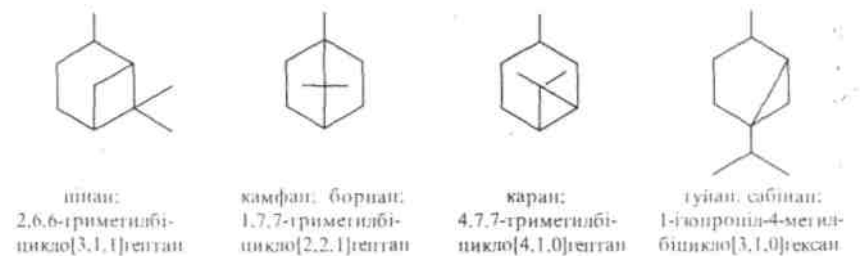
Застосовується в медицині при хронічному бронхіті як відхаркувальний засіб. Виявляє також антисептичну та слабку сечогінну дію. При обробці терпіну розчинами кислот досить легко відбувається відщеплення однієї молекули води та утворення ненасичених спиртів терпінеолів.



Найширше розповсюджений в рослинах α -терпінеол містить один асиметричний атом вуглецю, через що існує у двох енантіомерних формах, які представлені у складі різних ефірних олій: геранієвої (\pm) -форма, камфорної $(-)$ -форма, скипідару $(+)$ -форма.

Терпінеоли низькоплавкі кристалічні речовини з запахом бузку, що зумовило їх застосування в парфюмерії.

Біциклічні терпени. В основі будови молекул терпеноїдів цієї групи виступають передусім чотири представники циклічних терпенових вуглеводнів пінан, камфан (борнан), каран, туйан (сабінан):

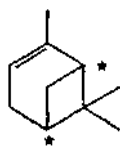


Частіше інших похідних цієї групи терпенів у природі зустрічається α -пінен' .

Існує також β -піпеп, який відрізняється від α -пінеу положенням кратного зв'язку.

I

I **α -Пінен** знаходиться в різних ефірних оліях, але найбільша його кількість міститься в терпентинній олії **скипидарі** (до 75%).

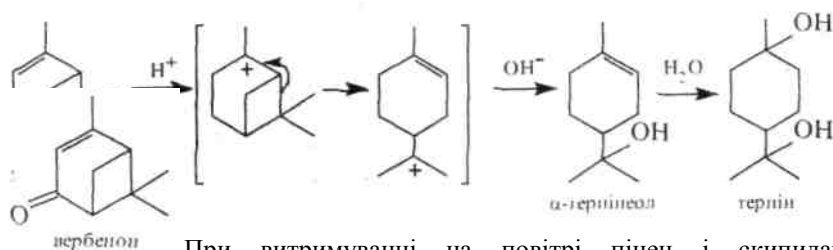


Скипидар здобувають перегонкою з водяною парою живиці, котра виділяється при надрізах кори («підсочка») хвойних дерев, головним чином сосни. Залишок, який не переганяється, є сумішшю смоляних кислот складу

$C_{19}H_{29}COOH$. його називають **каніфоллю**.

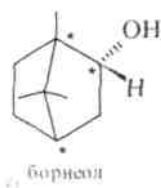
Молекула α -пінену містить два асиметричні центри та він виявляє оптичну активність. Склад терпентинної олії різний та залежить від ботанічного виду рослини. Може переважати лівообертаючий α -пінен з сосни приморської — *Pinus pinaster* і правообертаючий - з сосни лісової (*Pinus sylvestris*).

При нагріванні з розбавленими кислотами (азотною, сірчаною) α -пінен перетворюється на α -терпінеол і терпін.

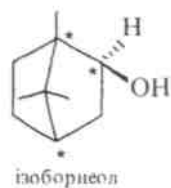


При витримуванні на повітрі пінен і скипидар окиснюються киснем з утворенням пероксиду, котрий можна виявити за його окисними властивостями (у відношенні, наприклад, до H_2). Потім пероксид перетворюється на кетон групи піна-ну — вербенон, який міститься в деяких ефірних оліях. Пінен і, відповідно, скипидар широко використовуються як розчинники для лаків і фарб. При цьому вони виконують роль прискорювачів твердіння (висихання) фарб через присутність домішки вищезгаданих пероксидів, які стимулюють пероксидне окиснення ненасичених ланцюгів вищих жирних кислот і утворення полімерних сполук з жирів (оліфи).

Крім того, пінен використовують як вихідну речовину для добування синтетичної камфори. Скипидар застосовують для втирання в шкіру як подразний, знеболюючий та антисептичний засіб.

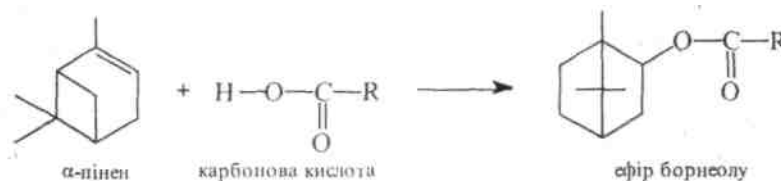


Спиртом борнанового (камфанового) ряду є **борнеол** (борніловий спирт, або камфанол-2). Він має три асиметричні атоми вуглецю в молекулі, та тому оптичні ізомери у нього представлені, крім енантіомерів, парою діасіереомерії борнеолом та ізоборнеолом.



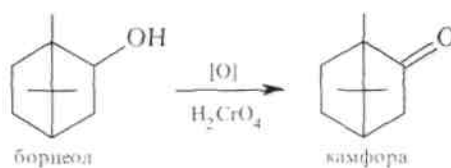
При кип'ятінні з металічним натрієм у ксилолі I борнеол та ізоборнеол перетворюються один на одного.

Енантіомерні або рацемічні форми борнеолів містяться в багатьох ефірних оліях як у вільному стані, так і у вигляді складних ефірів. Своєю назвою борнеол завдячує борнійському лавру (*Dryobalanops aromatica*), у виділеннях та ефірній олії котрого міститься його право-обертаючий ізомер. (-)-Борнеол добувають омиленням борнілацетату, котрий в кількості 30-40% входить до складу ялицевої олії (ефірна олія ялиці сибірської — *Abies sibirica*). Складні ефіри борнеолу можна і синтезувати, хоча і з невеликими виходами, шляхом приєднання органічних кислот до α -пінену:

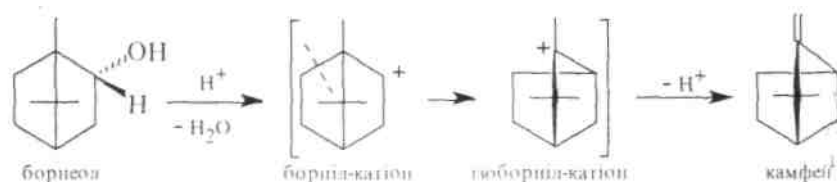


Борнеоли являють собою безбарвні кристалічні речовини зі специфічним «камфорно-хвойним» запахом, розчинні в спиртах і ефірі, практично не розчинні у воді. Сублимуються нижче температури плавлення.

