

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА**

Смірнова О.В., Заїчко Н.В., Мельник А.В.

**ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНІ,
ГЕТЕРОФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ БІОЛОГІЧНО-
АКТИВНІ СПОЛУКИ**

Вінниця 2016

УДК 547:547.7:37.091.64

*Затверджено ЦМК Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова*

(протокол № 7 від 28.01 2016 р.)

Автори: О.В. Смірнова
Н.В. Заїчко
А.В. Мельник

Рецензенти: *К.С. Непорада*, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії Української медичної стоматологічної академії;
О.А. Наконечна, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету

Поліфункціональні, гетерофункціональні та гетероциклічні біологічно-активні сполуки: Навчальний посібник по біоорганічній та біологічній хімії для студентів медичних, стоматологічних та медико-психологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів / О.В. Смірнова, Н.В. Заїчко, А.В. Мельник - **Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2016. - 100 с.**

В навчально-методичному посібнику детально викладено сучасні уявлення щодо будови, реакційної здатності та біологічної ролі поліфункціональних, гетерофункціональних та гетероциклічних біологічно-активних сполук.

Посібник може бути використаний студентами, аспірантами, лікарями та спеціалістами, що працюють в галузі загальної та медичної біохімії.

УДК 547:547.7:37.091.64

© О.В. Смірнова, Н.В. Заїчко, А.В. Мельник

© ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2016

ПЕРЕДМОВА

Пропонований посібник написано відповідно до програми з дисципліни «Біологічна та біоорганічна хімія» для студентів вищих медичних навчальних закладів та факультетів. Освітня програма середньої школи з органічної хімії не охоплює питання гетерофункціональних та гетероциклічних сполук, яке є необхідним для розуміння біоорганічної хімії і в подальшому біологічної хімії. Інформація з цього питання у рекомендованій навчальній літературі є недостатньою.

В посібнику у стислій формі викладені теоретичні основи будови та реакційної здатності поліфункціональних, гетерофункціональних та гетероциклічних сполук. На багатьох прикладах органічних сполук пояснюються електронна та просторова будова, кислотно-основні властивості, механізми реакцій, взаємозв'язок будови із реакційною здатністю речовин. Зроблені акценти на біологічно-активних органічних сполуках, які відіграють важливу роль в регуляції процесів життєдіяльності людини, слугують основою для створення лікарських засобів.

Посібник складається з двох основних розділів, які включають п'ять підрозділів. Кожний підрозділ завершується контрольними питаннями та тестовими завданнями, що дозволяють перевірити засвоєння теоретичного та формульного матеріалу. Посібник ілюстрований формулами біологічно-активних сполук та схемами реакцій, які наводяться у спрощенні формі (без побічних продуктів) для підвищення їх наочності.

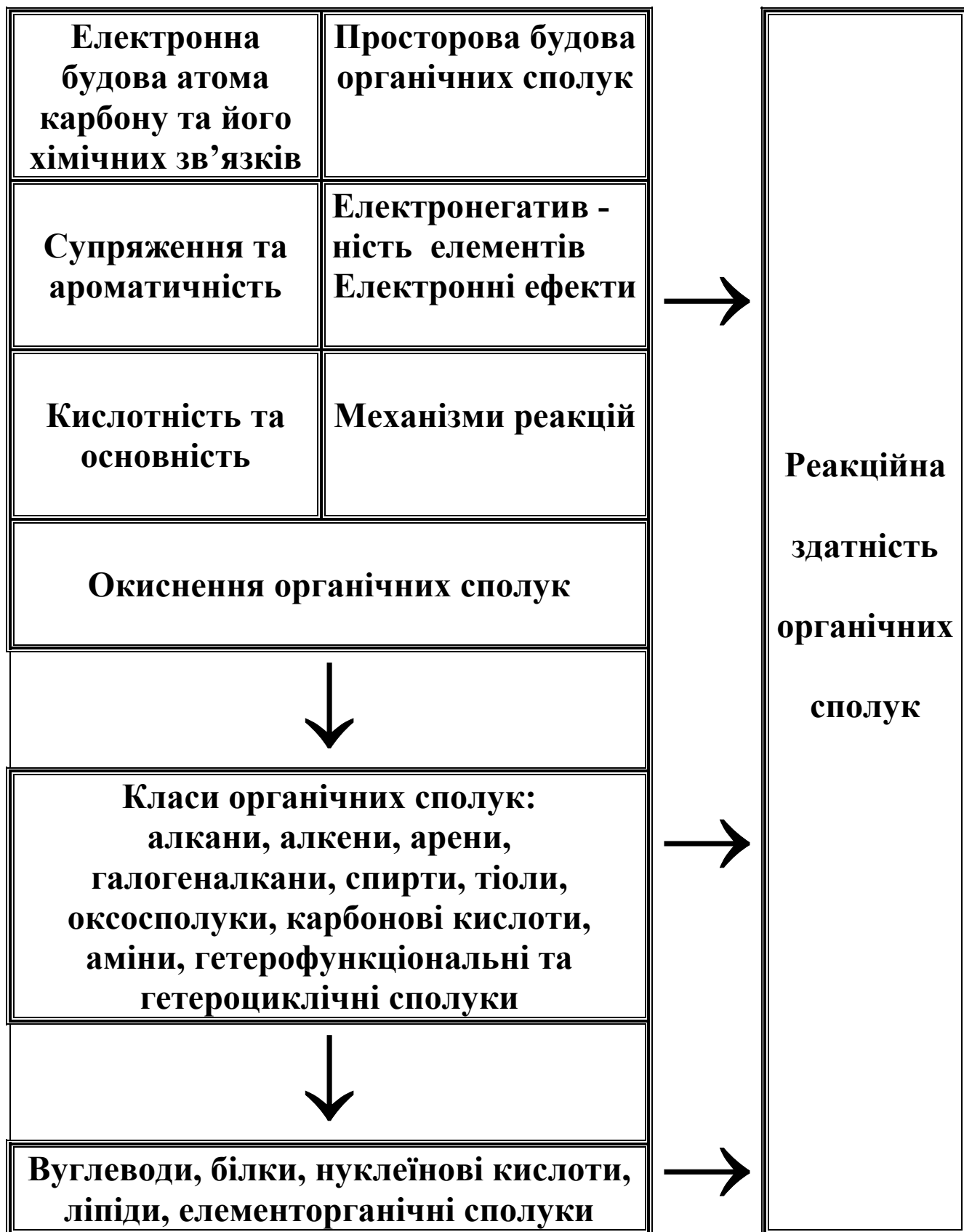
Посібник написаний з урахуванням досвіду викладання біоорганічної хімії на кафедрі біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

Посібник призначений для студентів медичного, стоматологічного та медико-психологічного факультетів вищих медичних навчальних закладів і рекомендований як для самостійної, так і для аудиторної роботи.

Зміст

Розділ 1. Поліфункціональні та гетерофункціональні органічні сполуки	6
Глава 1. Поліфункціональні біологічно активні сполуки	8
1.1. Багатоатомні спирти	8
1.2. Двоосновні кислоти	10
1.3. Діаміни	13
Глава 2. Гетерофункціональні біологічно активні сполуки жирного ряду	16
2.1. Аміноспирти	16
2.2. Катехоламіни	21
2.3. Оксикислоти	23
2.4. Оксокислоти	31
Глава 3. Гетерофункціональні похідні бензенового ряду	40
3.1. Фенол та його похідні	40
3.2. p-Амінофенол та його похідні	45
3.3. p-Амінобензойна кислота та її похідні	47
3.4. Сульфанілова кислота	48
Розділ 2. Гетероциклічні органічні сполуки	50
Глава 4. Гетероциклічні біологічно активні сполуки	50
4.1. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом	50
4.2. П'ятичленні гетероцикли з двома та більше гетероатомами	54
4.3. Конденсовані системи з п'ятичленними гетероциклами	60
4.4. Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом	62
4.5. Конденсовані ядра з піридином	66
4.6. Шестичленні гетероцикли з атомом кисню	69
4.7. Шестичленні гетероцикли з двома гетероатомами	69
4.8. Конденсовані системи із гетероциклів (біциклічні гетероцикли)	73
Глава 5. Алкалоїди	80
5.1. Виділення алкалоїдів	80
5.2. Реакції осадження алкалоїдів	80
5.3. Алкалоїди групи піридину та піпиридину	81
5.4. Алкалоїди групи хіноліну	83
5.5. Алкалоїди групи ізохіноліну	84
5.6. Алкалоїди групи ізохінолінофенантрени	84
5.7. Алкалоїди групи тропану	86
5.8. Алкалоїди групи індолу	88
5.9. Біогенез алкалоїдів	90

СХЕМА СТРУКТУРНИХ ЗВ'ЯЗКІВ ІЗ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ



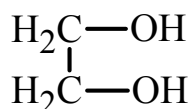
Розділ 1. Поліфункціональні та гетерофункціональні органічні сполуки

Хімія життя в значній мірі є хімією поліфункціональних, гетерофункціональних та гетероциклічних сполук. Для цих речовин характерні властивості, які залежать від присутності кожної функціональної групи, а також властивості, що зумовлені взаємним впливом цих груп.

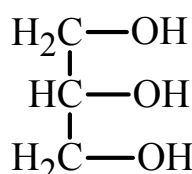
Поліфункціональними називають сполуки, які містять одну або більше однакових функціональних груп.

Прикладами поліфункціональних сполук є:

а) багатоатомні спирти

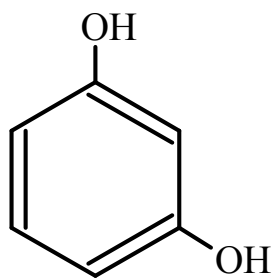


Етиленгліколь
(етандіол-1,2)

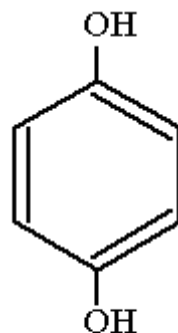


Гліцерол
(пропантріол-1,2,3)

б) двоатомні феноли

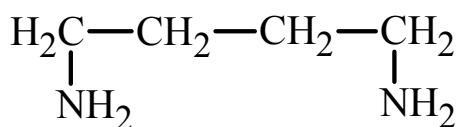


Резорцин
(метадіоксибензен)

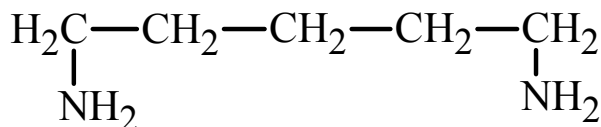


Гідрохінон
(парадіоксибензен)

в) діаміни

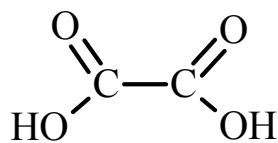


Путресцин
(бутандіамін-1,4)

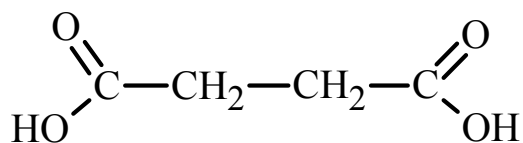


Кадаверин
(пентандіамін-1,5)

г) дикарбонові кислоти



Щавлева (оксалатна)
(етандіова кислота)

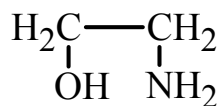


Янтарна (сукцинатна)
(бутандіова кислота)

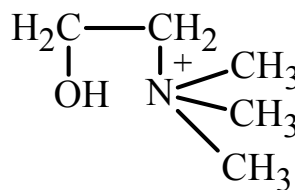
Гетерофункціональними називають сполуки, які містять кілька різних функціональних груп.

Прикладами гетерофункціональних сполук є:

а) аміноспирти

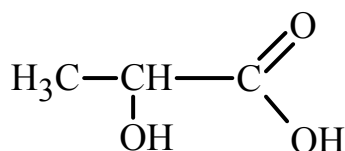


Коламін
(2-аміноетанол)

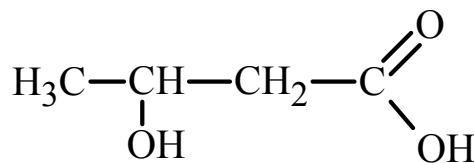


Холін (триметил-2-окси-
етиламоній)

б) оксикислоти

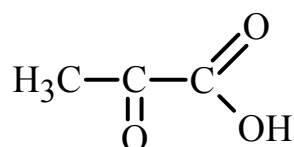


Молочна
(2-оксипропанова кислота)

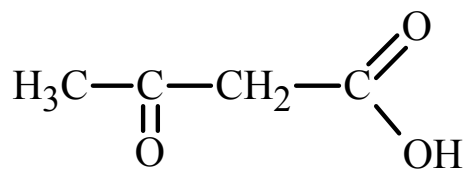


β -оксимасляна
(3-оксибутанова кислота)

в) оксокислоти

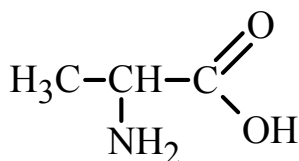


Піровиноградна
(2-оксопропанова кислота)

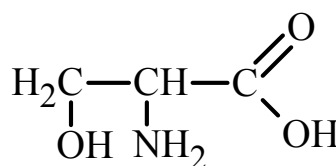


Ацетооцтова
(3-оксобутанова кислота)

г) амінокислоти



Аланін
(2-амінопропанова кислота)



Серин
(2-аміно-3-оксипропанова кислота)

Глава 1. ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПЛУКИ

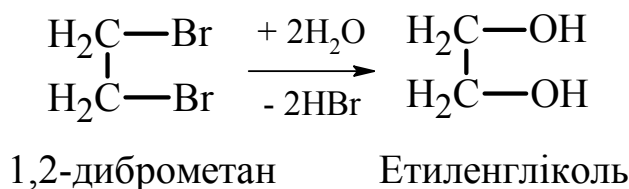
1.1. Багатоатомні спирти

Багатоатомні спирти - це похідні алканів, в яких два або більше атомів гідрогену заміщені оксигрупами

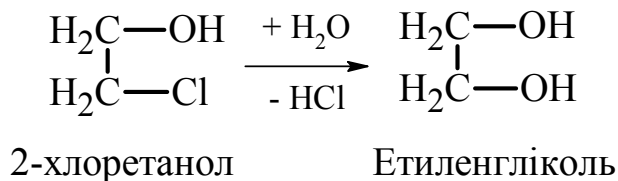
Слід зауважити, що оксигрупи заміщують гідроген біля різних атомів карбону. В іншому випадку від них відщеплюється молекула води, і утворюється алкан.

Існують загальні способи одержання багатоатомних спиртів:

а) із дигалогенопохідних алканів:

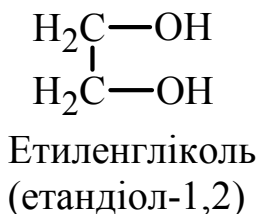


б) із галогенопохідних спиртів:



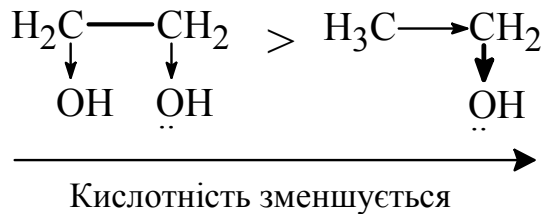
Представники багатоатомних спиртів

1) *Двоатомні спирти або гліколі* містять дві оксигрупи. Серед них відоміший - *етиленгліколь*:

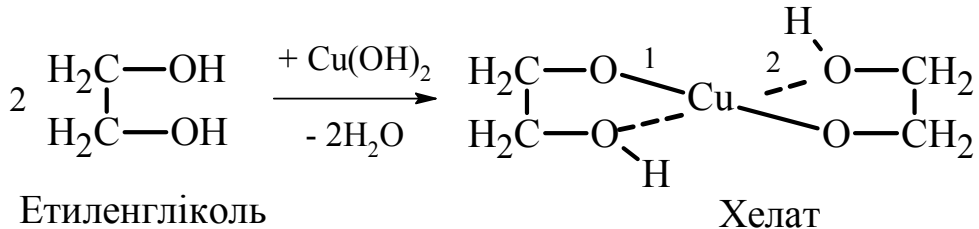


Етиленгліколь дає похідні по оксигрупах як всі спирти, але він проявляє сильніші кислотні властивості за одноатомні спирти.

Сильніші кислотні властивості багатоатомних спиртів пояснюються тим, що електронна густина радикалу перерозподіляється на дві оксигрупи (в одноатомних – на одну), внаслідок чого електронна густина на атомах кисню зменшується, і протон легше відщеплюється:



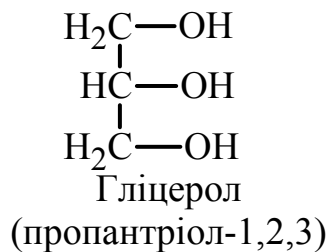
Завдяки вищим кислотним властивостям етиленгліколь із купрум (II) гідроксидом утворює хелати.



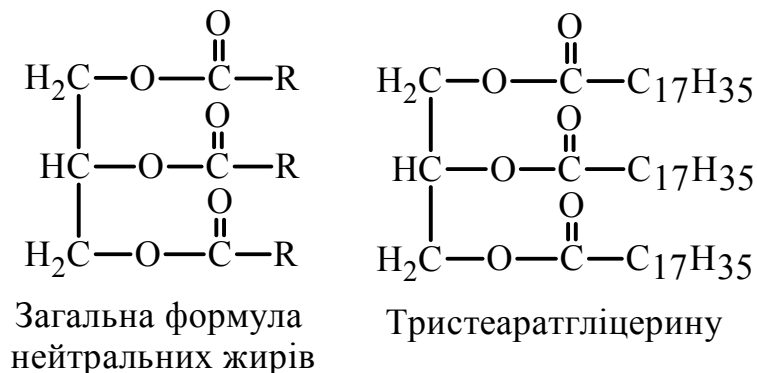
В хелатах два типи зв'язку - іонний (1) та ковалентний за донорно - акцепторним механізмом (2). Утворення хелатів використовується як якісна реакція на багатоатомні спирти, а в клінічному аналізі для виявлення моносахаридів в біологічних рідинах.

Водні розчини етиленгліколю використовують як антифриз (його додають до автомобільного палива для зниження температури замерзання). Етиленгліколь є токсичною речовиною, яка при надходженні в організм викликає запаморочення та втрату свідомості.