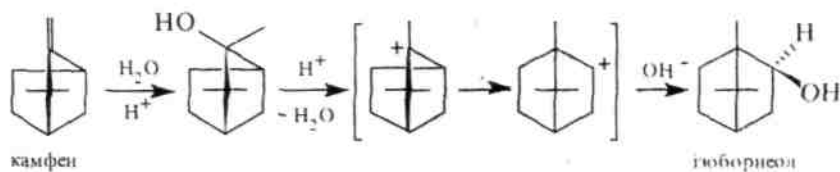
Борнеоли виявляють хімічні властивості вторинних спиртів. При окисненні хромовою кислотою утворюють кетон камфору.



Під дією кислот борнеоли (особливо ж ізоборнеол) легко відщеплюють воду та перетворюються на камфен. Реакція проходить через стадію перегрупування бориіл-катиона, що утворюється, в ізобориіл-катион.



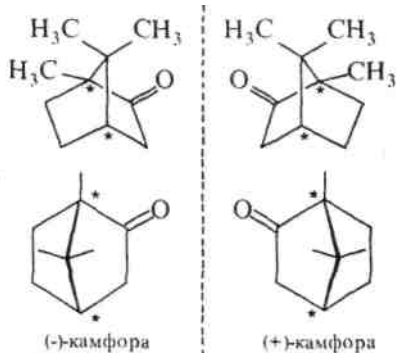
Камфен, який утворився, здатний гідролізуватися в кислому середовищі з утворенням ізоборнеолу.



Ця реакція є зворотною до синтезу камфену з борнеолу та дістала назву перегрупування Вагнера-Меєрвейна, або камфенового перегрупування I роду.

Борнеоли та їх ефіри застосовують як запашні речовини в парфюмерній, миловарній та кондитерській промисловості. Знижують кров'яний тиск, малотоксичні. (-)-Борнеол і (-)-борнілацетат, які виділяють з ялицевої олії, є сировиною для добування (-)-камфори.

Камфора (камфара) це біциклічний кетон на основі камфану (борнанау). В структурі її молекул є два асиметричні атоми вуглецю, проте замість чотирьох очікуваних оптичних ізомерів камфори має лише пару антиподів. Відсутність діастереомерів у камфори викликана тим, що асиметричні атоми жорстко зв'язані між собою трьома вуглецевими ланцюгами, що виключає можливість іншої конфігурації тільки в одного з цих атомів зі збереженням попередньої конфігурації у другого.

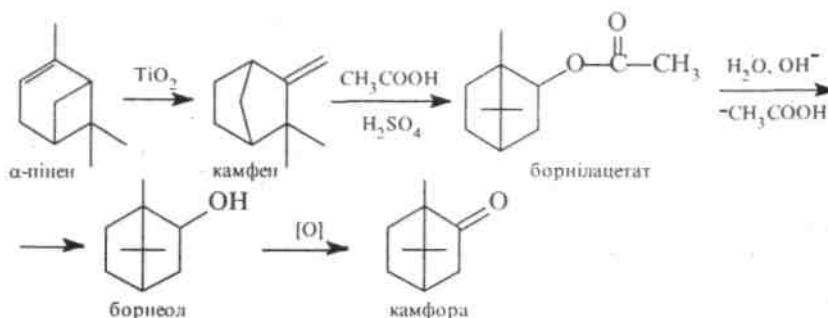


Було встановлено, що правообертаючий ізомер камфори стереохімічно відповідає конфігурації D-глюкози.

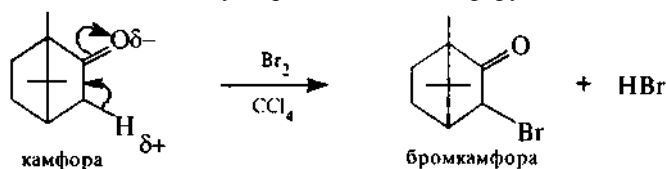
Правообертаючу камфору здобувають з деревини камфорного дерева *Cinnamomum Camphora*, що росте у В'єтнамі, Китаї, на Тайвані та в Японії. Його культивують у тропічних районах. Камфора також входить до складу ефірних олій ялиці сибірської, васильків, полину. Шавлії камфорної та ін.

Потреба в камфорі не задовольняється тільки природними її джерелами. Для цього розроблено різні синтетичні та напівсинтетичні методи добування, які часто відрізняються між собою лише сировиною. У нашій країні промислового значення набув метод добування (-)-камфори з ялицевої олії, розроблений Н.В.Вершиніним. До складу ялицевої олії входять α -пінен, камфен, феландрен і 30-40% борнілацетату. Останній при фракційній розгонці здобувають, збираючи фракцію, що кипить вище 180 °С, піддають омиленню, а (-)-борнеол, який утворився, окиснюють хромовою сумішшю в (-)-камфору. Промисловий синтез рацемічної камфори з пінену здійснюють за способом

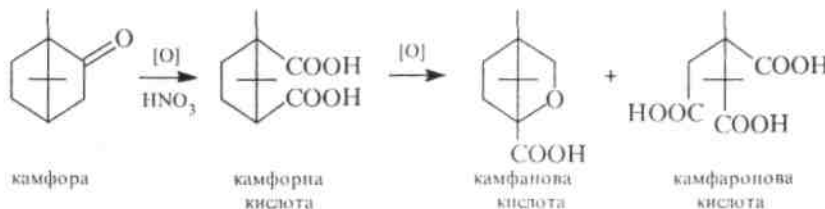
В.С.Тищенко. Синтез проходить за декілька стадій. На першій стадії пінен перетворюють (ізомеризують) у камфен за допомогою каталізаторів — борнофосфорної кислоти, оксиду титану (IV), сульфатів магнію або нікелю:



Камфора — це безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 178 °С) з різким характерним запахом, летка (сублімується), легко переганяється з водяною парою. Легко розчинна в спирті, малорозчинна у во- І ді. Флуоресцює в УФ-світлі. За хімічними властивостями камфора - „ц це типовий кетон: вона утворює оксими, семікарбазони, фенілгідро-о І зони, дає інші реакції на кетонну групу (див. кн. 2, розд. 15.1.4). Метилена група в α-положенні до карбонілу виявляє СН-кислотні властивості, взаємодіючи з галогенами, утворює галогенокамфору:



Окиснення камфори азотною кислотою спочатку приводить до камфори НОї кислоти, а потім до суміші камфанової та камфаронової кислот: >*



В медицині дістали широке застосування як оптично активні, так і рацемічна форми камфори. Розчини камфори вживають зовнішньо як антисептичний та місцевопоздражуючий засіб, підшкірно — стимулюють дихальний та судиноруховий центри, обмінні процеси в серцевому м'язі, перешкоджають утворенню тромбів тощо. Камфора є вихідною речовиною для синтезу бромкамфори.

Крім медичного застосування, камфора широко використовується в промисловості як пластифікатор у виробництві целулоїду, компонент бездимних порохів, є репелентом проти молі, комарів та ін.