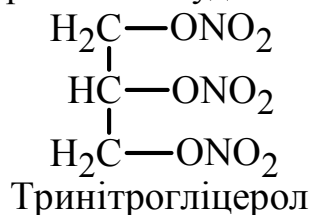
2) *Триатомні спирти* - містять три оксигрупи. Серед них найвідоміший - *пропантріол або гліцерол*:



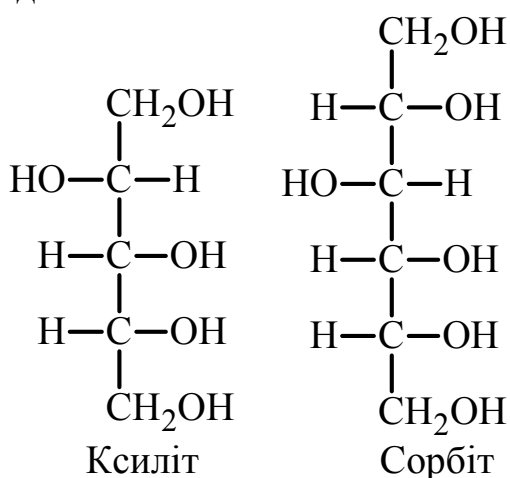
Гліцерол утворює хелати, а також всі похідні по оксигрупах. Використовується у фармації для приготування паст, а також в суміші із амоніаком для пом'якшенні шкіри (чистий гліцерол може викликати опіки внаслідок високої гігроскопічності); в харчовій промисловості як підсолоджувач кондитерських виробів. Із похідних гліцеролу найбільше значення мають його *естери з вищими жирними кислотами*, які називаються *жирами*.



З нітратною кислотою утворює *тринітрат гліцерину*(*тринітрогліцерол*), який має різне застосування - використовується як вибухова речовина, а як лікарський засіб – розширює кровоносні судини.



3) *Багатоатомні спирти* містять чотири і більше оксигруп. Найбільше значення мають *сорбіт та ксиліт*, які використовуються як замітники цукру для хворих на цукровий діабет.



1.2. Двоосновні кислоти

Основність карбонових кислот визначається числом карбоксигруп. Найбільше значення мають двоосновні кислоти, які містять дві карбоксигрупи. Вони є насичені та ненасичені. Насичені карбонові кислоти дають похідні по двох карбоксигрупах: солі, естери, галогенангідриди, амідни. Ненасичені кислоти дають такі ж похідні по карбоксигрупах, а також вступають в реакції приєднання водню, галогенів, води, які проходять по місцю розриву подвійного зв'язку.

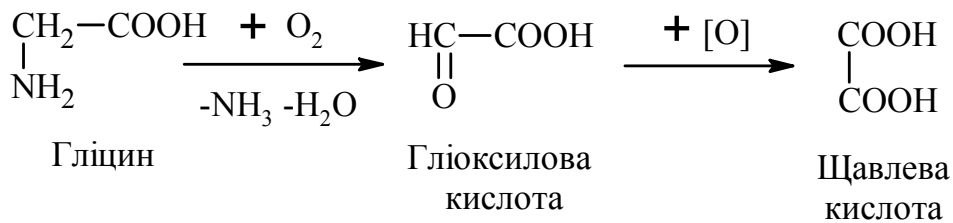
Насичені двоосновні кислоти

1) *Щавлева кислота (оксалатна)* або етандіова кислота міститься в багатьох рослинах:

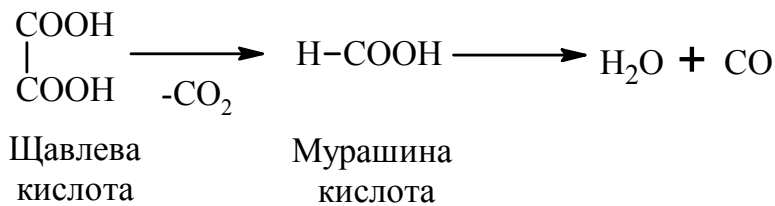


Як всі кислоти дає похідні по обох карбоксигрупах. Із основами дає солі – *оксалати*, із яких розчинні у воді - солі лужних металів. Кальцій дає нерозчинну сіль, що використовується як якісна реакція на кальцій та щавлеву кислоту.

В організмі людини щавлева кислота утворюється із гліцину.



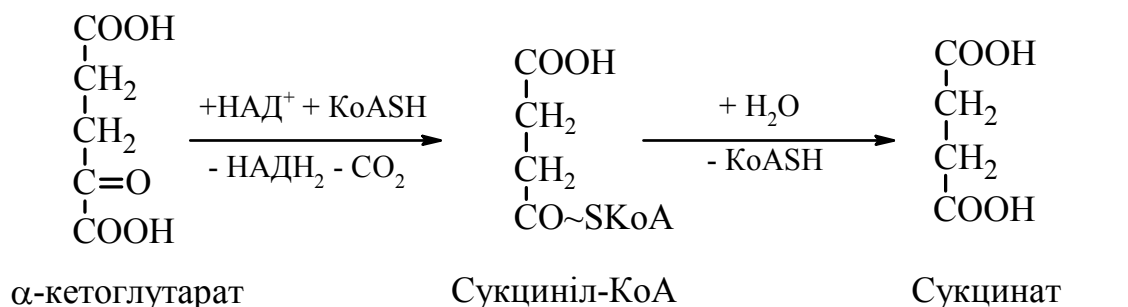
Під час нагрівання відбувається *декарбоксілювання* щавлевої кислоти з утворенням мурашиної кислоти, яка потім розкладається з утворенням води та чадного газу.



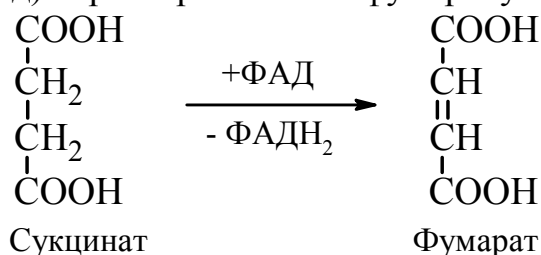
Щавлева кислота може накопичуватися в організмі людини та відкладатися у нирках у вигляді кристалів кальцій оксалату з утворенням в подальшому камінців.

2) *Янтарна (бурштинова, бутандіова) кислота* вперше була одержана із бурштину. Вона міститься в багатьох рослинах, особливо у незрілих фруктах. Солі янтарної кислоти називаються *сукцинати*.

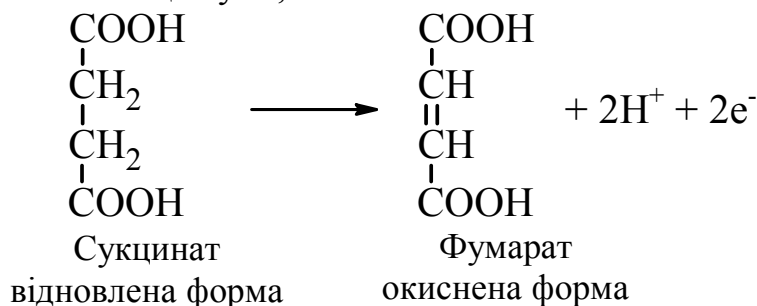
В організмі людини янтарна кислота є проміжною сполукою в циклі *Кребса*, де вона утворюється в результаті окиснювального декарбоксілювання α -кетоглутарової кислоти:



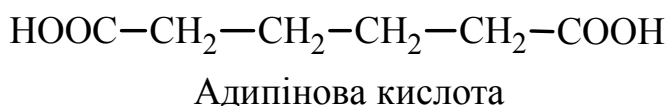
Янтарна кислота в реакції дегідрування за участі ФАД (флавінаденіндинуклеотид) перетворюється на фумарову кислоту:



Система янтарна-фумарова кислоти в організмі людини є редокс-системою з величиною редокс-потенціалу -0,031В:



3) Адипінова кислота або гександикарбонова кислота. У великих кількостях

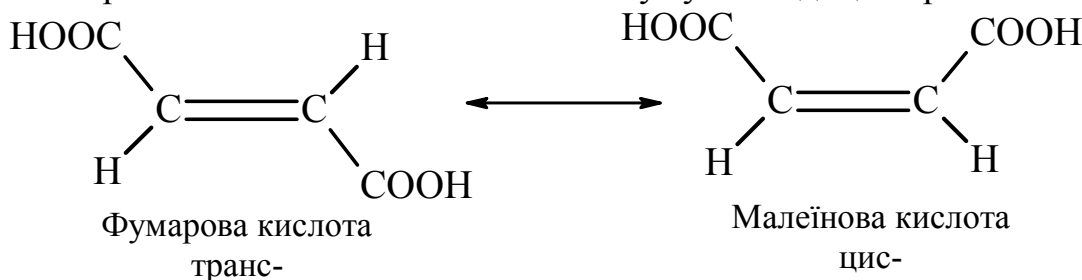


використовується як вихідна

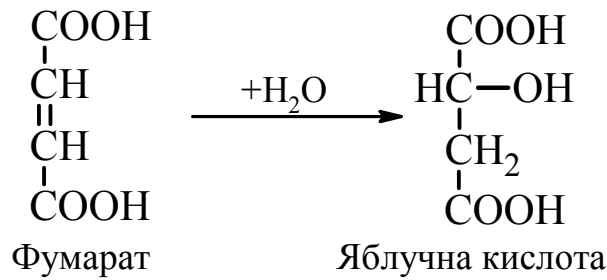
речовина для одержання *поліамідних волокон, поліуретанів*. У невеликій кількості використовується у харчовій промисловості як замітник лимонної та винної кислот.

Ненасичені двоосновні кислоти

1) Фумарова кислота або бутендіова кислота міститься в багатьох рослинах, особливо в грибах. Як ненасичена кислота існує у вигляді цис-транс – ізомерів:



В організмі людини фумарова кислота синтезується в циклі Кребса із янтарної кислоти. В результаті гідратації фумарової кислоти утворюється яблучна кислота.

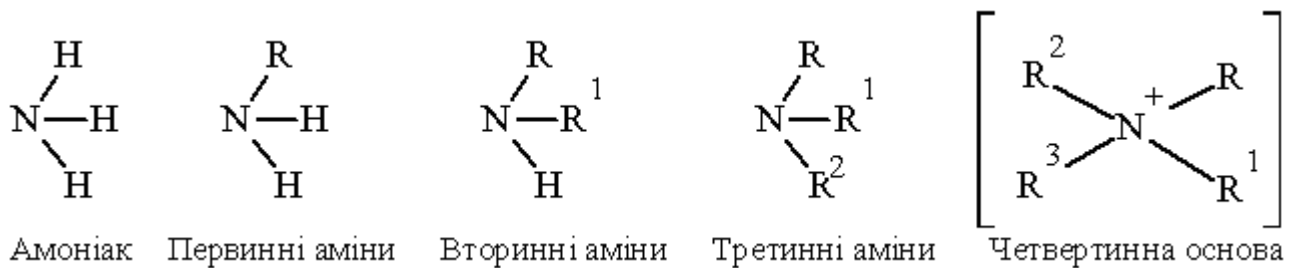


При порушеннях обміну замість фумарової кислоти може утворюватися малеїнова кислота, накопичення якої в шкірі може викликати захворювання *псоріаз*.

1.3. Діаміни

Діаміни - це похідні алканів, в яких два атоми гідрогену заміщені аміногрупами

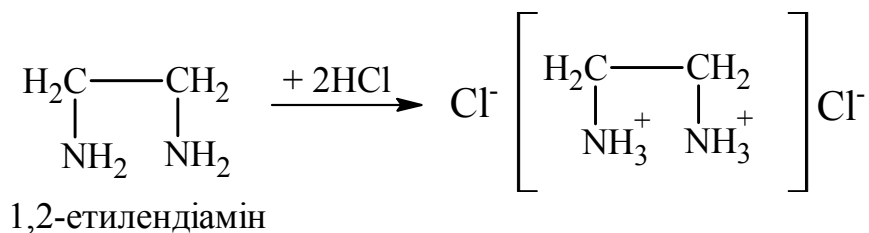
Залежно від числа алкільних груп, які заміщують атоми гідрогену біля атома нітрогену, розрізняють первинні, вторинні, третинні аміни та четвертинні основи:



Аміни утворюються в природі в результаті гнилісних бактеріальних процесів розкладу азотистих речовин і в першу чергу як продукт розкладу амінокислот. Такі процеси ідуть зокрема в кишечнику людини та тварин.

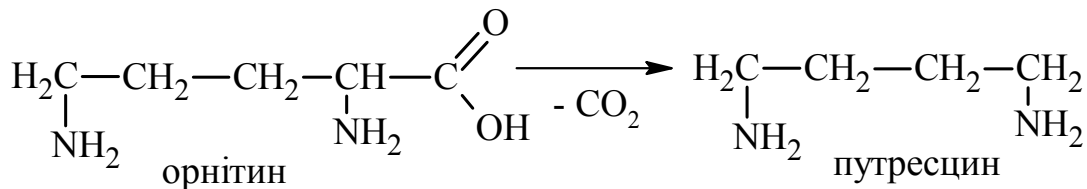
Синтетично аміни одержують із галогенопохідних алканів, розщепленням амідів кислот, відновленням нітропохідних.

Аміни це сильні органічні основи і утворюють солі з двома еквівалентами кислот:

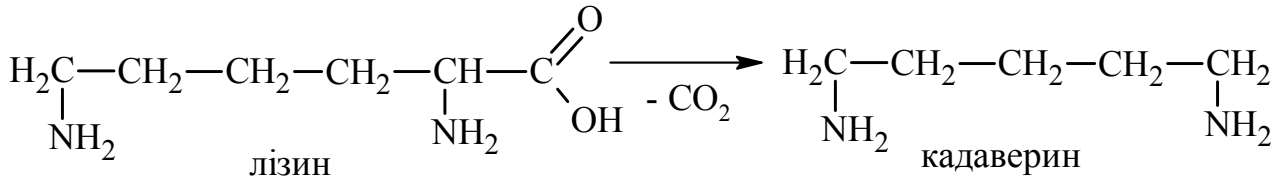


Біологічне значення мають *путресцин та кадаверин*.

1) *Путресцин* або 1,4-діамінобутан утворюється в організмі людини в результаті *декарбоксілювання амінокислоти орнітину*:



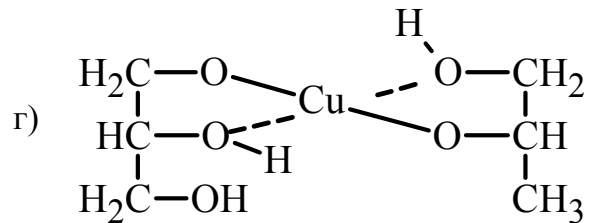
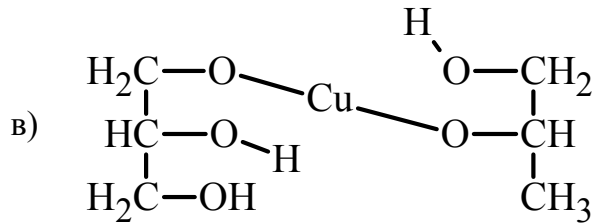
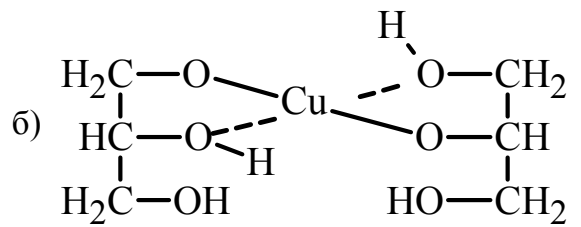
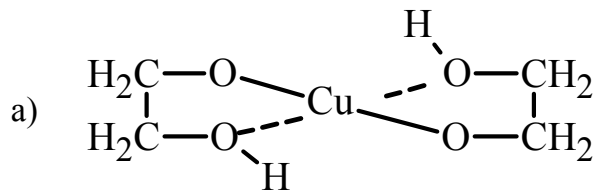
2) *Кадаверин* або 1,5- діамінопентан утворюється в організмі людини в результаті *декарбоксілювання амінокислоти лізину*:



Путресцин та кавердин – це токсичні сполуки (*трупні отрути*), які знешкоджуються в печінці. Однак, з путресцину можуть синтезуватись поліаміни - спермідин та спермін. Останні за рахунок високого позитивного заряду можуть зв'язуватися з негативно зарядженими нуклеїновими кислотами і регулювати процеси реплікації та транскрипції.

Контрольні питання:

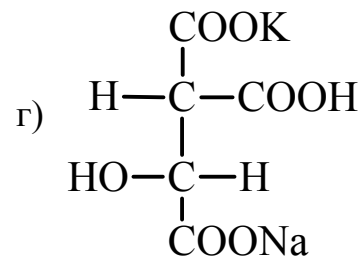
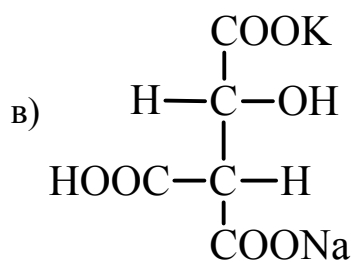
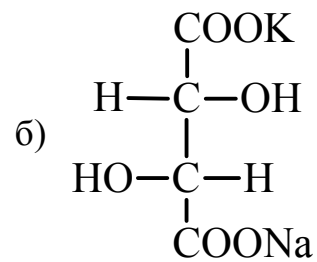
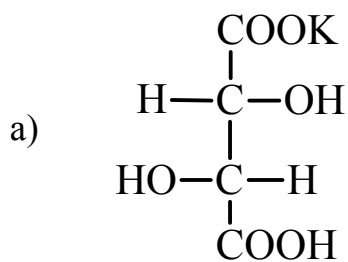
1. Що таке поліфункціональні органічні сполуки?
2. Що таке багатоатомні спирти?
3. Чим пояснюються вищі кислотні властивості багатоатомних спиртів порівняно з одноатомними?
4. Що таке хелати?
5. Яке значення мають хелати для клінічного аналізу?
6. Що таке оксалати?
7. Що таке реакції декарбоксілювання?
8. Наведіть приклади двоосновних кислот, які утворюють редокс-систему.
9. Наведіть приклади цис-транс-ізомерів ненасичених карбонових кислот.
10. Що таке четвертинні основи?
11. Напишіть рівняння утворення естеру щавлевої кислоти.
12. Напишіть рівняння реакції утворення кадаверину в результаті декарбоксілювання лізину.
13. Напишіть рівняння утворення четвертинної основи етиламіну.
14. Напишіть рівняння утворення кальцій оксалату.
15. Напишіть рівняння утворення естеру та етеру яблучної кислоти.
16. Що таке тартрати та гідротартрати?
17. Якою реакцією можна довести багатоатомність винної кислоти?
18. Вкажіть формулу хелату гліцеролу з купрум (II) гідроксидом:



19. Вказати, якою реакцією можна довести ненасиченість фумарової кислоти:

- а) приєднання гідрогену; б) приєднання води;
в) знебарвлення бромної води; г) знебарвлення купрум сульфату.

20. Вказати правильну формулу калій-натрій тартрату:



Глава 2. ГЕТЕРОФУНКЦІОНАЛЬНІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ

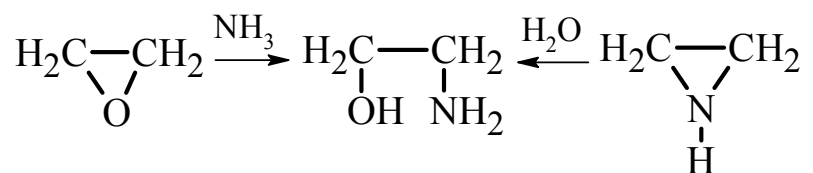
2.1. АМІНОСПИРТИ

Аміноспирти – це гетерофункціональні сполуки, які містять в молекулі одночасно аміно- та оксигрупи

В аміноспиртах функціональні групи розміщуються біля різних атомів карбону (розміщені біля одного атома карбону функціональні групи впливають одна на одну і такі сполуки нестійкі, розкладаються із виділенням амоніаку або води).

Найпростішим аміноспиртом є **коламін** (2-аміноетанол).

In vitro коламін можна одержати із етиленоксиду (отруйний газ, токсично впливає на ЦНС), або із етиленіміну.



Етиленоксид

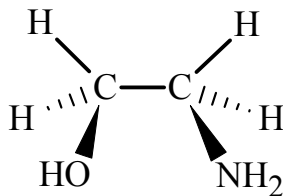
Коламін

Етиленімін

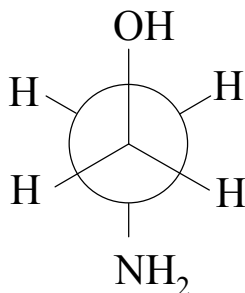
Коламін - в'язка рідина, змішується із водою, має запах, схожий на амоніак, температура кипіння 171°C.

Характеристику коламіну можна дати за схемою структурних зв'язків із біоорганічної хімії (див. ст. 5):

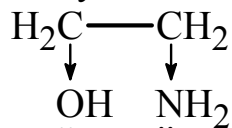
- атом карбону перебуває в стані sp^3 -гібридизації;
- внаслідок sp^3 -гібридизації хімічні зв'язки розташовані в просторі:



в) енергетично вигідніша загальмована конформація:

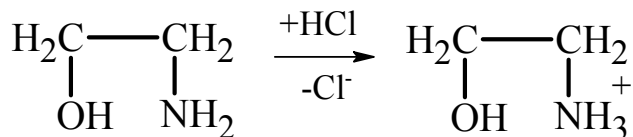


г) в результаті індуктивного електронного ефекту збільшується кислотність оксигрупи та зменшується основність аміногрупи;

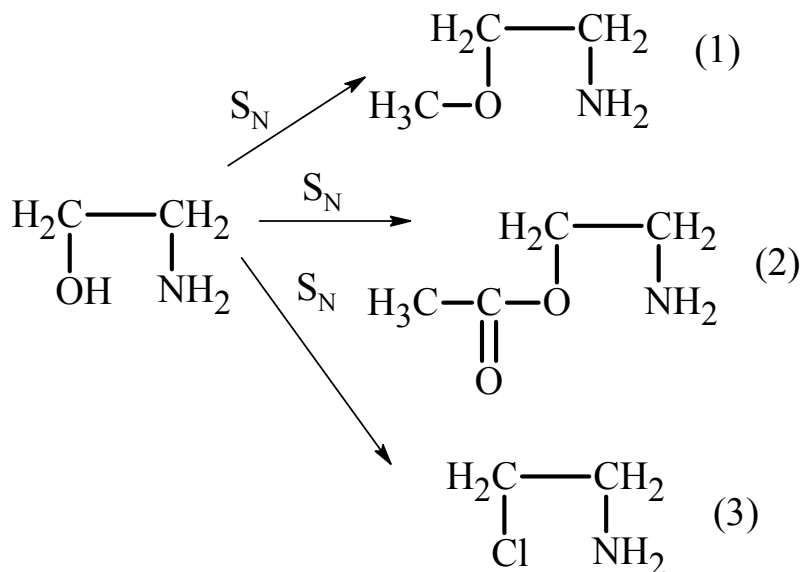


Хімічні властивості коламіну обумовлені його функціональними групами.

По аміногрупі проявляє основні властивості, взаємодіючи з кислотами та утворюючи солі:

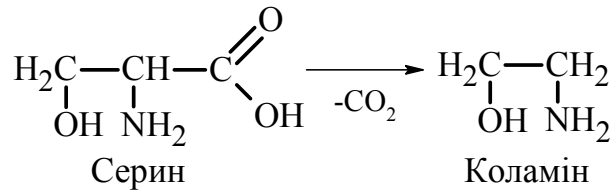


По оксигрупі проявляє властивості спиртів, тобто може утворювати етери (1), естери (2), галогенопохідні (3):

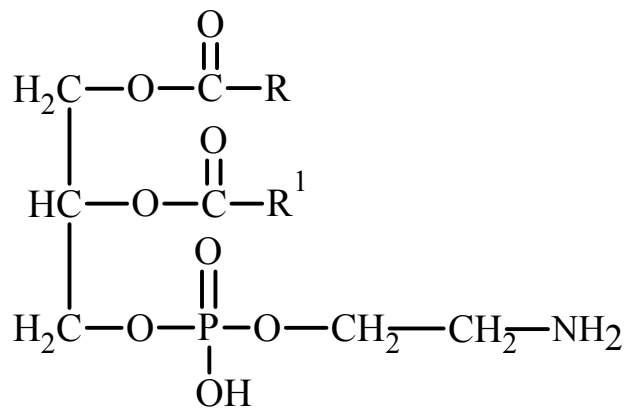


Біологічне значення коламіну та його похідних

А) **В організмі людини** коламін утворюється в результаті *декарбоксилування* амінокислоти серин:

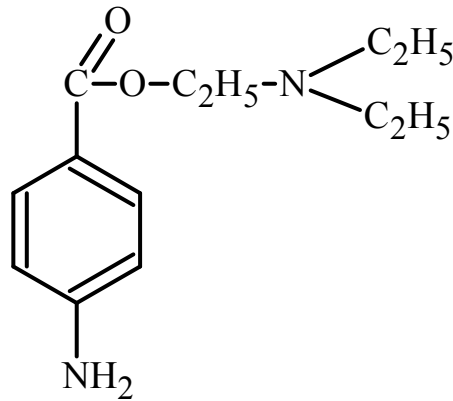


Серин входить до складу фосфогліцериду, який називається *фосфатидилетаноламін* (кефаліні) і є ліпідним компонентом біологічних мембран:



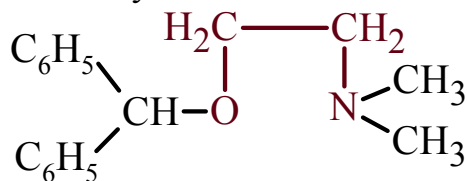
де R, R¹ – це залишки вищих карбонових кислот.

Б) Залишок коламіну входить до складу *новокаїну* – знеболюючий засіб.

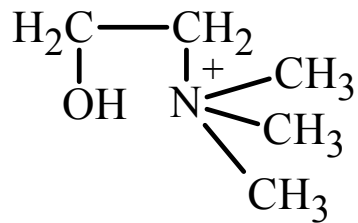


Новокаїн

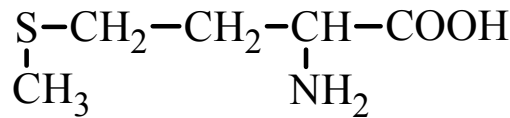
В) Похідним коламіну є лікарський засіб *димедрол*, який проявляє протиалергічну та слабку снодійну дію:



Г) Похідним коламіну в організмі людини є *холін* (гідроксид триметил-2-гідроксиетиламонію), який утворюється в результаті алкілування аміногрупи:

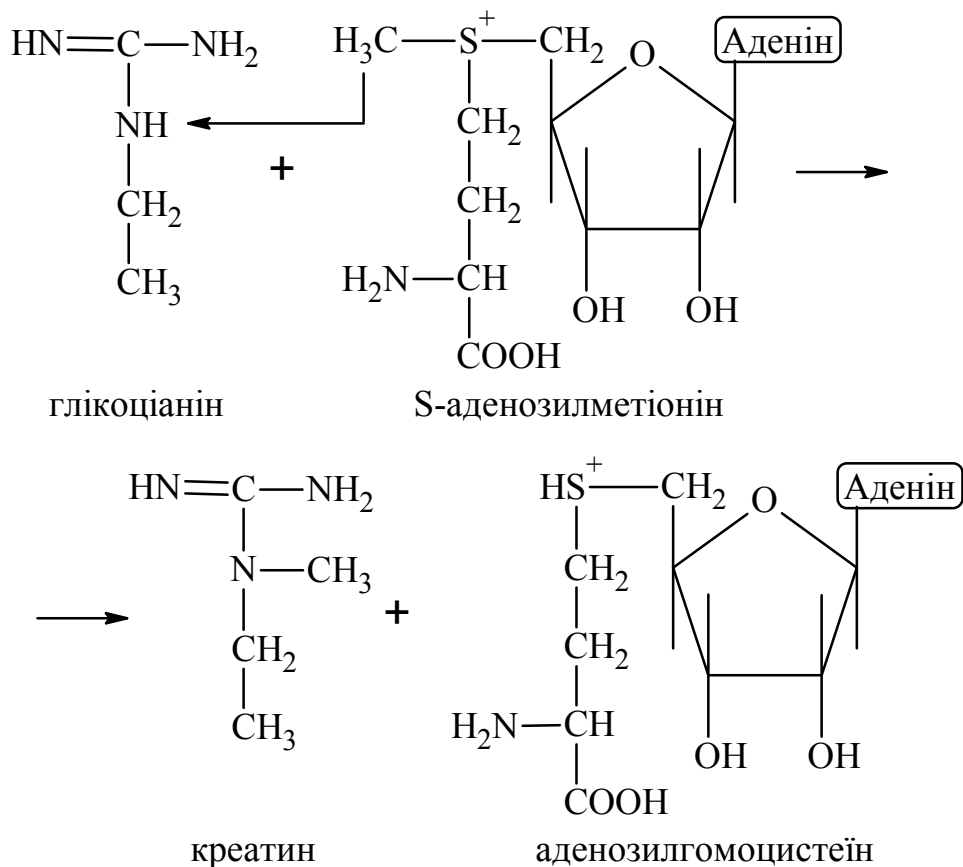


Реакція відбувається за допомогою амінокислоти *метіоніну*, точніше її активної форми *S*-аденозилметіоніну, за механізмом нуклеофільного заміщення біля sp^3 -гібридного атома карбону. Нуклеофілом в даному випадку є нітроген аміногрупи в молекулі глікоціаніну.

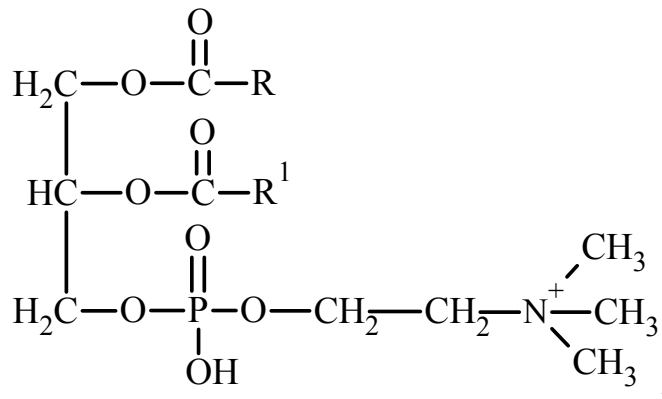


метіонін

Схема метилування в організмі людини:



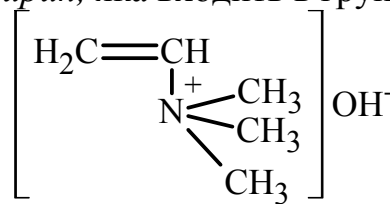
Холін це четвертинна основа і проявляє досить сильні оснóвні властивості. Холін фізіологічно активний і відіграє в організмі людини та тварин важливу роль: знижує кров'яний тиск, регулює жировий обмін, входить до складу фосфогліцериду, який називається *фосфатидилхолін* (лецитини) і є ліпідним компонентом біологічних мембран:



де R, R¹ – це залишки вищих карбонових кислот.

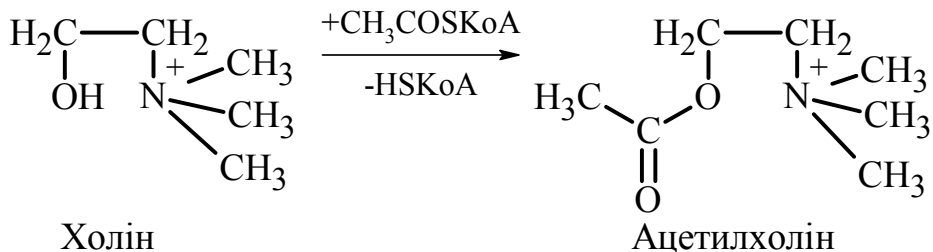
В біохімічних процесах холін також є *метилуючим* агентом.

В процесі гниття білків відбувається дегідратація холіну і утворюється дуже токсична речовина *нейрин*, яка входить в групу трупних отрут *птоамінів* :

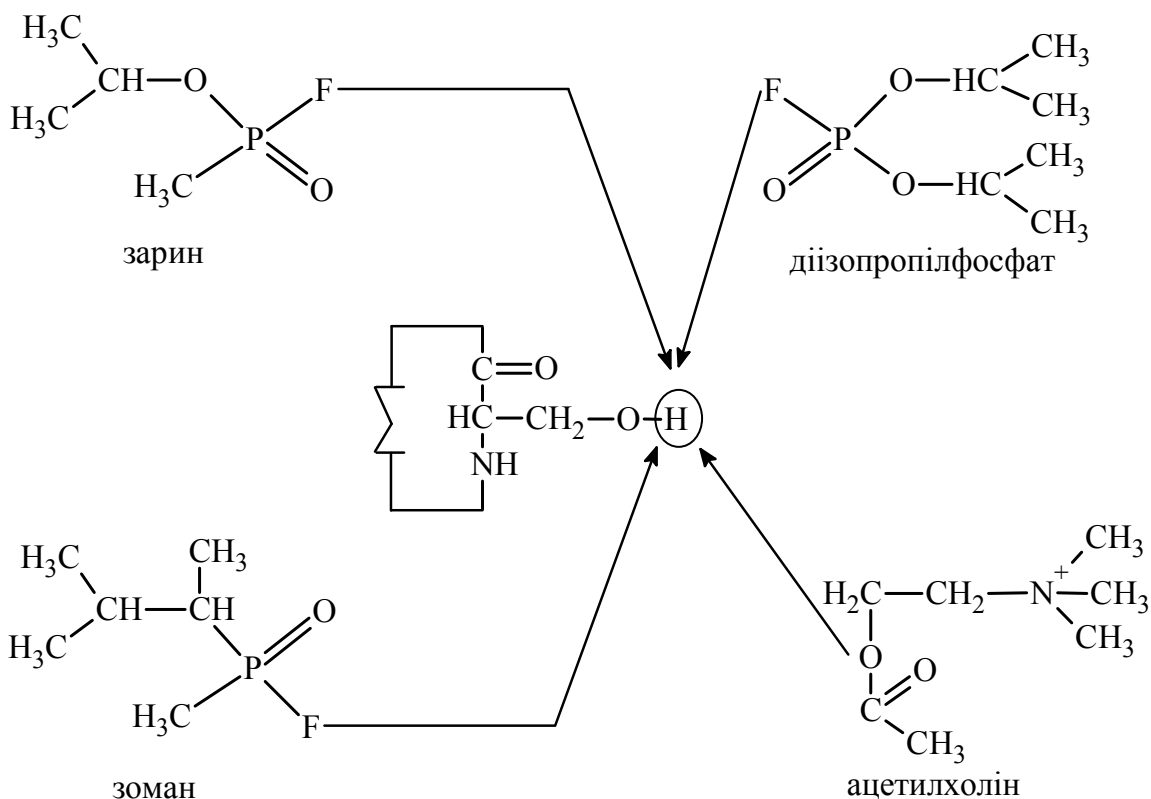


Нейрин

Д) Важливим похідним холіну є *ацетилхолін*, який утворюється в організмі людини в результаті реакції *ацетилювання* за допомогою коферменту ацетил-КоА:



Ацетилхолін є одним із найсильніших за фізіологічною дією речовин. Він знижує артеріальний тиск, підсилює скорочення м'язів та перистальтику кишечника. Навіть за розведення 1:10⁹ викликає скорочення ізольованої кишки морської свинки. Після передачі збудження ацетилхолін інактивується ферментом холінестеразою, яка гідролізує складноєфірний зв'язок в молекулі ацетилхоліну. Інактивація холінестерази під впливом фосфорорганічних інсектицидів (тіофос), а також нервовопаралітичних отрут (зарин, зоман), які блокують активний центр ферменту – ОН-групу серину, призводить до накопичення ацетилхоліну і безперервній передачі нервового імпульсу, що в може призвести до смерті.

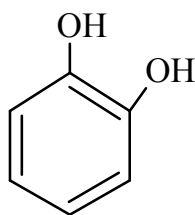


В медицині використовують солянокислу сіль ацетилхоліну як судинорозширюючий засіб.