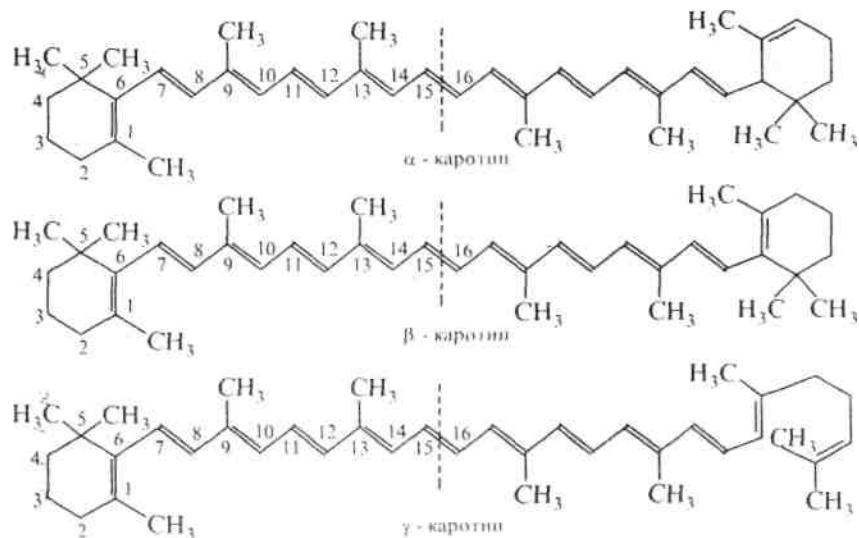
Бромкамфору вживають як заспокійливий засіб при захворюваннях центральної нервової системи. Поліпшує серцеву діяльність.

Б. Каротиноїди

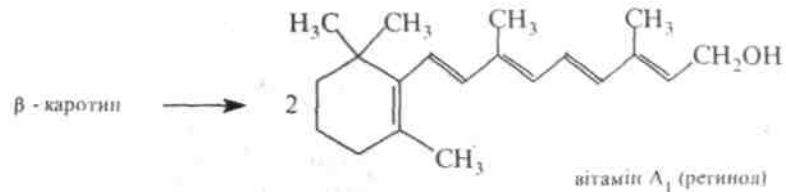
Каротиноїдами називають групу природних пігментів, подібних за будовою до каротину (пігмент, вперше виділений з моркви). Молекули каротиноїдів містять в своєму складі значну кількість спряжених подвійних зв'язків, чим саме і пояснюється їх забарвлення. Подвійні зв'язки мають ш[^]с-конфігурацію. Більшість каротиноїдів відносяться до тетратерпенів, тобто їх молекули містять 40 атомів вуглецю. Каротиноїди розчинні в рослинних і тваринних жирах, багато з них легко окиснюються киснем повітря.

Каротин пігмент жовто-червоного кольору, що міститься у великій кількості в моркві, а також молоці, вершковому маслі, листі рослин і багатьох плодах. Поява жовто-червоного забарвлення на листі дерев восени зумовлена наявністю каротину, котрий стає помітним внаслідок руйнування зеленого пігменту хлорофілу.

При встановленні будови каротину виявилося, що він являє собою не індивідуальну речовину, а суміш трьох ізомерів α -каротину, β -каротину і γ -каротину. В більшості випадків у суміші переважає β -каротин. У хімічному відношенні молекули α -, β - і γ -каротинів характеризуються наявністю одного або двох триметилциклогексенових кілець і поліенового вуглецевого ланцюга.



Всі ізомери каротину є попередниками вітамінів групи А, тобто провітамінами. Під впливом ферментів у організмі вони розщеплюються за місцем зв'язку С-С з утворенням вітаміну А (ретинолу). При цьому найбільшу біологічну цінність являє β-каротин, з якого при розпаді в організмі утворюються дві молекули вітаміну А₁.



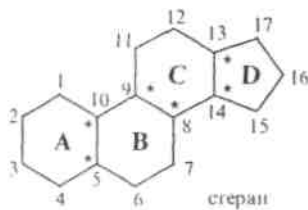
Молекули α- і γ-каротинів не симетричні, тому при ферментативному розщепленні їх утворюється тільки по одній молекулі вітаміну А₁.

Вітамін А, (ретинол). Вітамін А₁ міститься тільки в продуктах тваринного походження. Багатими його джерелами є, вершкове масло, ячний жовток, печінка тварин і морських риб, риб'ячий жир. В рослинах вітамін А₁ не зустрічається, але багато з них містять його попередник (провітамін) каротин, з якого в організмі людини і тварин утворюється вітамін А₁.

За фізичними властивостями це кристалічна речовина жовтого кольору, т. пл. 63-64 °С, легко розчинна в жирах.

Вітамін А₁ вважається фактором росту. При нестачі його в їжі спостерігається затримка росту, схуднення, висихання рогівки ока (ксерофтальмія), знижується опірність організму до інфекційних захворювань. Ранньою ознакою А-вітамінної недостатності є послаблення сутінкового зору (куряча сліпота).

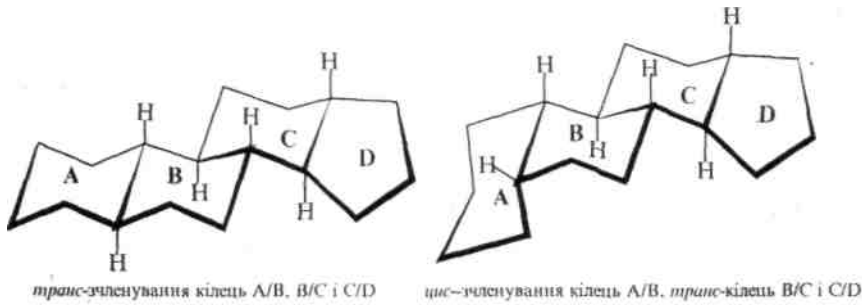
В. Стероїди До стероїдів відносять речовини тваринного і рослинного походження, в основі структури котрих знаходиться система циклопентано-пергідрофенантрону (стерану).



Наведена у формулі нумерація атомів, вуглецю не відповідає правилам систематичної номенклатури циклоалканів, але є загальновизнаною в хімії стероїдів.

Циклогексанові кільця А, В і С, що входять в структуру стероїдів, знаходяться, р, конформації крісла. В природних стероїдах 22?

кільця А і В можуть мати *цис*- або *т/«//с*-зчленування, кільця В і С завжди, а кільця С і D майже завжди мають *ш/аднс*-зчленування.

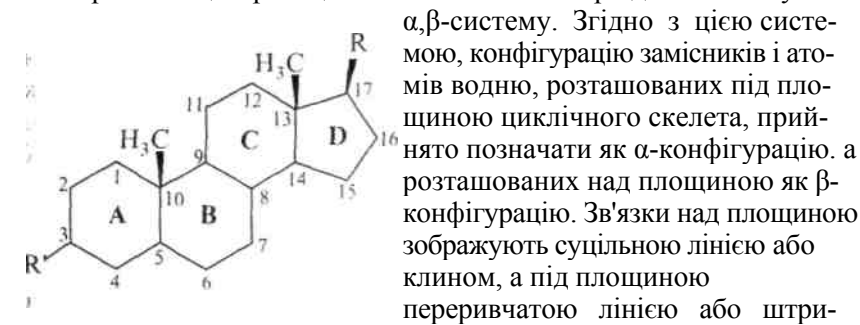


Циклічний скелет стероїдів є конформаційно жорсткою системою, тому для нього не характерні конформаційні перетворення.

При написанні формул стероїдів систему циклопентанопергідрофенантрена умовно зображують плоскою.

Незаміщений циклопентанопергідрофенантрен має 6 асиметричних атомів вуглецю (вузлові атоми $C^5, C^8, C^9, C^{13}, C^{14}$) і може існувати у вигляді 64 стереоізомерів ($2^6 = 64$). При наявності замісників біля невузлових атомів вуглецю число можливих стереоізомерів значно зростає, проте в природі з них зустрічається лише невелика кількість.

Для позначення конфігурації замісників і атомів водню при асиметричних центрах циклічного скелета стероїдів застосовують α, β -систему.

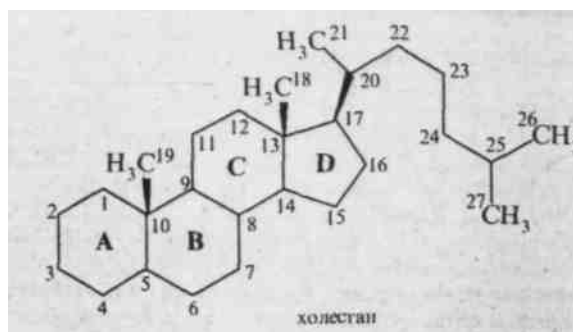


У більшості природних стероїдів при атомах вуглецю C^{10} і C^{13} знаходяться «ангулярні» метильні групи, а при C^13 боковий вуглецевий ланцюг, який має β -конфігурацію.

Крім того, досить часто в положенні С знаходиться гідроксильна або карбонільна група.

В ряді стероїдів розрізняють такі групи сполук: стерини, жовчні кислоти, стероїдні гормони, аглікони серцевих глікозидів, аглікони стероїдних сапонінів та ін.

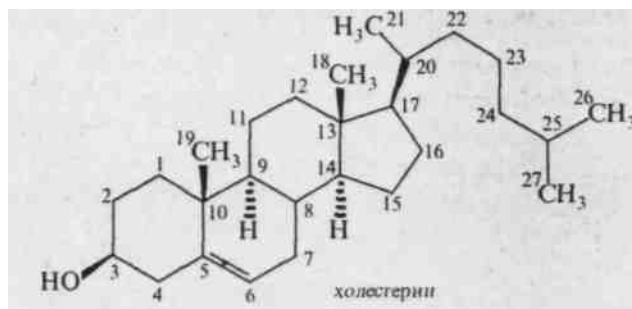
Стерини (стероли) являють собою стероїдні спирти, в основі структури котрих знаходиться ядро вуглеводню холестерану. В номенклатурі похідних холестерану прийнята нумерація атомів вуглецю, як показано на формулі. Стерини є 3-гідроксипохідними холестерану. Різні



стерини відрізняються одне від одного мірою ненасиченості вуглецевого скелета (можуть вміщувати один або декілька подвійних зв'язків), а також різною довжиною вуглецевого ланцюга радикала біля C¹⁷ (8-Ю атомів вуглецю). Розрізняють

тваринні стерини (зоостерини), рослинні (фітостерини) та стерини грибів (мікостерини). Зоостерини зустрічаються в організмах людини і тварин. Їх вуглецевий скелет містить 27 атомів вуглецю. Фітостерини знаходяться в рослинах, а мікостерини - у дріжджевих грибах. На відміну від зоостеринів, їх молекули містять 28 або 29 атомів вуглецю. Важливим представником зоостеринів є холестерин.

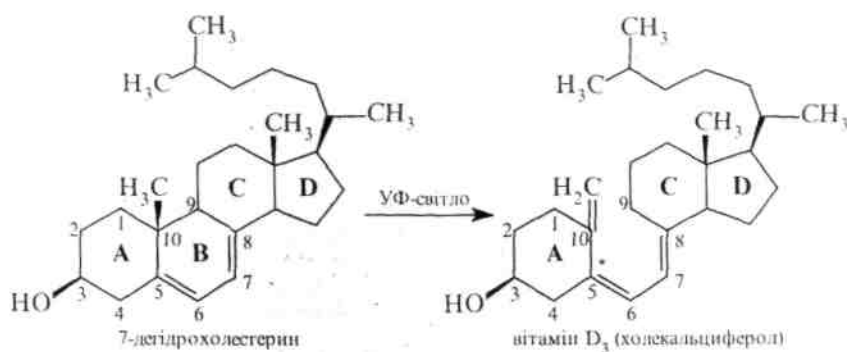
Холестерин (холестерол, холестерин-5-ол-3Р). Являє собою похідне холестерану, в якому



при C знаходиться гідроксильна група в β-конфігурації, а при C подвійний зв'язок. Таким чином, холестерин є ненасиченим спиртом. За участю

гідроксильної групи він виявляє хімічні властивості спиртів, а за місцем подвійного зв'язку вступає в реакції, властиві алкенам. Холестерин вперше було виділено в 1775 р. з жовчного камення. Він входить до складу клітинних мембран, у великих кількостях міститься в нервовій тканині (головному та спинному мозку), присутній у крові та жовчі. Нормальний вміст холестерину в крові людини складає 180-260 мг%. При порушенні холестеринового обміну він відкладається на стінках кровоносних судин і сприяє розвитку атеросклерозу. Холестерин' є біогенетичним попередником стероїдних гормонів, жовчних кислот, вітаміну D₁. В організмі холестерин знаходиться як у вільному вигляді, так і у вигляді складних ефірів.

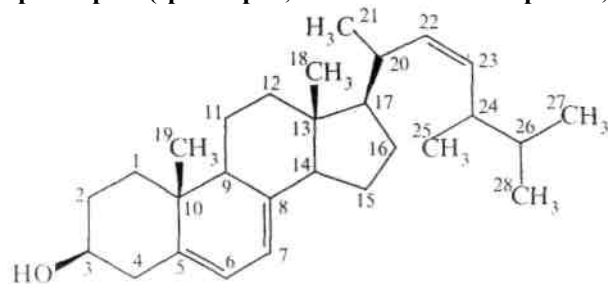
В жирі морських риб і тварин, а також в ліпідах шкіри людини міститься 7-дегідрохолестерин, який при опромінюванні УФ-світлом перетворюється на вітамін D₃ (холекальциферол). В процесі ізомеризації розривається зв'язок між C і C¹⁰.



Тому 7-дегідрохолестерин є провітаміном D₃. Близьким за будовою до вітаміну D₃ є вітамін D₂ (див., нижче).

Вітаміни групи D регулюють обмін кальцію і фосфору в організмі. При нестачі вітаміну D в раціоні дітей розвивається захворювання на рахіт.