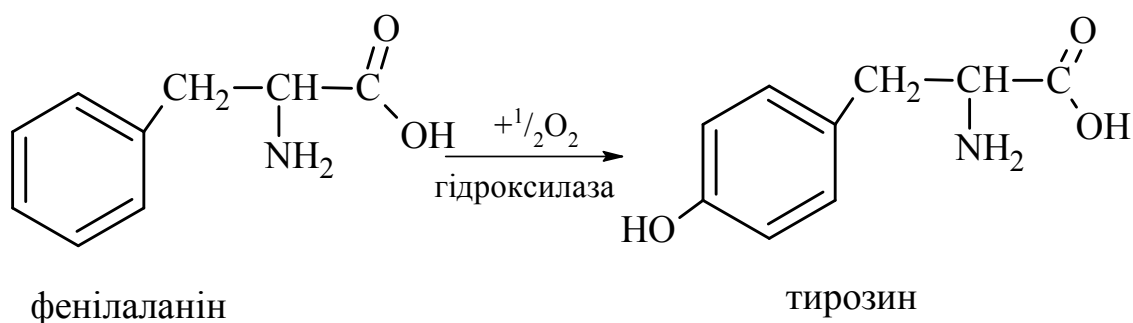
2.2. КАТЕХОЛАМІНИ

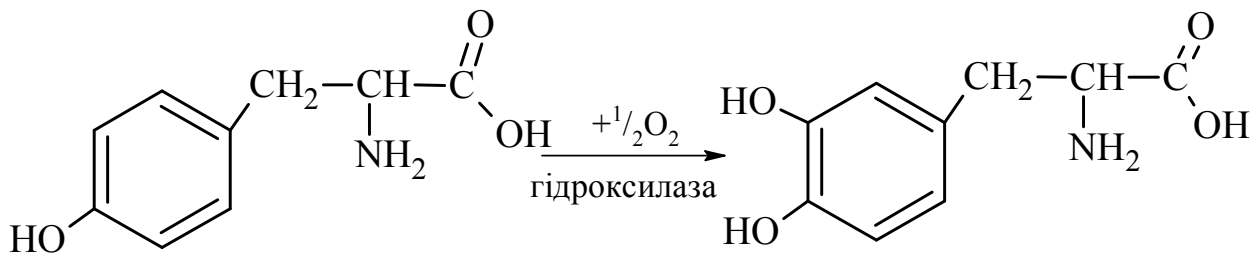
Катехоламіни - це біогенні аміни, тобто аміни, які утворюються в організмі людини в процесі метаболізму

Катехоламіни містять як структурний фрагмент залишок пірокатехіну – 1,2-діоксibenзен:



До катехоламінів належать *дофамін, норадреналін та адреналін*, які виконують роль нейромедіаторів. Вони утворюються в організмі людини із незамінної амінокислоти *фенілаланін* наступним шляхом:





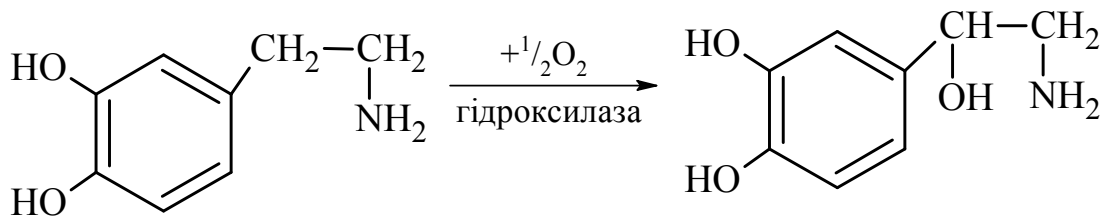
тирозин

діоксифенілаланін



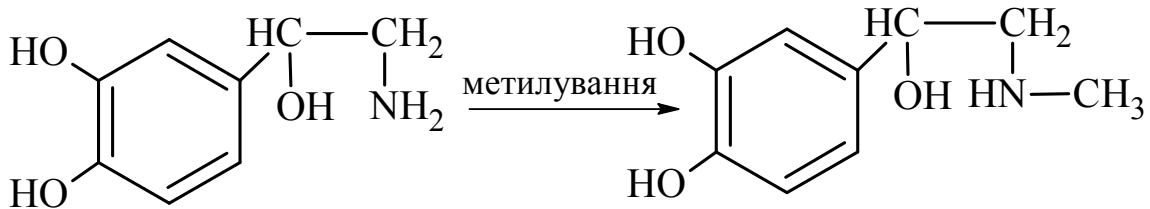
діоксифенілаланін

дофамін



дофамін

норадреналін



норадреналін

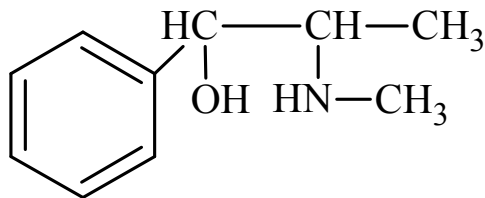
адреналін

Дофамін – нейромедіатор ЦНС змішаної дії, посилює роботу серцево-судинної системи, звужує периферичні судини та збільшує артеріальний тиск, розширює судини нирок і посилює діурез, регулює поведінку; із дофаміну синтезуються норадреналін та адреналін.

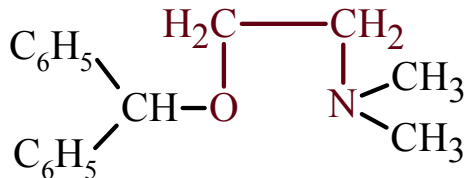
Норадреналін та адреналін – гормони кори наднирників. Обидва беруть участь в передачі нервових імпульсів, підвищують артеріальний тиск, впливають на вуглеводний обмін. Адреналін вважають гормоном страху.

Синтетичні аміноспирти - лікарські засоби:

Ефедрин - антиспазматична дія; належить до допінгових засобів.



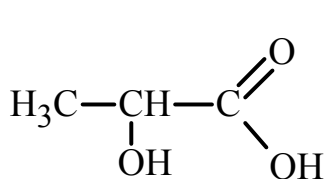
Димедрол - протигістамінний засіб; легкий снодійний препарат.



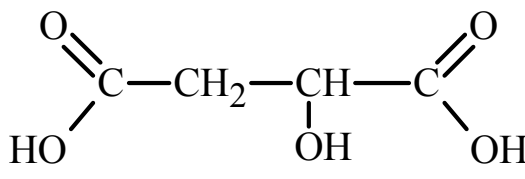
2.3. ОКСИКИСЛОТИ

Оксикислоти - це похідні карбонових кислот, які містять одну або кілька гідроксигруп біля різних атомів карбону.

Оксикислоти - це органічні сполуки, які містять одночасно карбокси та гідроксигрупи.



Молочна кислота



Яблучна кислота

Номенклатура

Для більшості оксикислот характерні тривіальні назви, залежно від їх знаходження. Використовується також раціональна номенклатура та номенклатура ІЮПАК.

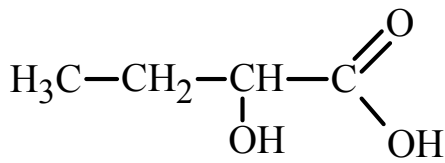
Наприклад:

- Тривіальна – молочна кислота;
- Раціональна – α -оксипропіонова кислота;
- ІЮПАК – 2-оксипропанова кислота.

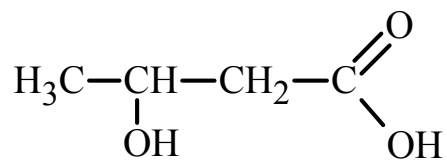
Ізомерія

Ізомерія оксикислот обумовлена:

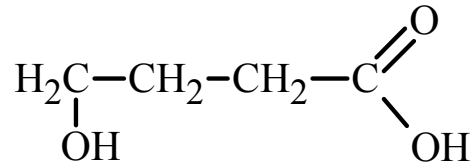
- 1) розміщенням гідроксигрупи в ланцюгу атомів карбону:



α-оксимасляна кислота

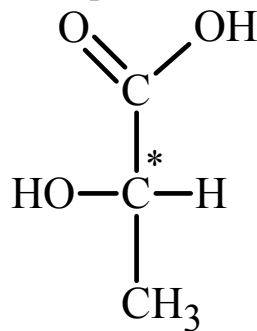


β-оксимасляна кислота



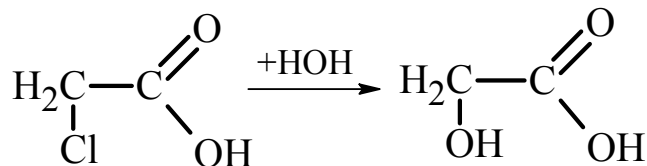
γ-оксимасляна кислота

2) енантіомерія. Молочна кислота в організмі людини має L-конфігурацію:



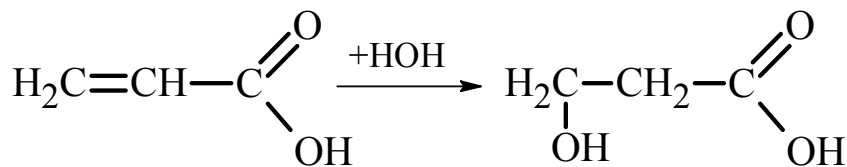
Загальні способи одержання оксикислот

1) Із галогенопохідних карбонових кислот:



Хлороцтова кислота Оксиоцтова кислота (гліколева)

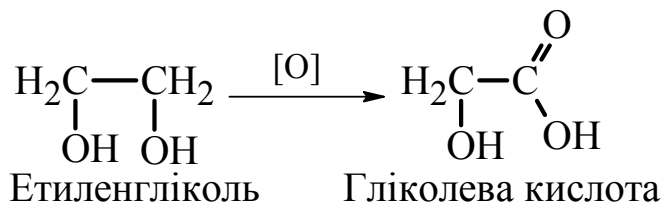
2) Із ненасичених кислот:



Акрилова кислота

β-оксипропанова кислота

3) Неповне окиснення гліколей:

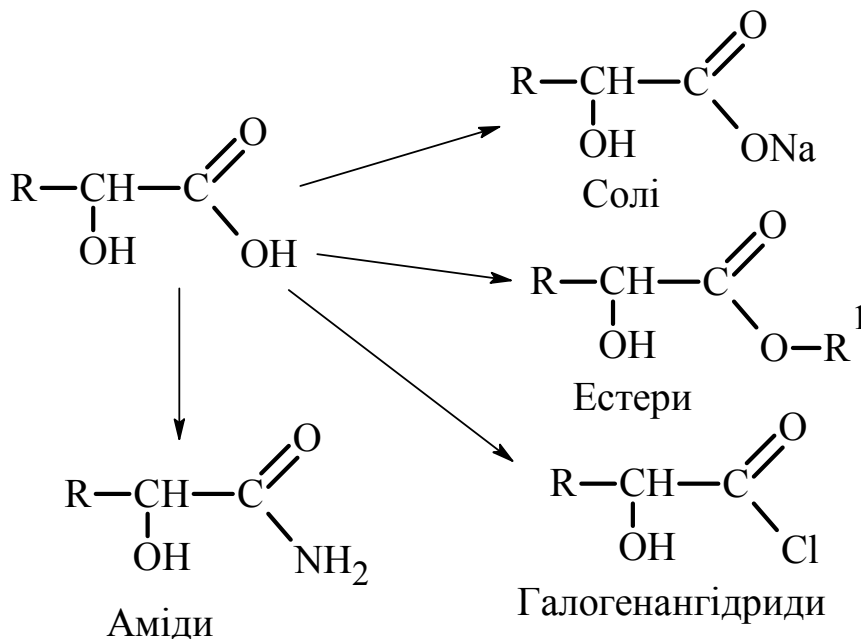


Існують також інші способи одержання оксикислот.

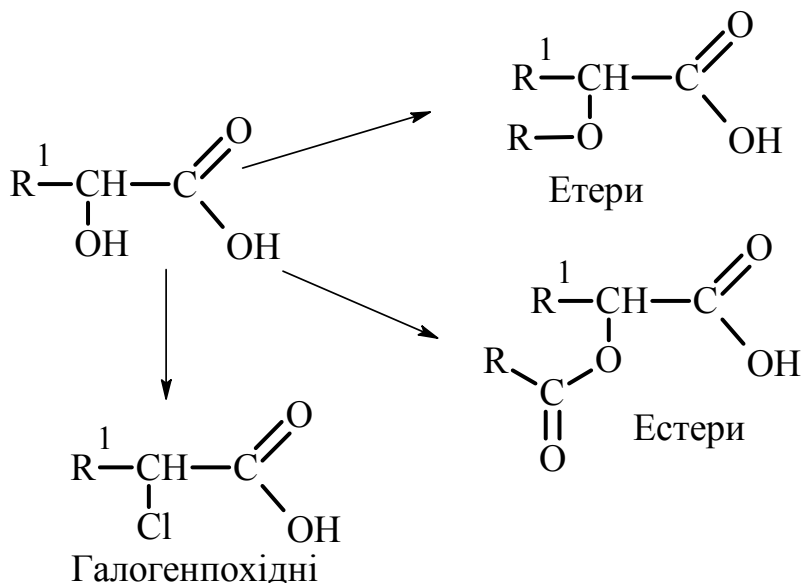
Хімічні властивості оксикислот

Властивості обумовлені наявністю функціональних груп.

1) По карбоксигрупі оксикислоти утворюють солі, естери, галогенангідриди, аміди та ін.

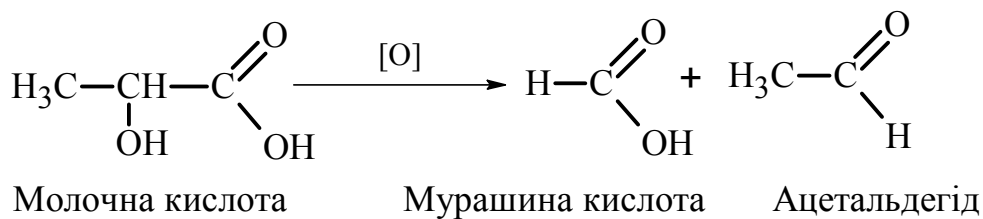


2) По гідроксигрупі утворюють естери, етери. Гідроксигрупа заміщується на галогени, окиснюється.

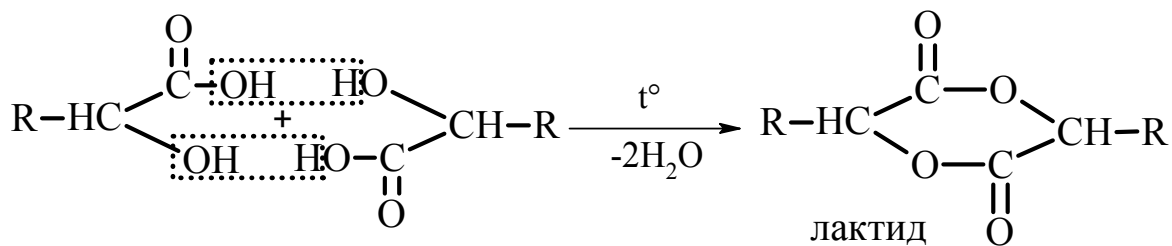


3) Реакції, які обумовлені взаємним впливом карбокси- та гідроксигруп. Це специфічні реакції оксикислот, які ідуть із відщепленням молекули води.

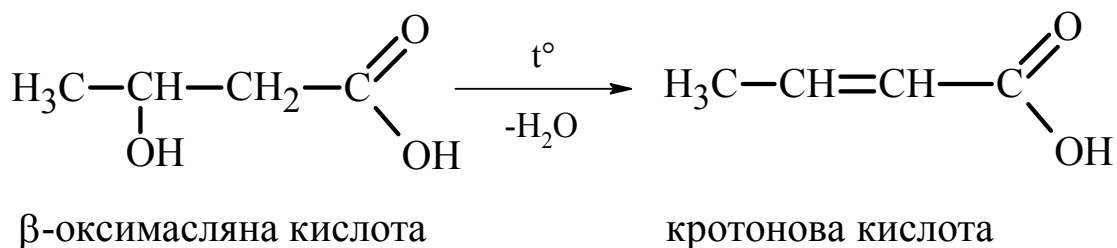
а) під час нагрівання з мінеральними кислотами α -оксикислоти розщеплюються на альдегід та мурашину кислоту:



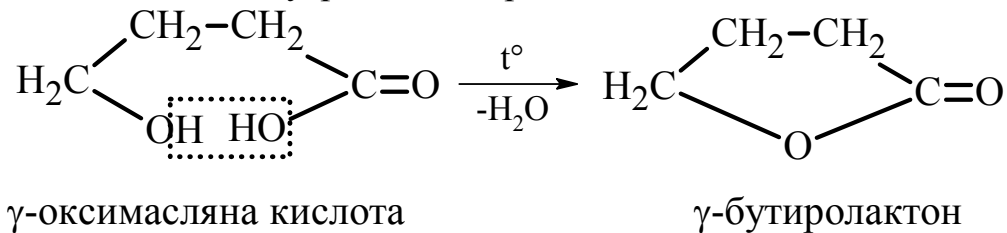
б) під час нагрівання α -оксикислот від двох молекул відщеплюються дві молекули води, і утворюється циклічний естер – лактид.



в) під час нагрівання β -оксикислоти відщеплюються молекула води і утворюється ненасичена кислота:



г) під час нагрівання γ -оксикислоти відщеплюються молекула води і утворюється циклічний внутрішній естер:



Найважливіші представники оксикислот

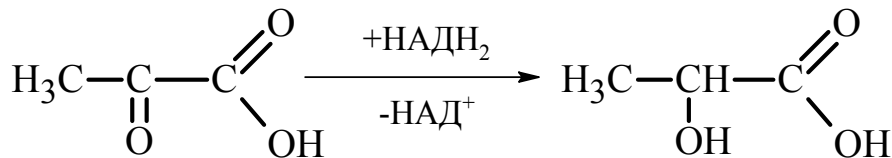
В організмі людини оксикислоти утворюються в результаті:

- а) молочнокислого бродіння сахарози;
- б) ферментативного β -окиснення жирних кислот;
- в) гідролізу білків.

1) Молочна кислота (α -оксипропіонова кислота, 2-оксипропанова кислота). Відкрита шведським вченим Шеєле (1780 р.) в кислому молоці. Пізніше вона

була виявлена у кислих яблуках, капусті, солених помідорах, огірках та ін., де вона утворюється в результаті життєдіяльності молочнокислих бактерій.

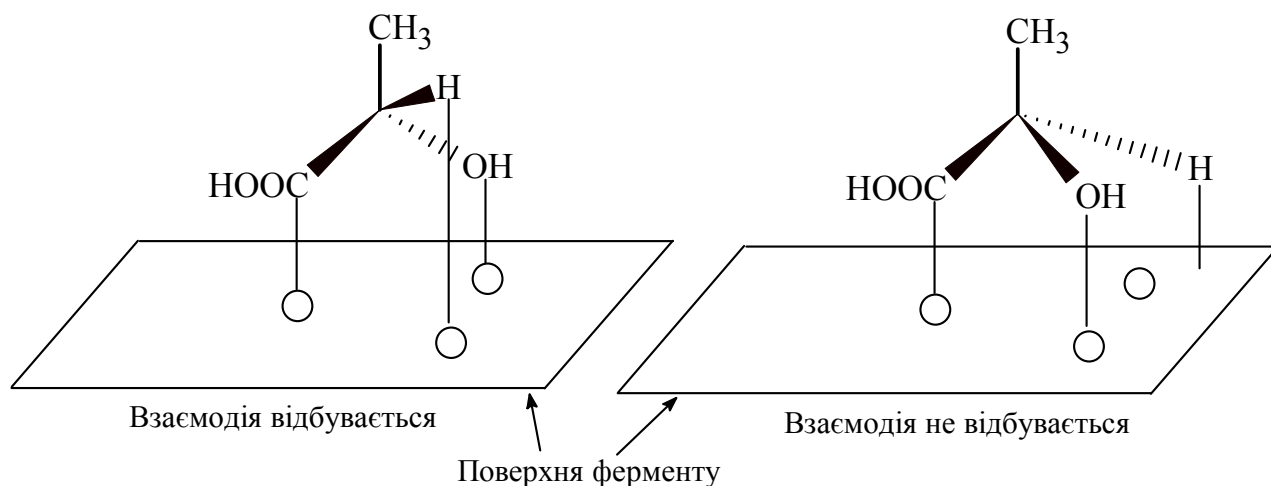
В організмі людини молочна кислота була виявлена німецьким вченим Лібіхом, яку він виділив із м'язів. Вона утворюється в результаті відновлення пірвіноградної кислоти (ПВК):



Пірвіноградна кислота

Молочна кислота

Молочна кислота в організмі людини має L-конфігурацію. Тільки цей енантіомер може взаємодіяти з ферментом, тому що вони є оптичними антиподами:

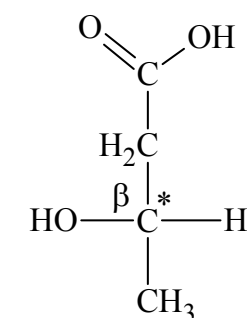
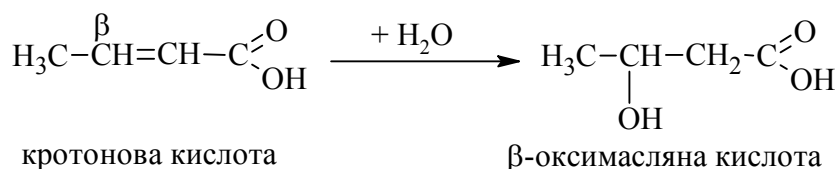


Молочна кислота проявляє хімічні властивості по функціональних групах:

- по карбоксигрупі проявляє кислотні властивості і дає солі *лактати*;
- за механізмом нуклеофільного заміщення біля тригонального атома карбону (sp^2 -гібридного) дає естери, ангідриди, галогенангідриди, аміді;
- по гідроксигрупі проявляє слабкі кислотні властивості і утворює солі алкоголяти;
- за механізмом нуклеофільного заміщення біля тетрагонального атома карбону (sp^3 -гібридного) гідроксигрупа може заміщуватися на галоген, алкоксигрупу (утворюючи етер), а також може давати естери, взаємодіючи із кислотами.