Ергостерин (ергостерол, 24-метилхолестантрисн-5,7,22-ол-3Р). Ергостерин відноситься до

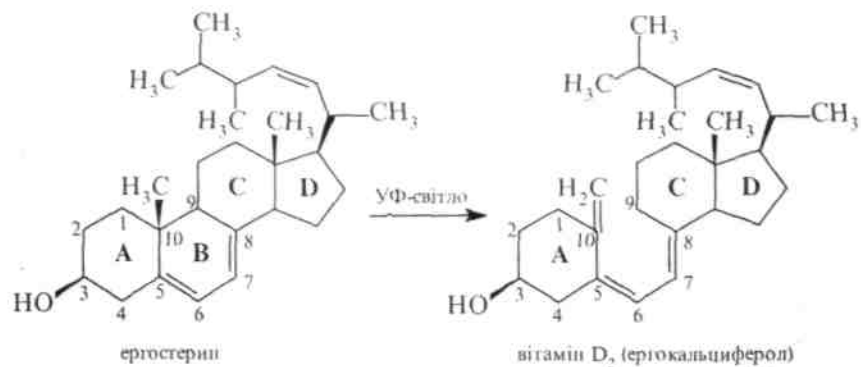


групи мікостеринів. За хімічною будовою ергостерин, як і холестерин, являє собою одноатомний ненасичений спирт. Але ергостерин, на відміну від холе-

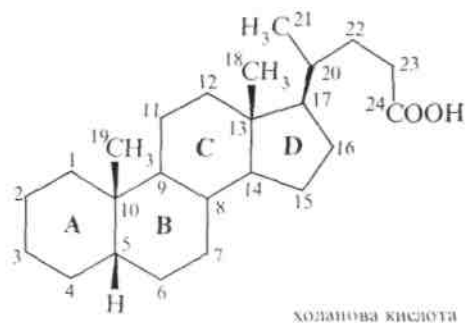
стерину, містить три подвійні зв'язки в положеннях 5, 7 і 22, а також металну групу в положенні 24.

Під дією УФ-світла ергостерин ізомеризується у вітамін D₂ (ергокальциферол). В процесі ізомеризації відбувається розрив зв'язку між Cⁿ і Cⁿ⁺¹.

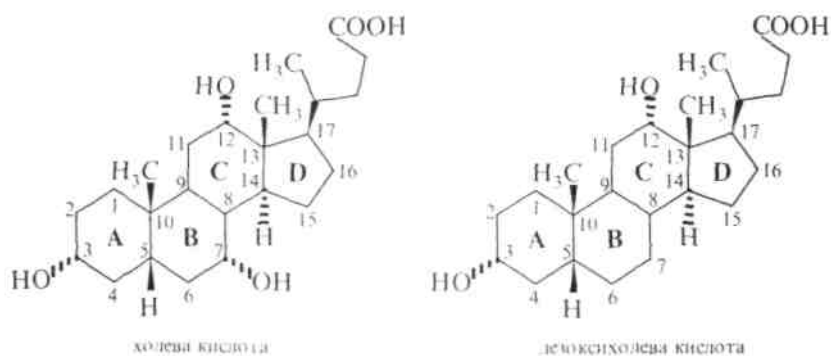
Тому ергостерин є провітаміном D₂. Він міститься у великій кількості в дріжджах, з котрих його й добувають. Вітамін D₂, як і вітамін D₃, регулює обмін кальцію і фосфору в організмі, а тому виявляє антирахітичну дію.



Жовчні кислоти. Жовчні кислоти знаходяться в жовчі людини і тварин. Вони виробляються печінкою з холестерину. За хімічною будовою жовчні кислоти є гідроксипохідними **холанової кислоти**.

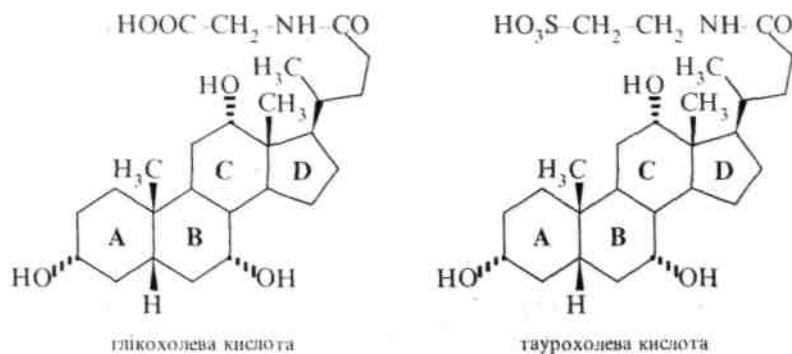


З жовчі людини виділено чотири кислоти, з котрих найбільш розповсюджені **холева** і **дезоксихолева кислоти**.



Холева кислота має три спиртові гідроксили в положеннях 3, 7 і 12, дезоксихолева — два в положеннях 3 та 12 (відсутній у положенні 7). Всі гідроксильні групи мають α -конфігурацію, а цикли А і В — β -зчленування. В жовчі жовчні кислоти знаходяться звичайно не у 226

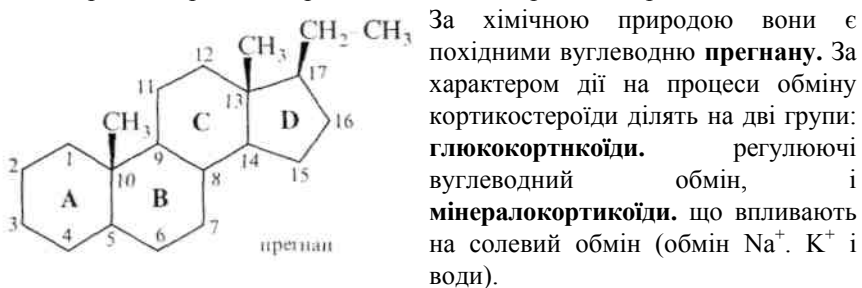
вільному вигляді, а у вигляді амідів з амінокислотою гліцином $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ або таурином $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$. Так, холева кислота знаходиться у вигляді **глікохолевої та таурохолевої кислот**.



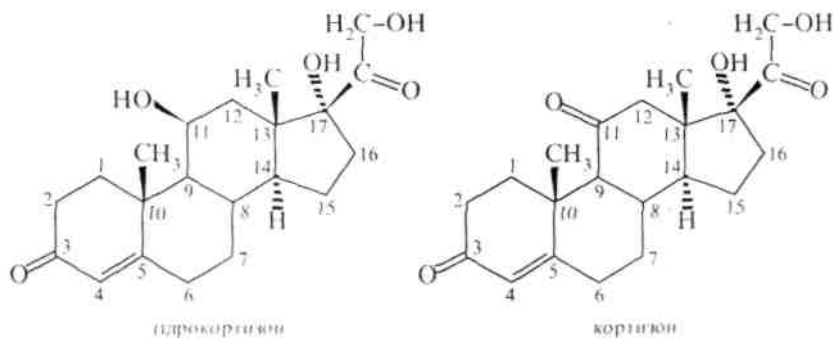
Натрієві та калієві солі цих кислот, завдяки поверхнево-активним властивостям, здатні емульгувати **жири і тим самим** полегшують їх перетравлення і всмоктування.

Стероїдні гормони. До стероїдних гормонів відносяться **кортикостероїди** гормони кори надниркових залоз і **статеві гормони**.

Кортикостероїди виробляються в корі надниркових залоз.

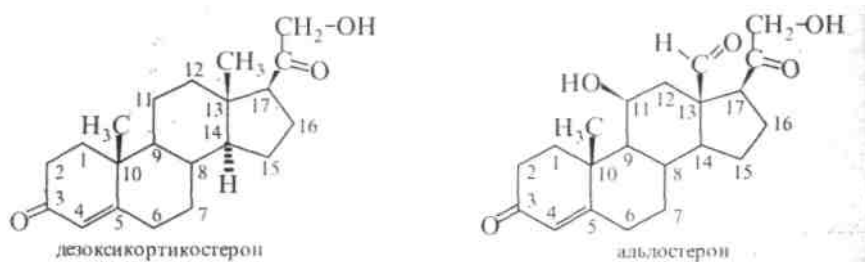


Важливими представниками глюкортикоїдів є **гідрокортизон і кортизон**.