Молочна кислота накопичується у м'язах під час фізичного навантаження, а під час відпочинку окиснюється до вуглекислого газу та води.

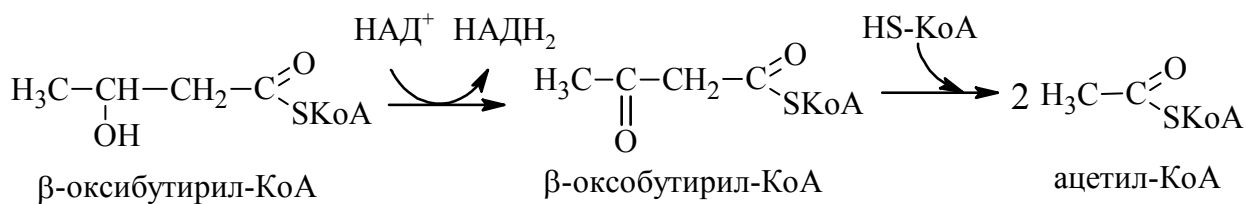
2) β-Оксімаєляна кислота (3-оксібутанова)



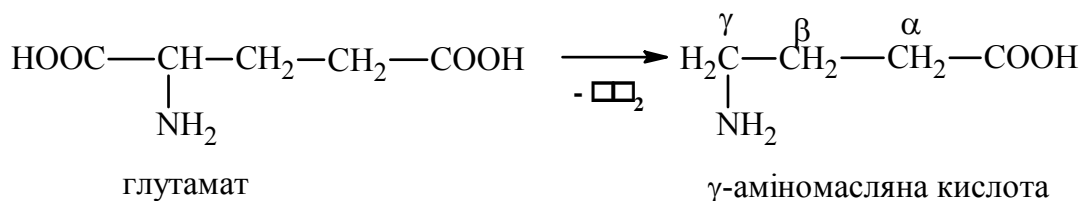
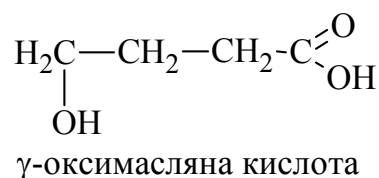
β-оксімаєляна кислота
L-конфігурація

кислота). Має L-конфігурацію. В організмі людини утворюється під час окиснення жирних кислот в реакції *гідратації кротонової кислоти* за механізмом А_Е.

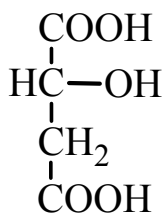
Хімічні властивості: вступає в реакції по функціональних групах (див. молочна кислота). В організмі людини активна форма β-оксимасляної кислоти (β-оксибутирил-КоА) перетворюється на β-оксобутирил-КоА, яка окиснюється до ацетил-КоА.



3) γ-Оксимасляна кислота (ГОМК, 4-оксибутанова кислота). В організмі виконує роль гальмівного медіатора ЦНС. У вільному стані нестійка, тому використовують її натрієву сіль як снодійний засіб. Утворюється в результаті декарбоксилуванні глутамату (глутамінова кислота):

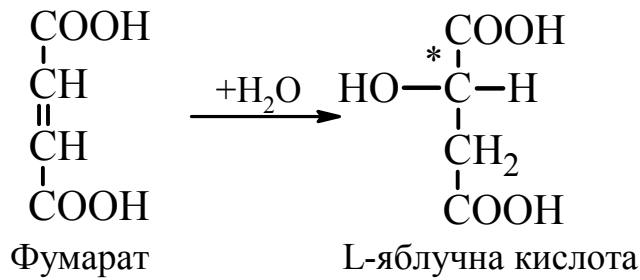


4) Яблучна кислота (2-оксибутандіова кислота)

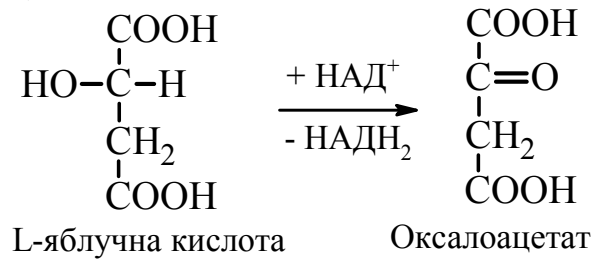


Яблучна кислота

Це дикарбонова (двоосновна) оксикислота. В природі міститься в яблуках, горобині та ін. В організмі людини утворюється в циклі Кребса *гідратацією фумарової кислоти* за механізмом А_Е та за участі фермента фумарази, який діє стереоспецифічно і утворюється L-яблучна кислота:

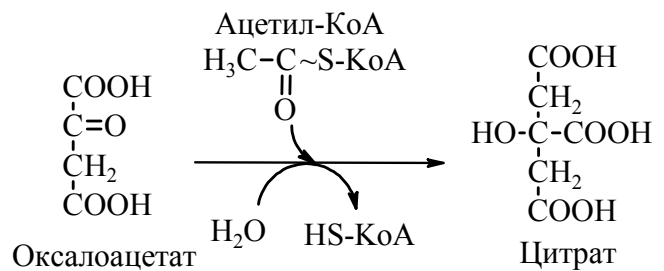
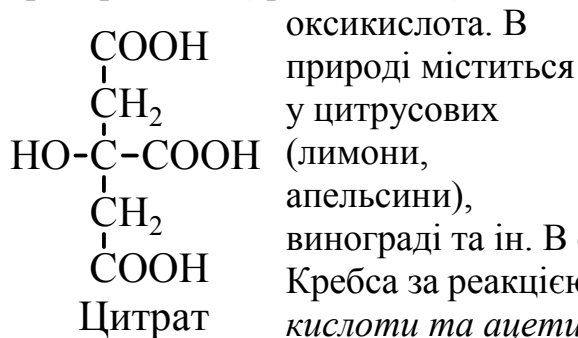


Далі із яблучної кислоти в циклі Кребса утворюється щавлевоцтова кислота (оксалоацетат):

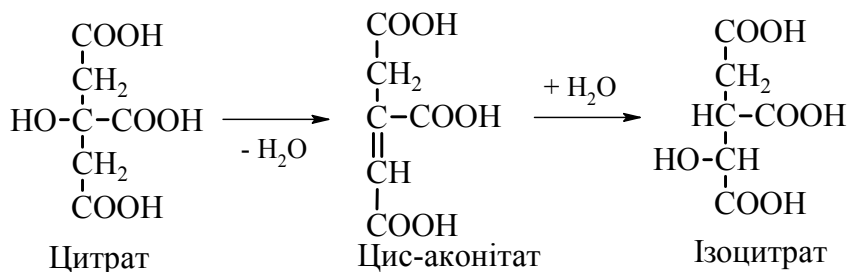


Хімічні властивості: яблучна кислота вступає в реакції по функціональних групах. Солі яблучної кислоти називаються *малати*.

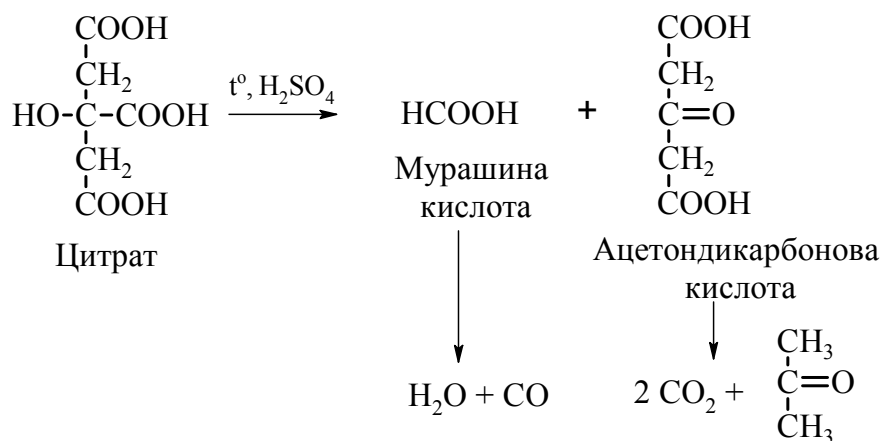
5) Лимонна кислота. Це трикарбонова (триосновна)



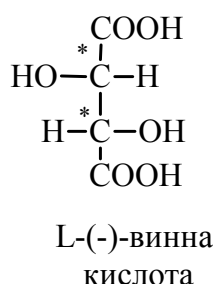
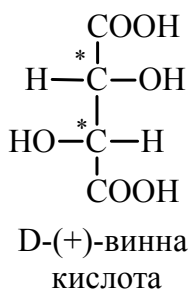
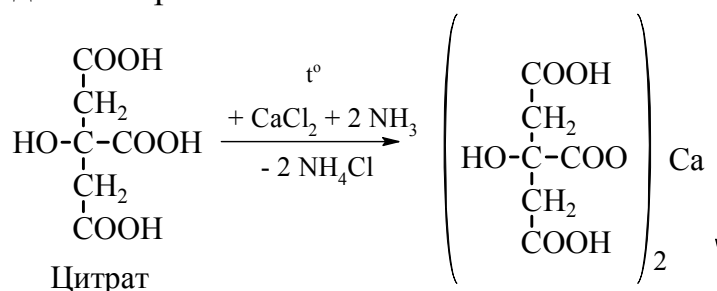
Далі в результаті дегідратації лимонної кислоти (цитрату) утворюється цис-аконітова кислота (цис-аконітат), яка далі гідратується з утворенням ізолимонної кислоти (ізоцитрату):



Лимонна кислота як α -оксикислота розкладається під час нагрівання із сульфатною кислотою в декілька стадій.



Із кальцій хлоридом в присутності амоніаку дає однозаміщену сіль, яка випадає в осад під час нагрівання:



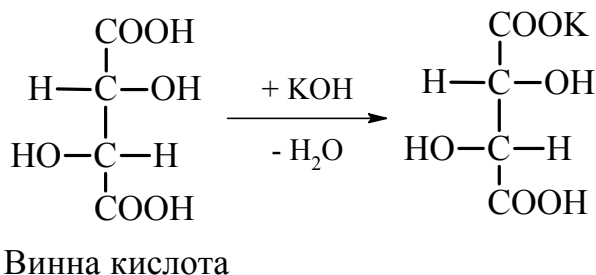
5) Винна кислота. Це двооснована (дві карбоксигрупи) та чотириатомна (чотири гідроксигрупи) кислота. В природі міститься у винограді, горобині та ін. Винна кислота має два хіральних центри, тобто

має бути чотири стереоізомери. Але існує тільки три стереоізомери: два енантіомери D-(+), L-(-) та їх діастереомер - оптично неактивна мезовинна кислота. Мезовинна кислота має площину симетрії, тому вона не хіральна.

Хімічні властивості: винна кислота вступає в реакції по функціональних групах:

а) по карбоксигрупах - кислотні властивості: дає солі кислі - *гідротартрати* та середні - *тартрати*:

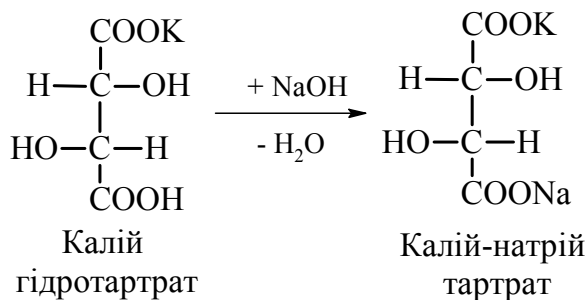
- *калій гідротартрат* утворюється, коли до винної кислоти дати невелику кількість калій гідроксиду.



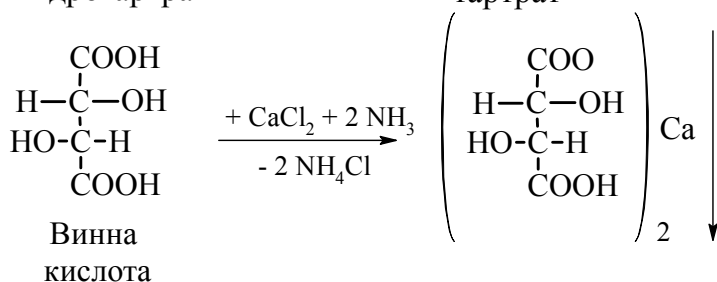
Це білий нерозчинний у воді осад. Утворення цієї сполуки використовується як *якісна реакція на йони калію*. Калій гідротартрат називається *винний камінь*, тому що він утворюється під час

зберігання вина, і з якого добувають винну кислоту;

- *калій-натрій тартрат* це змішана калієво-натрієва сіль утворюється, якщо до калій гідротартрату додати натрій гідроксид.

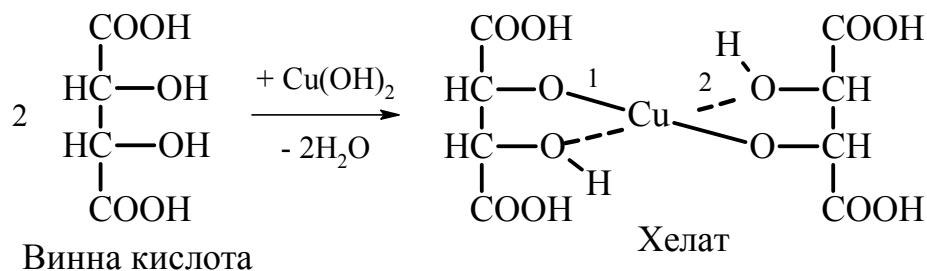


Вона називається *сегнетова* сіль. Додаючи до неї купрум(II) гідроксид в лужному середовищі одержують *реактив Фелінга*, який використовують як якісну реакцію на альдегідну групу;



- із кальцій хлоридом в присутності амоніаку дає однозаміщену сіль, яка випадає в осад (без нагрівання). Цією реакцією можна відрізнити винну кислоту від лимонної.

б) як багатоатомний спирт винна кислота утворює хелати з купрум(II) гідроксидом в лужному середовищі:



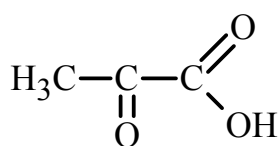
1 – іонний зв'язок;

2 – ковалентний зв'язок за донорно-акцепторним механізмом.

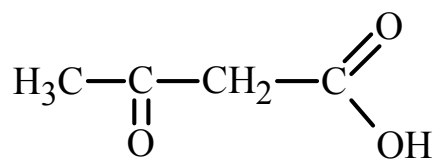
в) по карбоксигрупам дає естери, галогенангідриди, ангідриди, амідн.

2.4. Оксокислоти

Оксокислоти - це органічні сполуки, які містять одночасно карбокси- та оксогрупу.



Піровиноградна
(2-оксопропанова кислота)



Ацетооцтова
(3-оксобутанова кислота)

Номенклатура

Для більшості оксокислот характерні тривіальні назви, залежно від знаходження їх або способу одержання. Використовується також раціональна номенклатура та номенклатура ІЮПАК.

Наприклад:

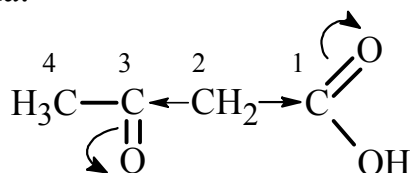
- тривіальна – пірвіноградна кислота;
 раціональна – α -кетопропіонова кислота;
 ІЮПАК – 2-оксопропанова кислота.

Ізомерія

Для оксокислот характерна *кето-енольна таутомерія*.

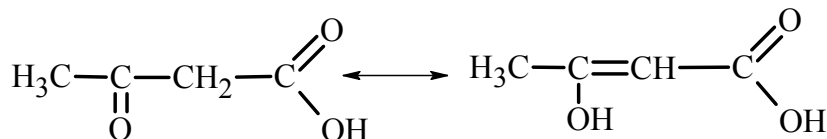
Таутомерія – це вид ізомерії, який обумовлений міграцією атома гідрогену між іншими атомами всередині однієї молекули

В молекулах оксокислот спостерігається міграція атома гідрогену між атомами карбона та кисню:



Ацетооцтова кислота

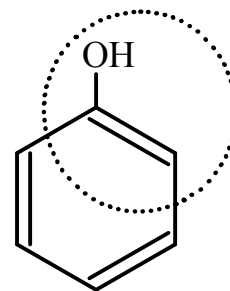
В оксокислотах на другому атомі карбону спостерігається нестача електронної густини внаслідок електронного ефекту карбокси- та оксогруп, тому від нього може відщеплюватися протон, тобто виникає СН-кислотний центр. Протон, який відщеплюється, мігрує до кисню оксогрупи:



Кето-форма

Енольна форма

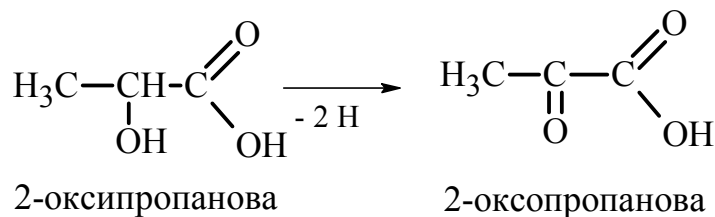
Енольна форма стабілізується завдяки π, π -супряженню. Ця форма дає фіолетове забарвлення з FeCl_3 , аналогічно фенолу, який також має енольну форму, тобто оксигрупу біля sp^2 -гібридного атома карбону.



Фенол

Загальні способи одержання оксокислот

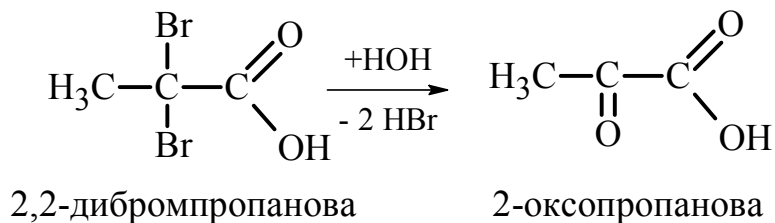
1) Окиснення оксикислот:



2-оксипропанова

2-оксопропанова

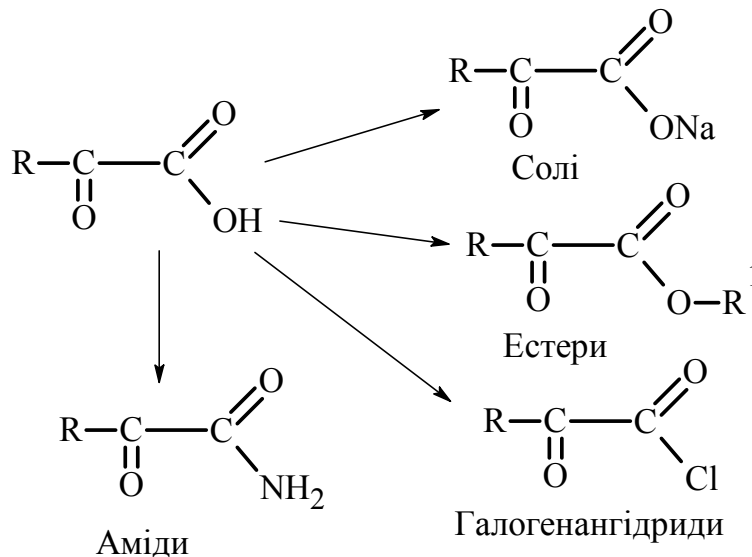
2) Із дигалогенозаміщених кислот (атоми галогену стоять біля одного атома карбону)



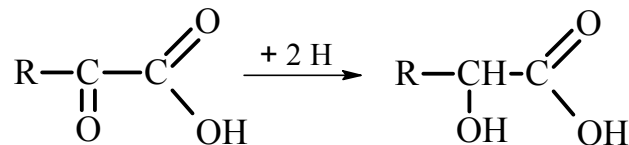
Хімічні властивості оксокислот

Властивості обумовлені наявністю функціональних груп.

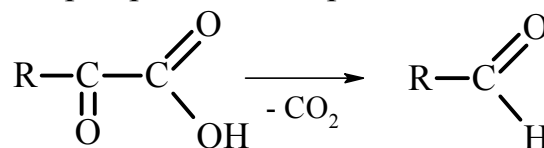
1) По карбоксигрупі утворюють солі, естери, галогенангідриди, аміди.



2) Оксогрупа може відновлюватися до оксигрупи:



3) Для оксокислот характерна реакція декарбоксилювання:

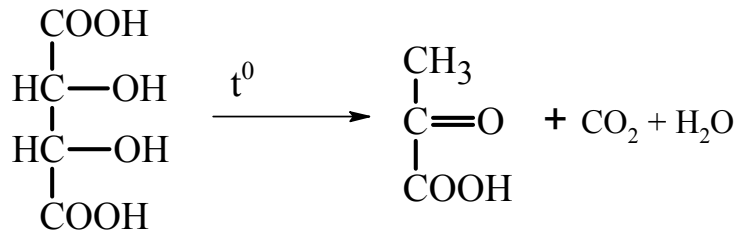


4) Вони здатні до енолізації, тобто утворення енольної форми (див. вище).

Найважливіші представники оксокислот

1) Пірвиноградна кислота (ПВК) (піруват)

In vitro пірвиноградну кислоту одержують перегонкою виноградної (винної) кислоти



Винна кислота

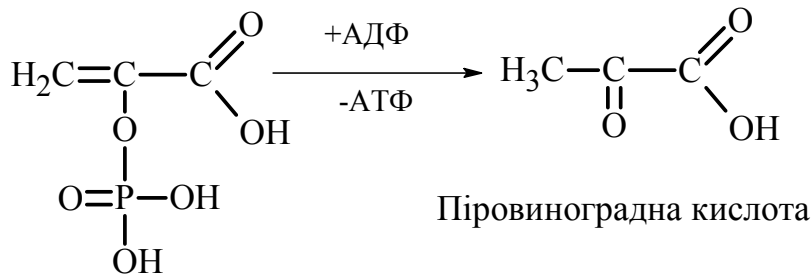
Піруват

Таким способом її отримав Берцеліус – це найкращий спосіб її одержання. Вона також може бути отримана іншими загальними способами одержання оксокислот.

ПВК проявляє кислотні властивості по карбоксигрупі і дає солі *пірувати*.

За механізмом нуклеофільного заміщення біля sp^2 -гібридного атома карбоксигрупи утворює похідні, які характерні для карбонових кислот: естери, галогенангідриди, аміди та ін. По оксогрупі дає реакції із ціановодневою кислотою, натрій гідросульфідом та ін., які характерні для оксосполук.

Піровиноградна кислота є однією із важливіших кислот в організмі людини. В організмі людини ПВК утворюється із фосфоенолпірувату (метаболіт гліколізу):

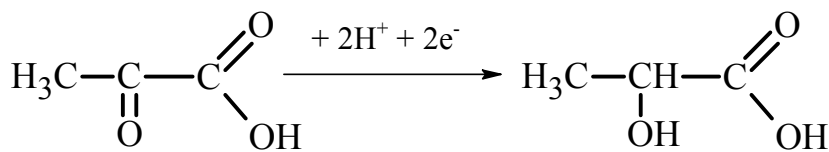


Фосфоенолпіруват

Піровиноградна кислота

Далі піруват відновлюється до молочної кислоти. Піруват-лактат це редокс-система із величиною редокс-потенціалу +0,12В:

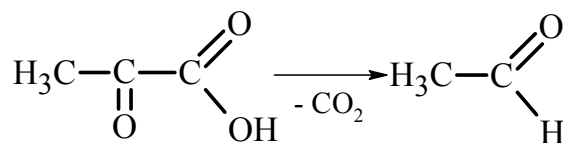
Рівняння:



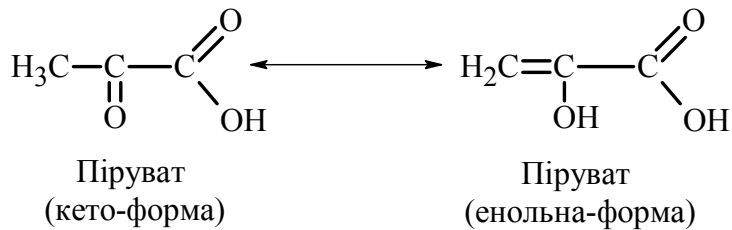
Піруват (окиснена форма)

Лактат (відновлена форма)

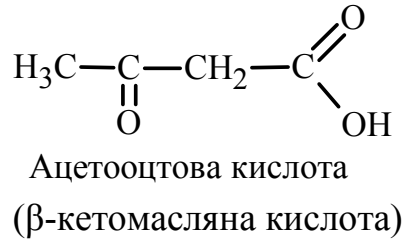
ПВК підлягає декарбоксилуванню:



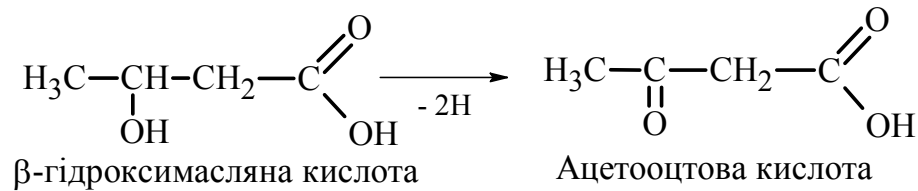
Піруват здатний до енолізації:



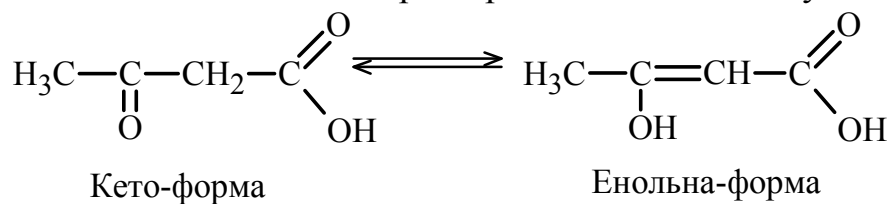
2) Ацетооцтова кислота (ацетоацетат)



В організмі людини ацетооцтова кислота утворюється в результаті окиснення β -гідроксимасляної кислоти:

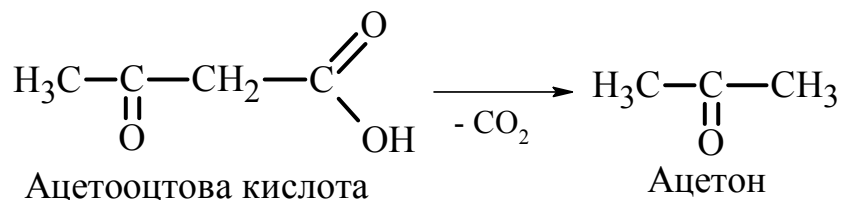


Для ацетооцтової кислоти характерна кето-енольна таутомерія:



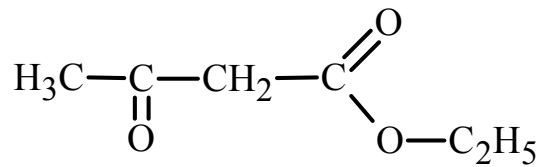
Для кетоформи характерні реакції з ціановодневою кислотою, натрій гідросульфідом та ін. Енольна форма дає реакції із натрієм (по окси-групі), приєднує бром (до подвійного зв'язку), дає фіолетове забарвлення з FeCl_3 (як фенол).

Ацетооцтова кислота як всі кетокислоти підлягає декарбоксілюванню:



Ацетон, що утворився, а також ацетооцтова кислота і β -оксимасляна кислота в організмі людини складають групу *кетонівих тіл*, які накопичуються в організмі хворих на *цукровий діабет*.

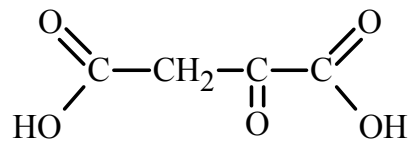
Велике теоретичне та практичне значення для синтезу різноманітних органічних сполук має *ацетооцтовий естер*:



Ацетооцтовий естер

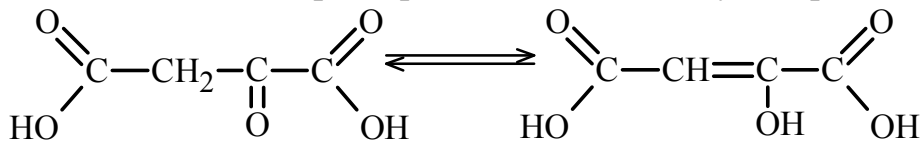
Він проявляє подвійні властивості, тому його використовують для синтезу різноманітних органічних сполук: кетонів, карбонових кислот, гетерофункціональних сполук, а також багатьох лікарських препаратів – амідопірину, акрихіну та ін.

2) Щавлевооцтова кислота (оксалоацетат):



Щавлевооцтова кислота

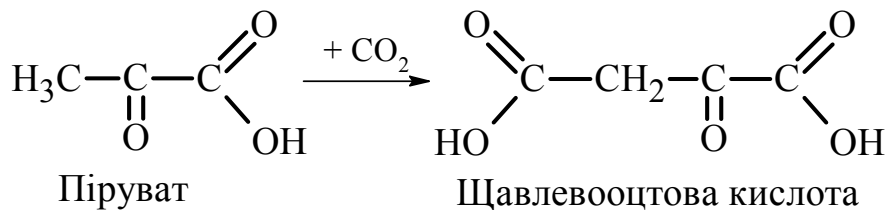
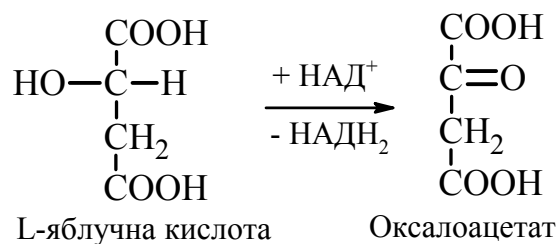
Як для всіх кетокислот характерна кето-енольна таутомерія:



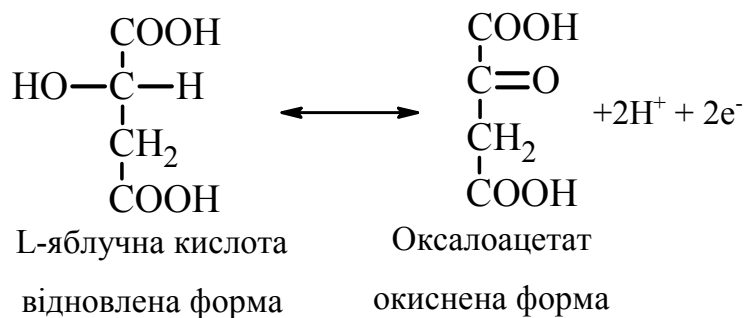
Кето-форма

Енольна-форма

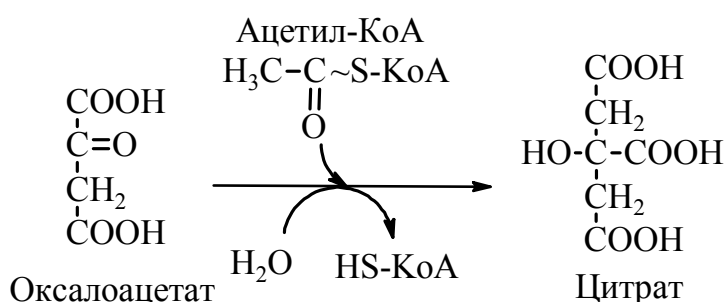
Щавлевооцтова кислота міститься в рослинних, тваринних тканинах та мікроорганізмах. В організмі людини вона утворюється окисненням яблучної кислоти (малат), а також карбоксилюванням пірвіноградної кислоти.



Солі щавлевооцтової кислот називаються *оксалоацетати*. Система малат-оксалоацетат в організмі людини є редокс-системою із величиною редокс-потенціалу -0,102В:

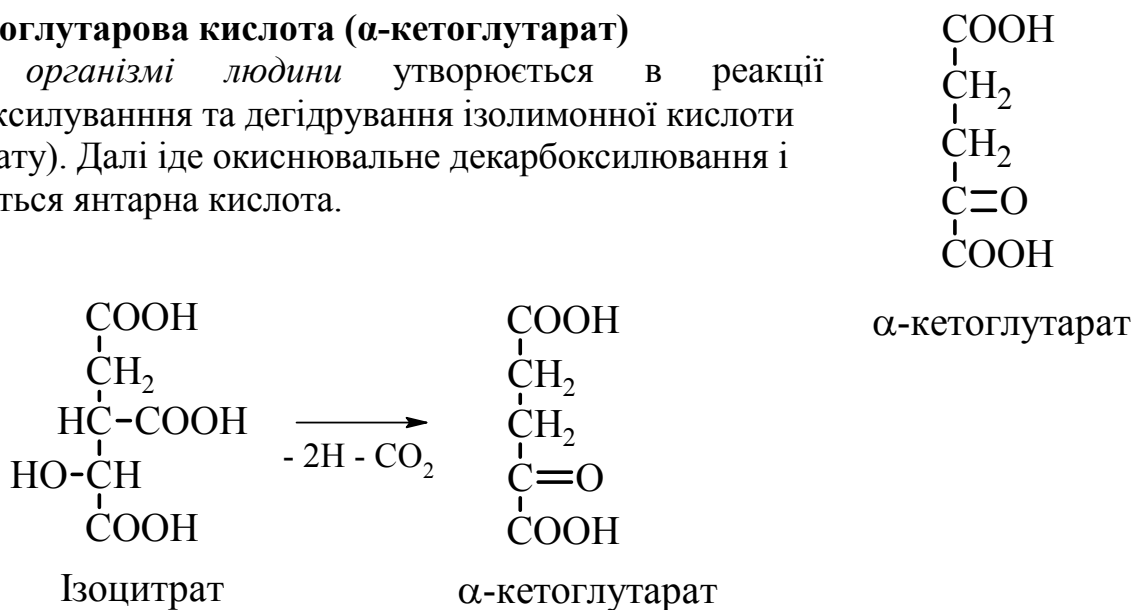


В циклі Кребса оксалоацетат перетворюється в лимонну кислоту за допомогою ацетил-коензиму А:

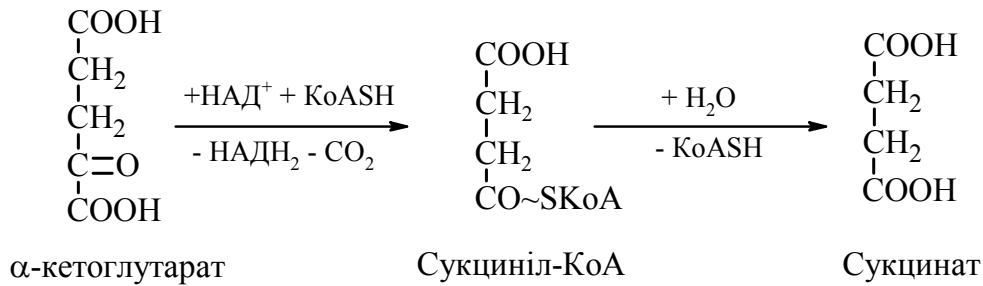


3) α -Кетоглутарова кислота (α -кетоглутарат)