Ці сполуки містять у положеннях С кетонну, при С — гідроксильну та гідроксіацетильну групи, а в положенні С — подвійний зв'язок. Гідрокортисон, крім того, має біля С¹ гідроксильну групу, а кортизон, на відміну від нього, містить при С¹ карбонільну групу.

Глюкокортикоїди справляють активний вплив на вуглеводи та білковий обмін. Вони підвищують вміст глюкози в крові, сприяють накопиченню глікогену в печінці, викликають збільшення виділення азоту з сечею. Глюкокортикоїди виявляють протизапальну і антиалергічну дію. Основними представниками мінералокортикоїдів є альдостерон і дезоксикортикостерон.

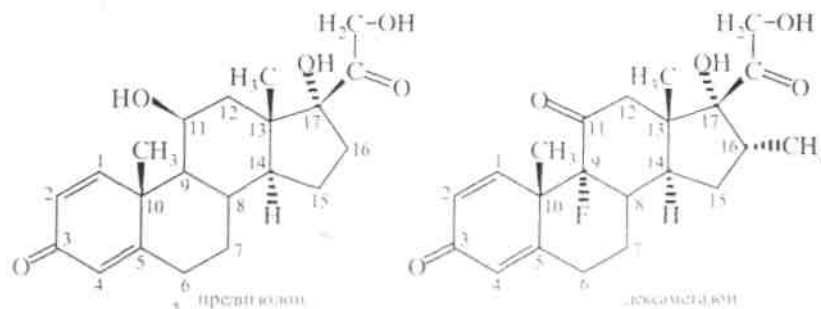


Ці сполуки містять у положеннях С—кетонну, при С — гідроксіацетильну групи, а в положенні С — подвійний зв'язок. Альдостерон, крім того, має в положенні С гідроксильну групу, а в положенні С замість метильної групи містить альдегідну групу, через що і дістав свою назву.

Мінералокортикоїди регулюють головним чином обмін натрію, калію, хлору та води. Вони сприяють утриманню іонів натрію та хлору в організмі та виведенню з сечею іонів калію.

З природних кортикоїдів як лікарські засоби застосовуються гідрокортисон, кортизон і дезоксикортикостерон.

За теперішнього часу в медицині широко застосовуються синтетичні аналоги кортизону та гідрокортисону — преднізон, преднізолон, дексаметазон, триамцинолон та ін. Ці сполуки активніші, ніж природні кортикостероїди, діють у менших дозах, справляють менший вплив на мінеральний обмін.

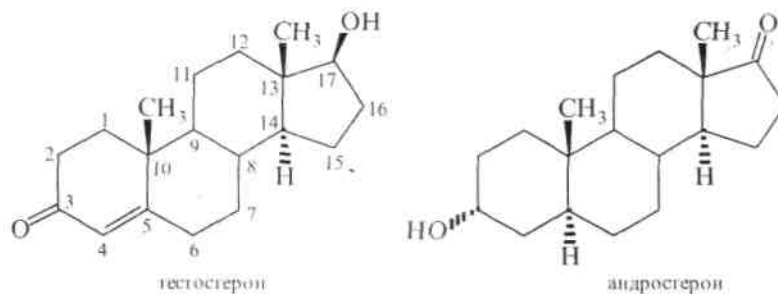


Характерною особливістю хімічної будови дексаметазону та триамцинолону є наявність в їх молекулах атома фтору в положенні С.

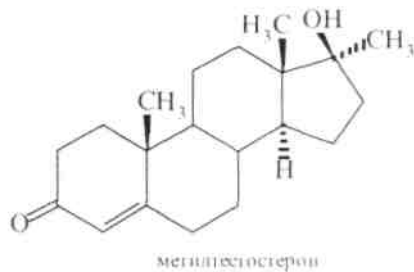
Статеві гормони. У чоловіків статеві гормони виробляються в сім'яниках (тестикулах), у жінок — в яєчниках. Чоловічі статеві гормони називають андрогенами (від грец. *андрОс* — «чоловік»). Жіночі статеві гормони підрозділяють на **естрогени**, котрі утворюються у фолікулах яєчників, тому їх ще називають фолікулярні гормони, і **гестагени** (гормони вагітності), що утворюються в жовтому тілі яєчників.

Статеві гормони починають вироблятися з періоду статевого дозрівання. Під їх впливом відбувається формування вторинних статевих ознак. Крім того, вони беруть участь в регуляції білкового обміну, сприяють покращенню адаптації, підвищують стійкість організму до зміни умов зовнішнього середовища, уповільнюють процеси старіння.

Андрогени. Найважливішими андрогенами є **тестостерон** і андростерон.



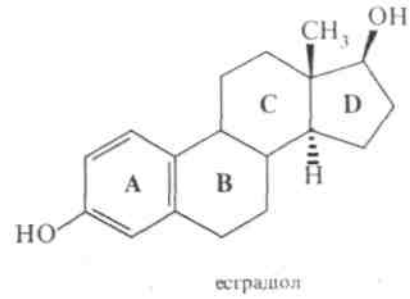
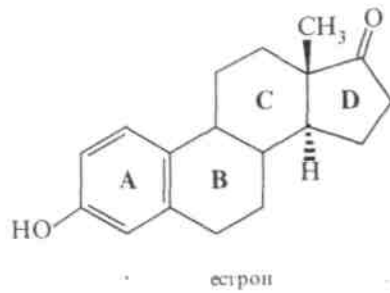
Обидва гормони мають дві ангулярні метильні групи. Тестостерон містить у положеннях С кетогрупу, при С — гідроксильну групу, а в положенні С — подвійний зв'язок. Андростерон має в положенні



С гідроксильну, а в положенні С' карбонільну групи. Андрогени справляють вплив на розвиток вторинних статевих ознак у чоловіків, сприяють формуванню чоловічої статури.

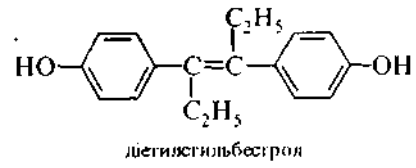
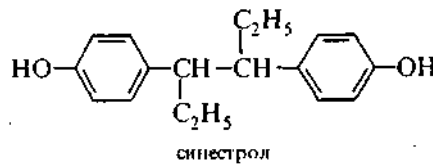
За нашого часу одержані синтетичні стероїди, що виявляють андрогенну активність. Прикладом є метилтестостерон.

Естрогени. Найважливішими естрогенами є **естрон** (фолікулін) і **естрадіол**.



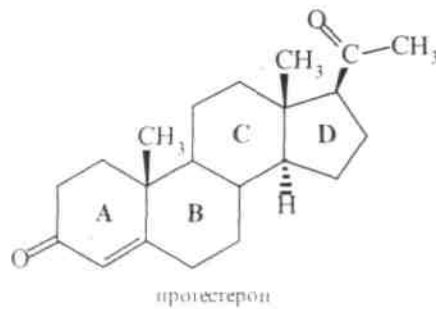
На відміну від андрогенів, у молекулах естрону і естрадіолу кільце А є ароматичним і відсутня ангулярна метильна група біля С.