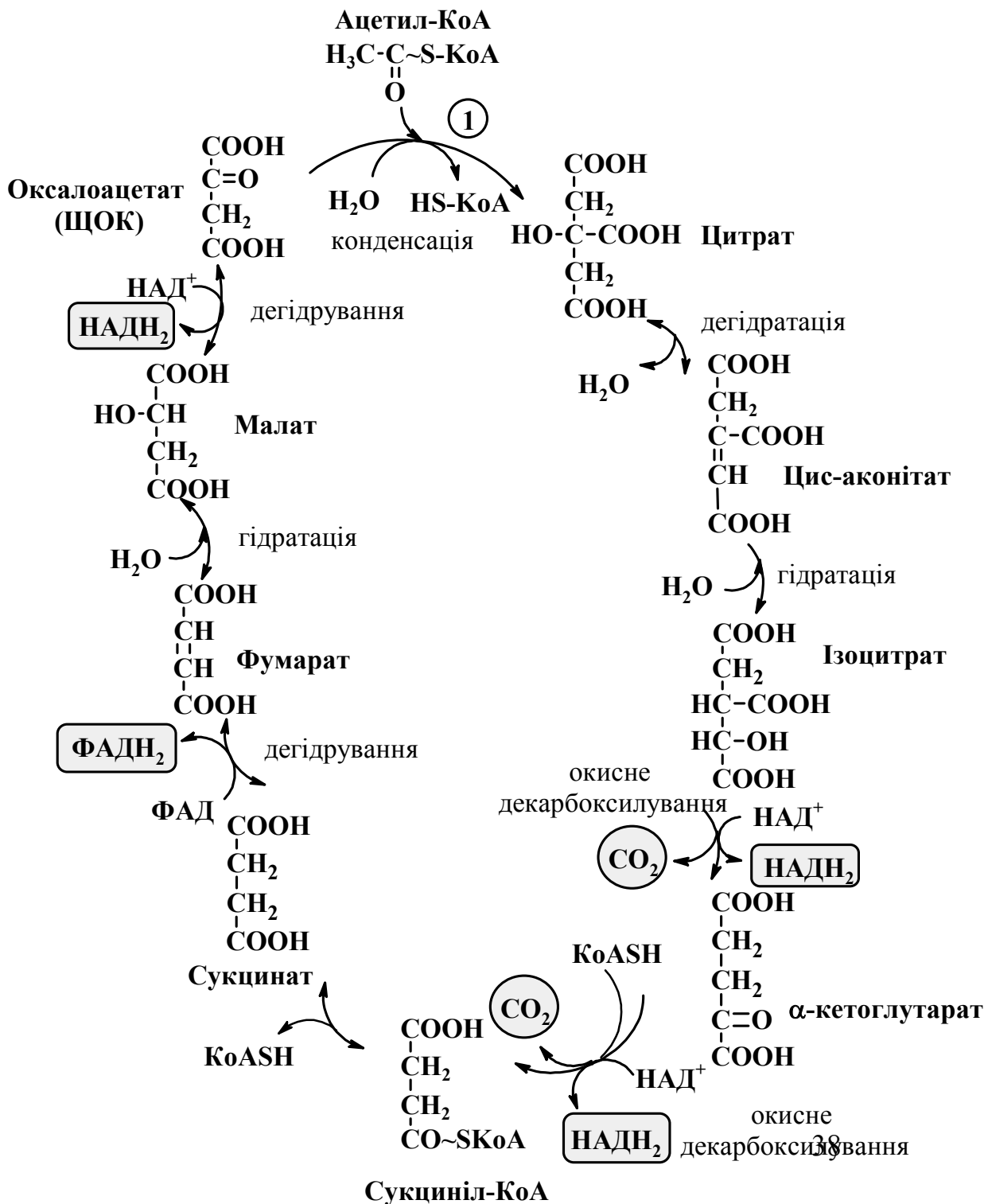
В організмі людини утворюється в реакції декарбоксилування та дегідрування ізолимонної кислоти (ізоцитрату). Далі іде окиснювальне декарбоксилування і утворюється янтарна кислота.



α -Кетоглутарова кислота проявляє хімічні властивості по функціональних групах. Її солі називаються α -кетоглутарати. В організмі людини відбувається таке перетворення:

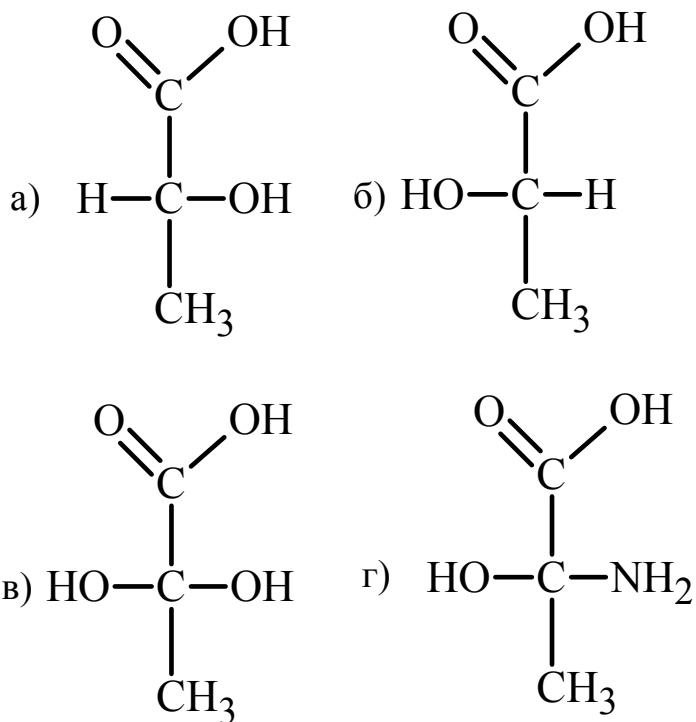


Всі вищеназвані кислоти та деякі інші входять в цикл трикарбонових кислот або *цикл Кребса* (Нобелівська премія).

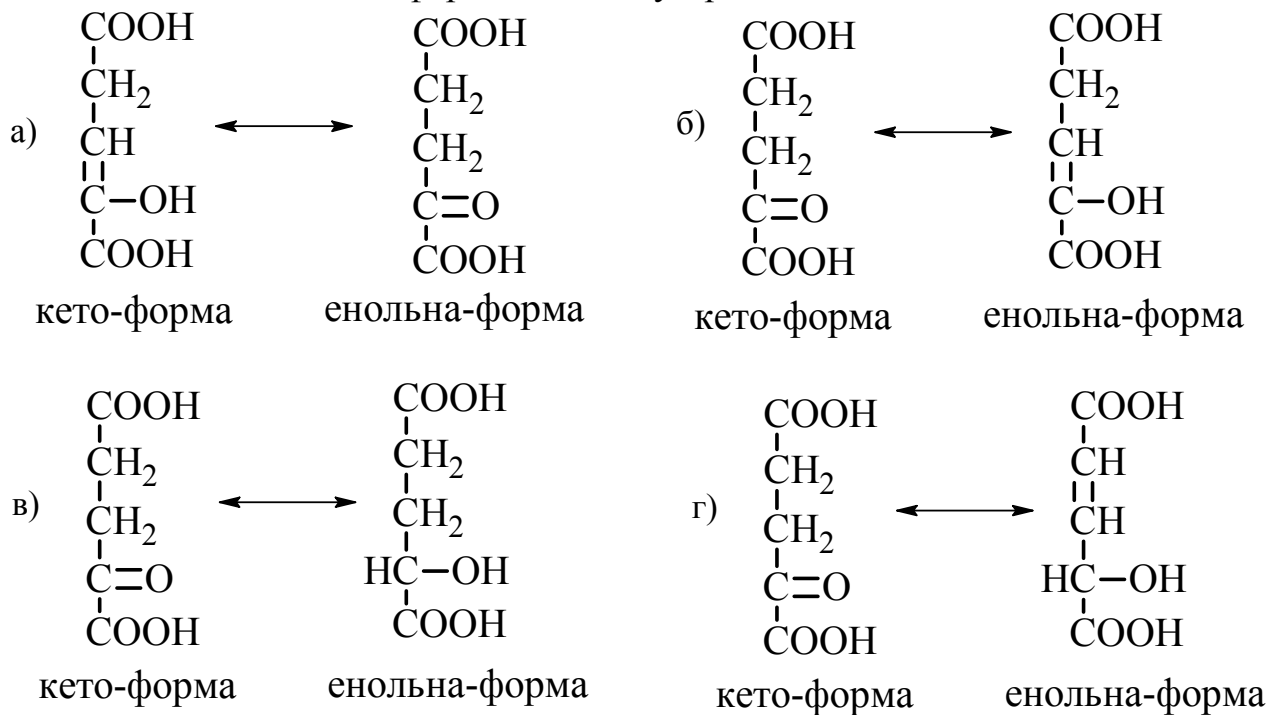


Контрольні питання:

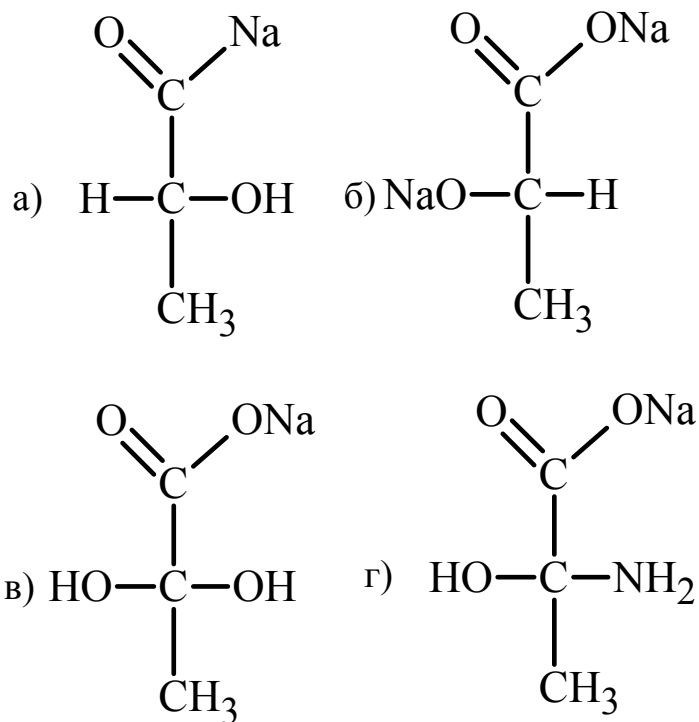
1. Що таке гетерофункціональні органічні сполуки?
2. Наведіть приклади аміноспиртів - біологічно активних сполук.
3. Що таке реакції алкілування?
4. Поясніть значення аміноспиртів для формування клітинної мембрани.
5. Що таке оксикислоти?
6. Які види ізомерії характерні для оксикислот?
7. Які похідні дають оксикислоти по карбоксигрупі?
8. Яка конфігурація молочної кислоти в організмі людини і чому?
9. Що таке оксокислоти?
10. Що таке кето-енольна таутомерія?
11. Якою якісною реакцією можна довести наявність енольної форми в оксокислотах?
12. Напишіть рівняння взаємодії молочної кислоти з натрієм та натрій гідроксидом.
13. Напишіть рівняння утворення естеру та етеру яблучної кислоти.
14. Що таке тартрати та гідротартрати?
15. Якою реакцією можна довести багатоатомність винної кислоти?
16. Напишіть рівняння утворення естеру та етеру коламіну.
17. Як здійснюється метилювання в організмі людини.
18. За допомогою якої реакції в організмі людини утворюється адреналін із норадреналіну?
19. Що таке кетоніві тіла? Наведіть приклади.
20. Напишіть рівняння утворення оксалоацетату.
21. Вкажіть формулу L-молочної кислоти:



22. Вкажіть кето-енольні форми α -кетоглутарової кислоти:

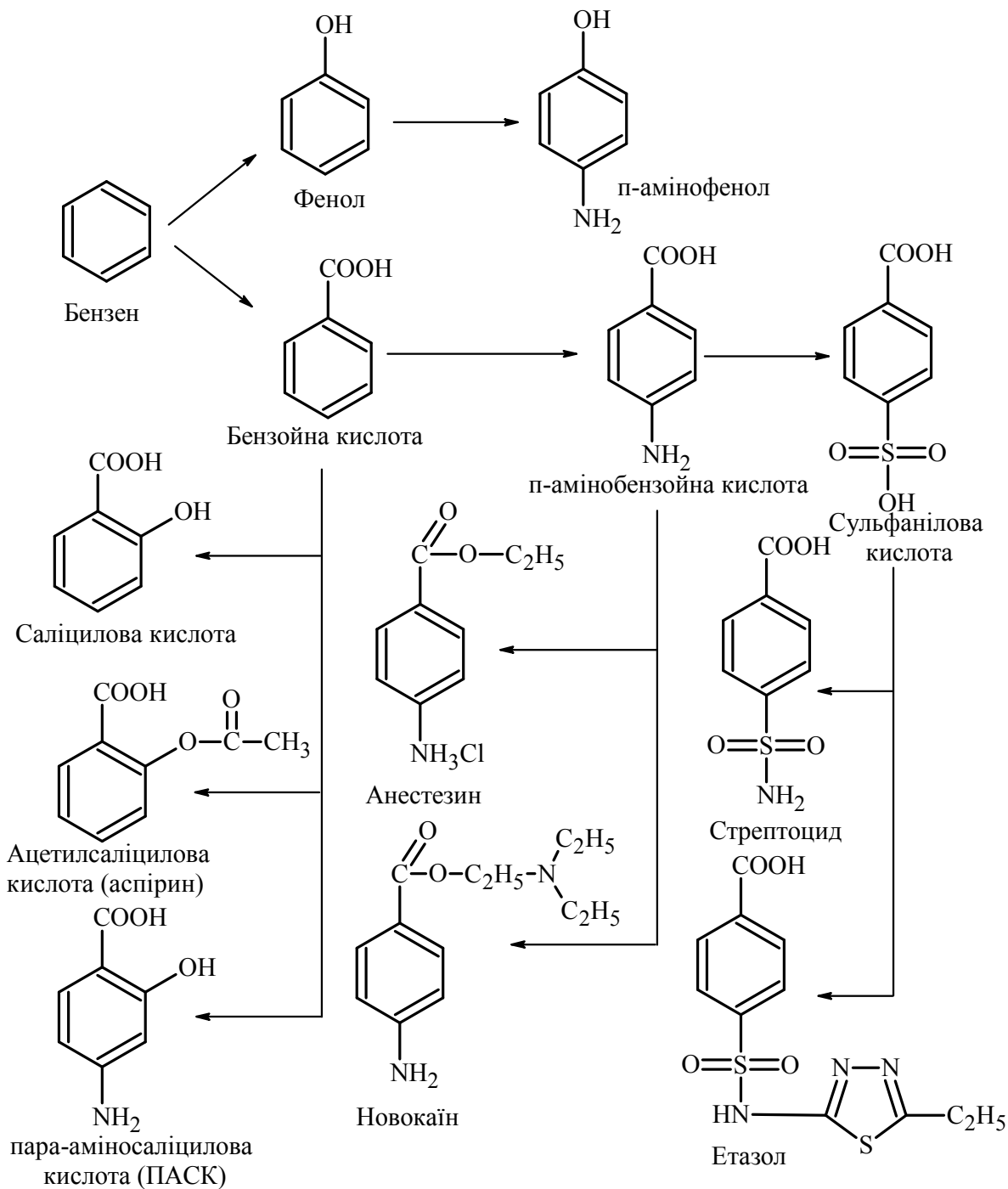


23. Продуктом взаємодії молочної кислоти з натрієм є:



Глава 3. ГЕТЕРОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОХІДНІ БЕНЗЕНОВОГО РЯДУ

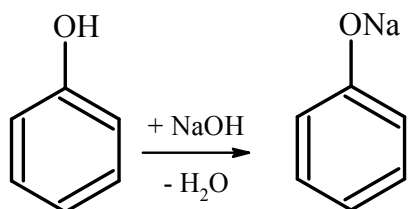
Останнім часом з'являється багато нових лікарських засобів. Але своєї актуальності не втрачають раніше відомі препарати, структурну основу яких становить бензенове ядро. Вихідними речовинами для синтезу лікарських засобів слугують гетерофункціональні похідні бензену – аміно-, окси-, карбокси- похідні.



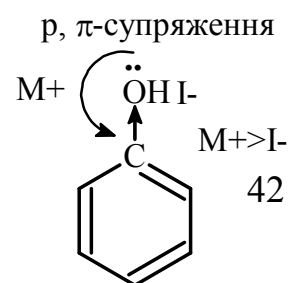
Фенол та його похідні

Феноли це оксипохідні бензену, в якому один або більше атомів гідрогену заміщені оксигрупою. Якщо в ядрі заміщується тільки один атом гідрогену на гідроксигрупу, то утворюється одноатомний фенол. Якщо заміщується два або три атоми гідрогену, то утворюються дво- та триатомні феноли.

1. Фенол (одноатомне оксипохідне бензену) одержують в основному із кам'яновугільної смоли, а також є хімічні способи його одержання.



Фенол проявляє доволі сильні кислотні властивості

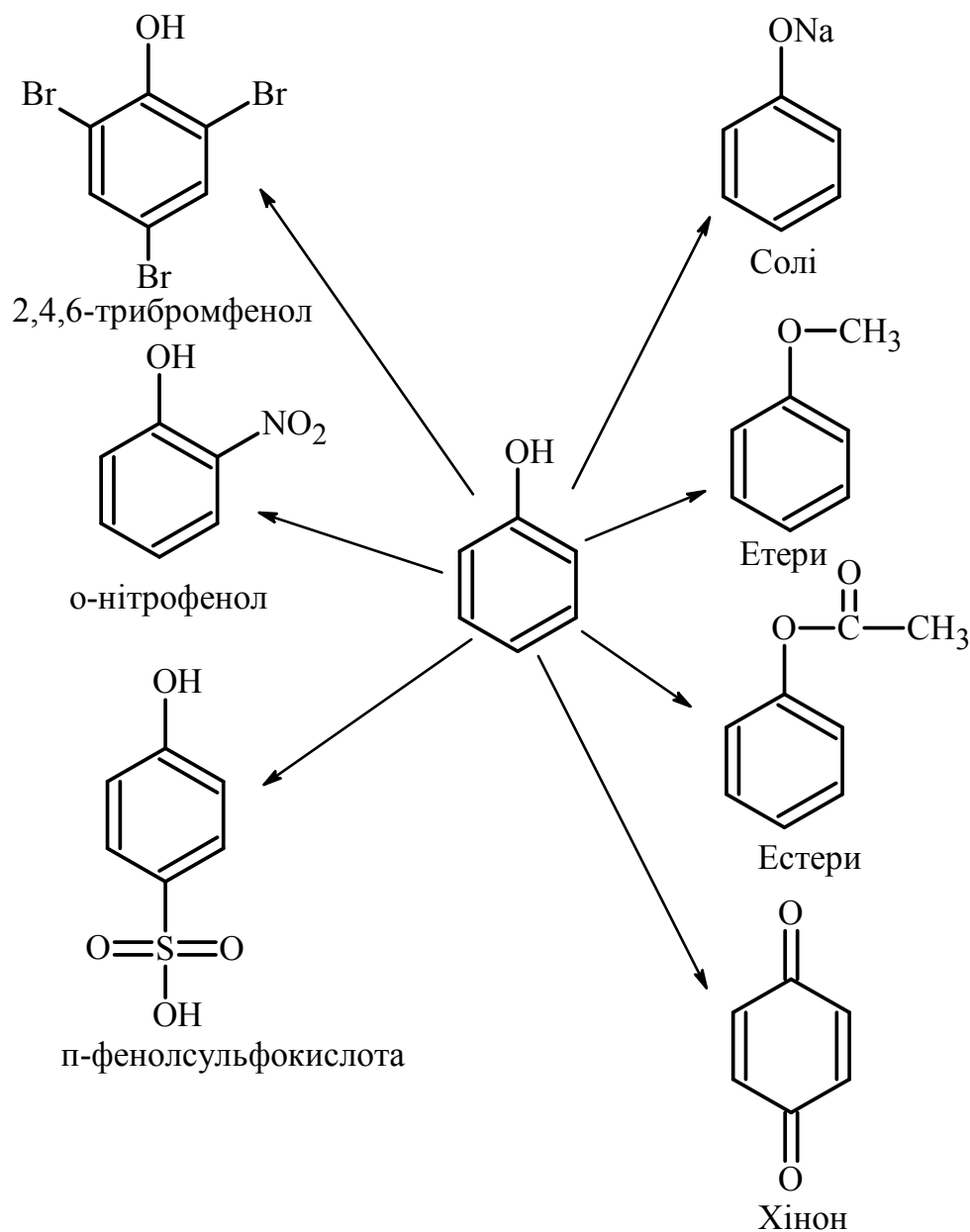


завдяки р,π-супряженню та позитивному мезомерному ефекту. Взаємодіючи з металами, оксидами, лугами дає солі *феноляти*.