За теперішнього часу одержано ряд вельми активних синтетичних естрогенів нестероїдної структури. До них відносяться **синестрол**, **діетилстильбестрол**, **диместрол** і др.



Перевага естрогенів нестероїдної будови полягає в тому, що вони стійкіші, отже їх можна вживати перорально.

Гестагени. Гормоном жовтого тіла є **прогестерон**. За хімічною структурою прогестерон подібний до чоловічого статевого гормону — тестостерону. Відмінність полягає в тому, що прогестерон містить біля С ацетильну групу, замість гідроксильної у тестостерону.



Прогестерон сприяє проходженню вагітності. Під його впливом припиняється дозрівання фолікулів і овуляція. Для медичного застосування його добувають синтетичним шляхом. Прогестерон і його аналоги застосовують при маткових кровотечах, безплідності, недоношуванні вагітності.

Аглікони серцевих глікозидів.

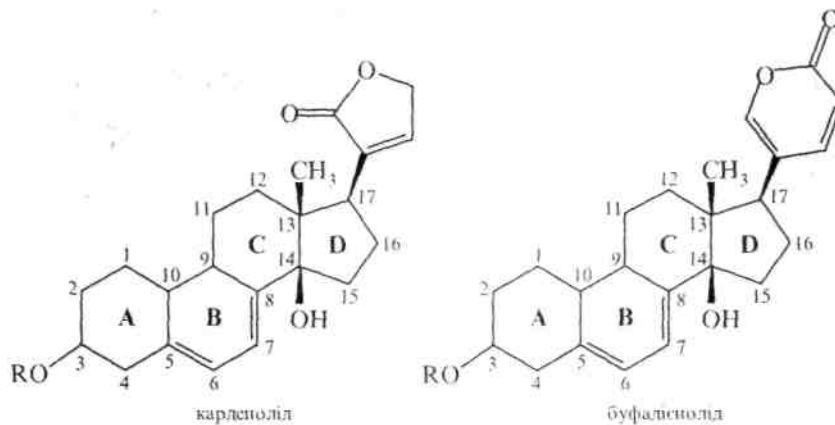
Серцеві глікозиди містяться в деяких рослинах, таких, як різні види наперстянки, горицвіт весняний, конвалія звичайна, строфант, олеандр та ін. У великих дозах — це надзвичайно отруйні речовини, а в досить малих — вони справляють кардіотонічну дію (стимулюють діяльність серцевого м'язу).

За хімічною структурою серцеві глікозиди являють собою О-глікозиди, у молекулах яких аглікон має стероїдну структуру, а вуглеводний фрагмент представлений залишками моно-, ди-, три- або тетрасахариду.

Зв'язок між вуглеводом і агліконом є β-глікозидним і здійснюється за участю гідроксильної групи біля С циклопентанопергідрофенантренового ядра. Крім того, аглікони (геніни) містять біля С гідроксильну, при С' — метильну групи, а біля С' — **ненасичене лактонне кільце**.

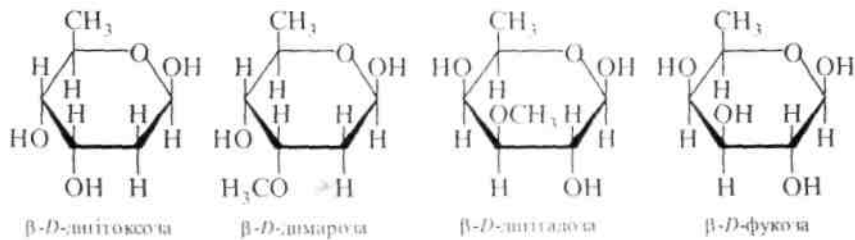
За характером лактонного кільця серцеві глікозиди розподіляють на дві групи:

- **карденоліди**, що містять при С п'ятичленне ненасичене лактонне кільце;
- **буфалієноліди**, вміщуючі в положенні С шестичленне ненасичене лактонне кільце.

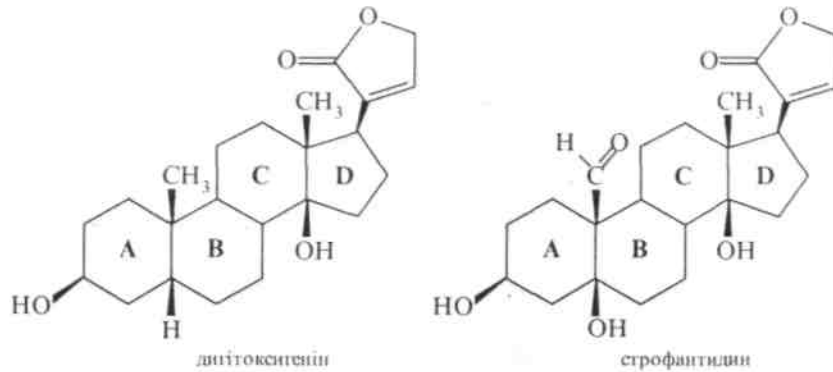


Наявність ненасичених лактонних кілець зумовлює нестійкість серцевих глікозидів у лужних розчинах, які легко гідролізують лактони.

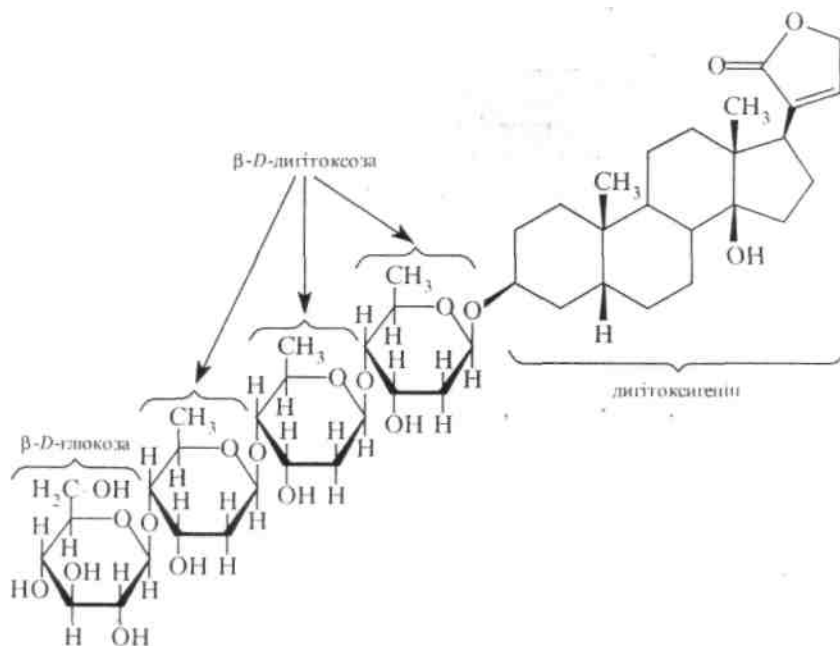
До складу вуглеводної компоненти глікозидів входять широко розповсюджені в рослинному світі D-глюкоза, A)-фруктоза, D-ксилоза, /)-рамноза, а також метилпентози, що зустрічаються лише в серцевих глікозидах ---- /)-дигітоксоза, Л-дигіталоза, /)-цимароза, D-фукоза та ін.



Серцеві глікозиди групи карденолідів часто містять в якості агліконів **дигітоксигенін і строфантин**.



Прикладом серцевого глікозиду є **пурпуреаглікозид А**, виділений з **листя наперстянки пурпурової**.



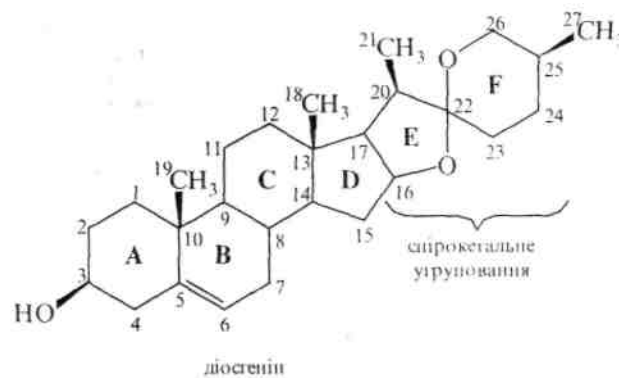
В рослинах карденоліди знаходяться у вигляді так званих первинних (генуїнних) глікозидів, тобто в **формі** кінцевих продуктів біосинтезу. Після збору листя, і особливо при їх сушінні, через ферментативні процеси відбувається «укорочення» вуглеводного ланцюга. В результаті утворюються речовини, що дістали назву «вторинні» глікозиди. Так, вторинним глікозидом пурпуреаглікозиду А г 232

дигітоксин, що містить як цукрову компоненту три залишки β - β -дигітоксози. Дигітоксин застосовується в медицині при хронічній серцево-судинній недостатності.

Стероїдні аглікони сапонінів. Сапонінами (від лат. *sapo* «мило») називають групу рослинних глікозидів, які виявляють високу поверхневу активність і викликають гемоліз еритроцитів.

Водні розчини сапонінів при струшуванні утворюють велику кількість піни.

За хімічною природою сапоніни є О-глікозидами, в яких аглікони (сапогеніни) можуть мати стероїдну або тритерпенову структуру. Стероїдні сапоніни містяться в рослинах родин лілійних, діоскорейних, ранникових та ін. Більшість агліконів стероїдних сапонінів містить у своєму складі спірокетальне угруповання, що утворюється в результаті окиснення бокового ланцюга з восьми вуглецевих атомів, розміщеного в положенні C^{17} , і гідроксильної групи при C^3 . До сапогенінів стероїдної природи відноситься діосгенін, що міститься в корневищі діоскорей.



Стероїдні сапогеніни використовуються в якості сировини для добування синтетичних стероїдних гормонів. Так, діосгенін застосовується для синтезу гормону вагітності— прогестерону.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ВПРАВИ

1. Які органічні сполуки називають ліпідами? Наведіть їх класифікацію.
2. Напишіть загальну формулу жирів. Назвіть основні природні джерела добування жирів.
3. Напишіть рівняння реакцій триолеїну з: а) бромом; б)йодом:

в) воднем в присутності каталізатора.
Поясніть значення цих реакцій.

4. Напишіть формули та дайте назви п'яти кислотам, залишки котрих найчастіше входять до складу жирів.
5. Напишіть схему кислотного гідролізу дипальмітоолеїну.
6. Напишіть рівняння реакції лужного гідролізу триацилгліцерину. до складу котрого входять олеїнова, лінолева та пальмітинова кислоти. В чому полягає механізм миючої дії мила?
7. Напишіть схему повного гідрування триолеїну.
8. Наведіть структурні формули моно- та біциклічних терпенів. Напишіть схему реакції окиснення ментолу.
9. Позначте асиметричні атоми вуглецю в формулах лимонену, пінену та камфори. Скільки оптичних ізомерів має камфора?
10. Напишіть схеми якісних реакцій, котрі ілюструють властивості лимонену як ненасиченої сполуки.
11. Які сполуки утворюються з пінену під дією кисню повітря та якою реакцією можна їх виявити?
12. Напишіть схеми реакцій камфори з такими реагентами:
 - а) гідросульфідом натрію;
 - б) гідроксиламіном;
 - в) фенілгіdraзином.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Агрономов А. Н., Шабаров Ю. С.* Лабораторные работы в органическом практикуме. — М.: Химия, 1974.
2. *Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х.* Органическая химия: Пер. с нем. / Под ред. В. М. Потапова. — М.: Химия, 1979.
3. *Домбровські А. В., Найдан В. М.* Оргашчна Хімія: навч. поабник. — К.: Вища школа, 1992.
4. *Иванский В. И.* Химия гетероциклических соединений: учеб. пособие для ун-тов. — М.: Высшая школа, 1978.
5. *Ингольд К.* Теоретические основы органической химии: Пер. с англ. / Под ред. И. П. Белецкой. — М.: Мир, 1973.
6. *Кай Р., Дермер О.* Введение в химическую номенклатуру: Пер. с англ. / Под ред. В. М. Потапова и Р. А. Лидина. — М.: Химия, 1983.
7. *Кери Ф., Сандберг Р.* Углубленный курс органической химии: Пер. с англ. В 2 кн. / Под ред. В. М. Потапова. — М.: Химия, 1981.
8. *Лабораторные работы по органической химии I* Под ред. О. Ф. Гинзбурга и А. А. Петрова. — М.: Высшая школа, 1974.
9. *Марч Дж.* Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для ун-тов и хим. вузов: В 4 т. — М.: Мир, 1987-1988.
10. *Матье Ж., Панико Р.* Курс теоретических основ органической химии: Пер. с франц. / Под ред. Л. А. Яновской. — М.: Мир, 1975.
11. *Машконский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 кн. — 11-е изд., стереотип. — М.: Медицина, 1988.
12. *Механизмы реакций в органической химии I* П. Сайке. — 4-е изд. Пер. с англ. / Под ред. В. Ф. Травеня. — М.: Химия, 1991.
13. *Моррисон Р., Бойд Р.* Органическая химия: Пер. с англ. / Под ред. И. К. Коробицыной. — М.: Мир, 1974.
14. *Нейланд О. Я.* Органическая химия: учеб. для хим. спец. вузов. М.: Высшая школа, 1990.
15. *Непицеску К. Д.* Органическая химия: В 2 кн. Пер. с рум. / Под ред. М. И. Кабачника. — М.: Изд-во иностр. лит., 1962.
16. *Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А.* Начала органической химии: В 2 кн. — 2-е изд., перераб. — М.: Химия, 1974.
17. *Номенклатурные правила ИЮНАК по химии:* В 4 т. Пер. с англ. / Под ред. Л. А. Яновской. — М.: ВИНТИ, 1979-1985.
18. *Общая органическая химия:* В 12 т. Пер. с англ. / Под общей ред. Д. Бартона. У. Д. Оллиса. — М.: Химия, 1981-1988.
19. *Орехов А. П.* Химия алкалоидов: 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд-во АН СССР, 1955.
20. *Пальм В. А.* Введение в теоретическую органическую химию: учеб. пособие для студ. ун-тов. — М.: Высшая школа, 1974.