Фенол проявляє властивості по оксигрупі та бензеновому ядру.

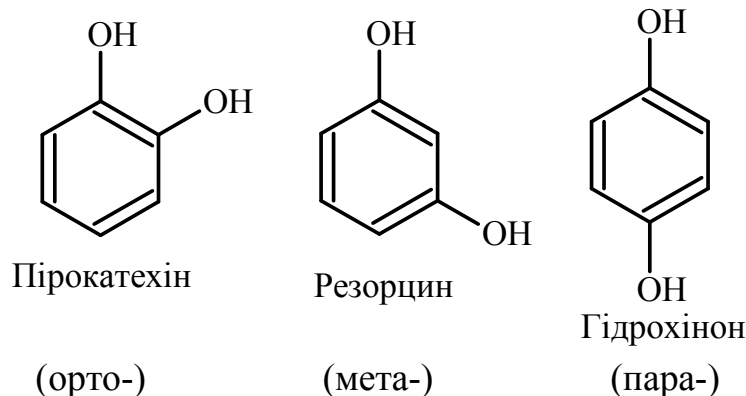
По бензеновому ядру

По окси-групі

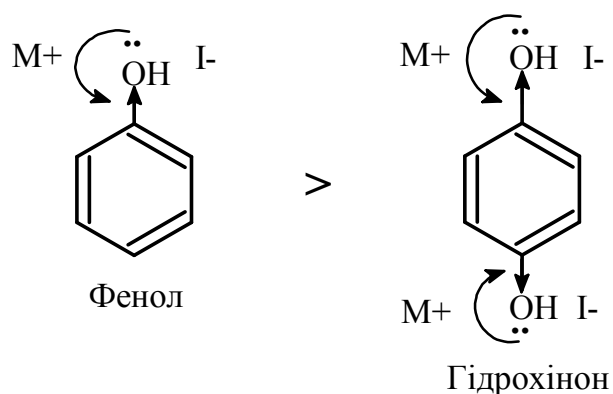


Із FeCl_3 фенол дає *фіолетове* забарвлення. Ця реакція характерна також для сполук жирного ряду з енольним фрагментом (див. кетокислоти). Завдяки своїм кислотним властивостям фенол використовується як *антисептик* – викликає зсідання білків. Він називається ще *карболовою кислотою*.

2. *Двоатомні феноли* – орто-, мета-, парадіоксифеноли:



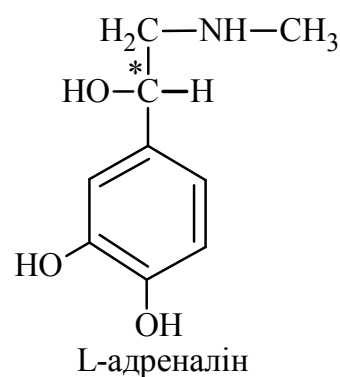
Двоатомні феноли проявляють кислотні властивості, але слабкіші за фенол, внаслідок взаємного впливу оксигруп.



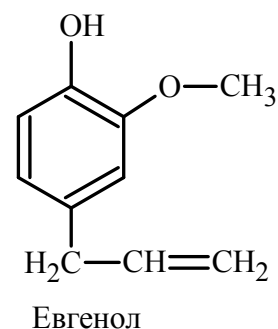
Із FeCl₃ дають різне забарвлення:

пірокатехін – зелене
резорцин – фіолетове
гідрохінон – жовте

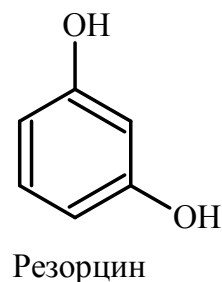
а) *Пірокатехін* або орто-діоксибензен міститься у дубильних сполуках та смолах. Він дуже легко окиснюється і може відновлювати аргентум із його амоніачного розчину. Дає нерозчинну сіль із плюмбумом, чим відрізняється від інших двоатомних фенолів. Із лікарських засобів важливим є *адреналін* – гормон наднирників, який проявляє здатність звужувати кровоносні судини.



Евгенол – міститься у гвоздичній ефірній олії. В стоматології використовується цинкооксидноевгенольна паста для одержання відтисків щелеп для протезування.

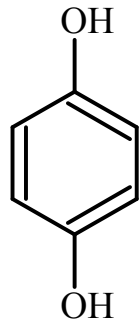


б) *Резорцин* – або мета-діоксибензен. Резорцин відновлює аргентум під час нагрівання. Внаслідок слабкіших кислотних властивостей ніж у інших двоатомних фенолів використовується в медицині як *антисептичний* засіб у вигляді мазі, зокрема в стоматології.



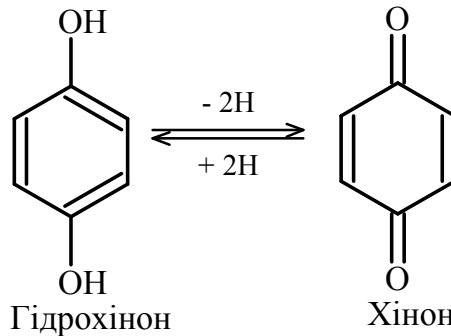
в) *Гідрохінон* - або пара-діоксифенол в природі зустрічається в

деяких рослинах.



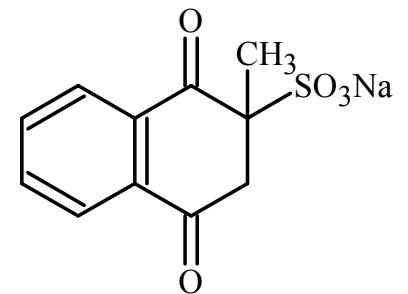
Гідрохінон

Гідрохінон дуже легко окиснюється в хінон:



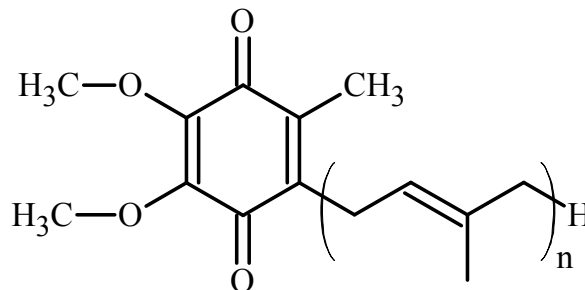
Еквімолярна суміш хінону та гідрохінону – *хінгідрон* – це редокс система, яка має сталу величину редокс-потенціалу ($e_{\text{red}} = +0,699 \text{ В}$), і використовується в потенціометричному аналізі як стандартний електрод.

Ядро хінону входить до складу *вітаміну К*, *вікасолу* (синтезований українським вченим О.В. Палладінім), який протидіє зсіданню крові (антигеморагічний фактор).



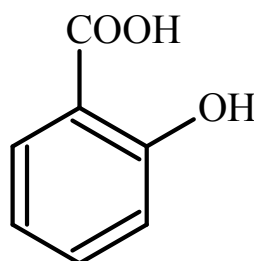
Вікасол

В організмі людини ядро хінону є складовою частиною *убіхінону* або *коферменту Q*, який бере участь в окисно-відновних процесах шляхом переносу протонів та електронів.



Убіхінон

3) Саліцилова фенолокислот:



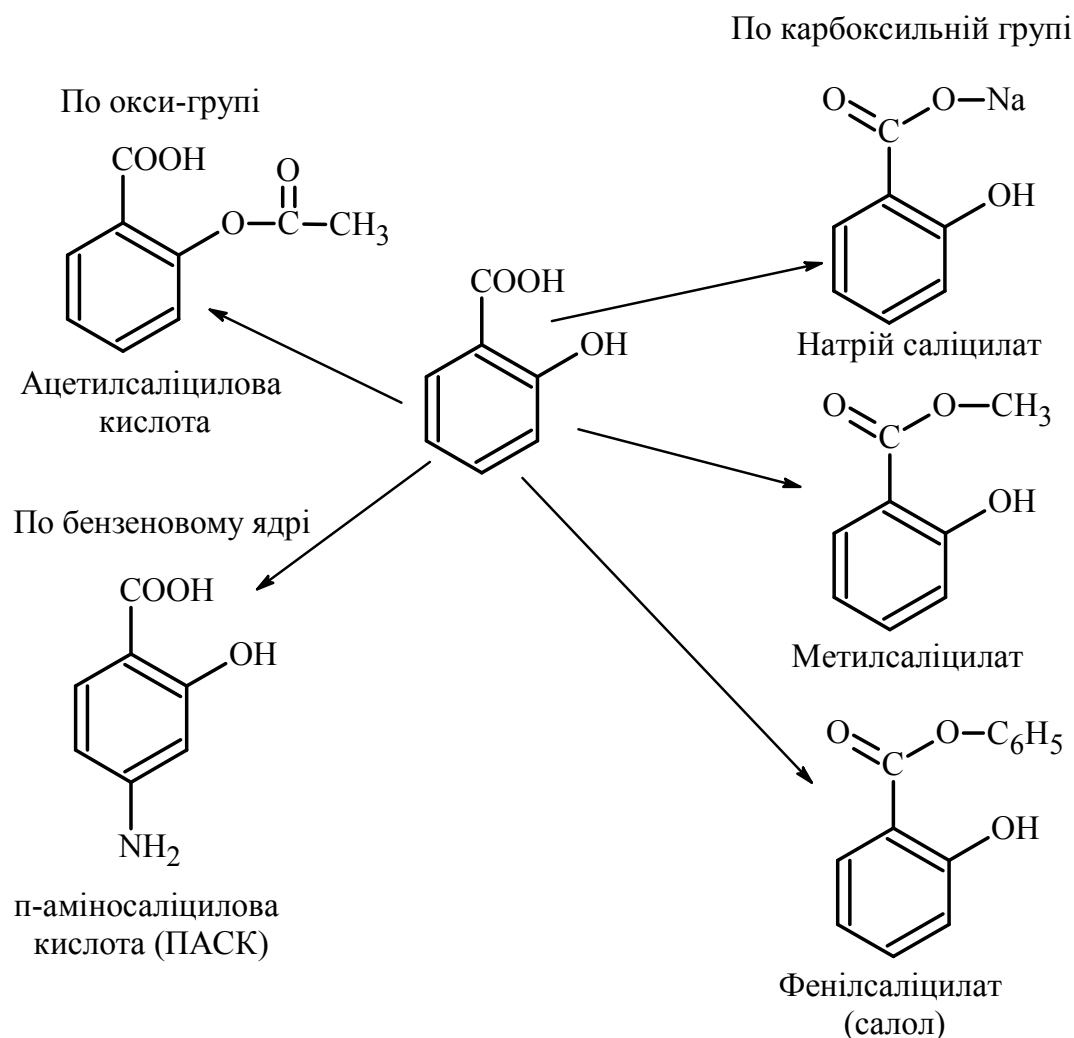
Саліцилова кислота

кислота належить до

Хімічні властивості проявляє по двох функціональних групах та бензеновому ядрі:

- ✓ по карбоксигрупі дає солі, естери, галогенангідриди, амід;
- ✓ по оксигрупі – солі, естери, етери, із FeCl_3 дає фіолетове забарвлення;
- ✓ по бензеновому ядрі може галогенуватися, нітруватися, сульфуватися.

Із похідних саліцилової кислоти багато використовуються як лікарські засоби.



Саліцилова кислота як лікарський засіб проявляє *жарознижуючу, антиревматичну та антисептичну* дію. Внаслідок сильних кислотних властивостей і по карбокси- і по оксигрупі проявляє подразнюючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, тому використовується як зовнішній препарат.

Похідні саліцилової кислоти по карбоксигрупі (крім салолу) також використовуються як лікарські засоби і проявляють *аналгетичну, жарознижуючу та протизапальну дію*. Їх токсична дія слабша, тому що карбоксигрупа зв'язана з іншими групами атомів.

Найважливішим похідним саліцилової кислоти є **ацетилсаліцилова кислота**. Вона проявляє *жарознижуючу, знеболюючу, протизапальну, аналгетичну дію, інгібує агрегацію тромбоцитів і зменшує ризик тромбозів*.

Ацетилсаліцилова кислота блокує фермент простагландинсинтетазу, тому що може зв'язуватись з її активними центрами, для яких є оптичним антиподом. (Простагландинсинтетаза – це фермент, який забезпечує синтез простагландинів – біологічно-активних похідних арахідонової кислоти, які регулюють процеси запалення, судинний тонус та агрегацію тромбоцитів). Ацетилсаліцилова кислота проявляє подразнюючу дію на слизову шлунка, внаслідок чого може провокувати виникнення виразки, тому її треба приймати тільки за рекомендацією лікаря та під його контролем.

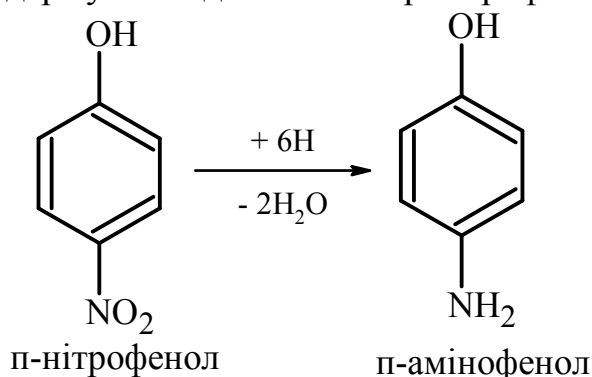
Як естер по фенольному гідроксилу вона може гідролізуватися, тоді звільняється фенольний гідроксил і кислотні властивості підсилюються. Це може відбуватись під час зберігання цього лікарського засобу за високої вологості повітря. Якість препарату можна перевірити за допомогою $FeCl_3$. Поява фіолетового забарвлення після додавання реактиву свідчить про проходження гідролізу ацетилсаліцилової кислоти та неякісність препарату.

Салол використовується як дезінфікуючий засіб під час кишкових захворювань (в шлунку він стійкий та не гідролізується).

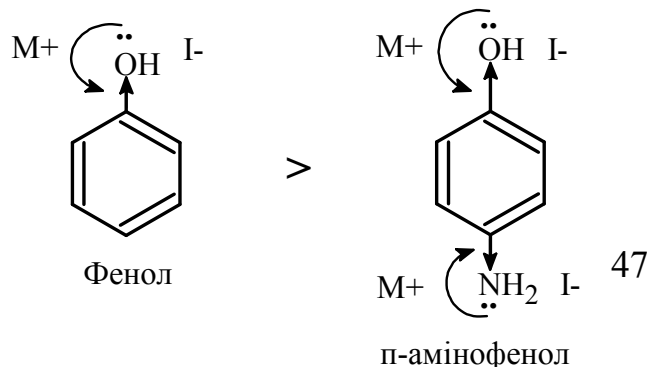
ПАСК використовується як протитуберкульозний засіб. Він виступає як антагоніст *p*-амінобензойної кислоти, яка потрібна для розвитку мікроорганізмів. Ізомери ПАСК не проявляють протитуберкульозної дії.

3.2. *p*-Амінофенол та його похідні

p-Амінофенол одержують відновленням *p*-нітрофенолу.

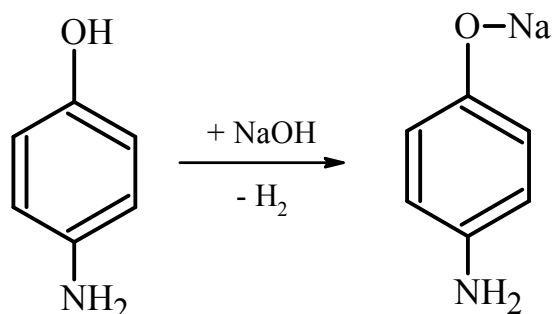


p-Амінофенол проявляє амфотерні властивості. Кислотні властивості оксигрупи слабші ніж у фенола завдяки впливу аміногрупи

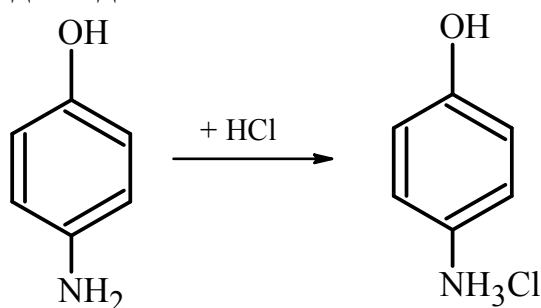


(неподільна електронна пара кисню менше зрушується до бензенового ядра, і протон важко відщеплюється).

По оксигрупі утворюються солі із металами та лугами.

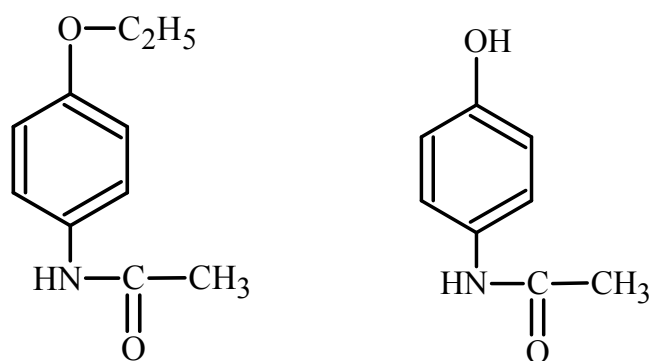


По аміногрупі основні властивості сильніші завдяки впливу окси-групи (позитивний мезомерний ефект аміно-групи слабший). Під час взаємодії з кислотами утворюються відповідні солі:



Також *p*-амінофенол легко окиснюється по окси- та аміногрупам і тому є дуже токсичним.

Із лікарських засобів відомим є *фенацетин* (продукт ацетилювання фенетидину - етилового естеру *p*-амінофенолу) – жарознижуючий засіб. Широко відомим препаратом є *N*-ацетильне похідне *p*-амінофенолу – *парацетамол*. Фенацетин та парацетамол виявляють меншу токсичність, тому що оксигрупа естерифікована етильною групою, а аміногрупа – ацетильована.

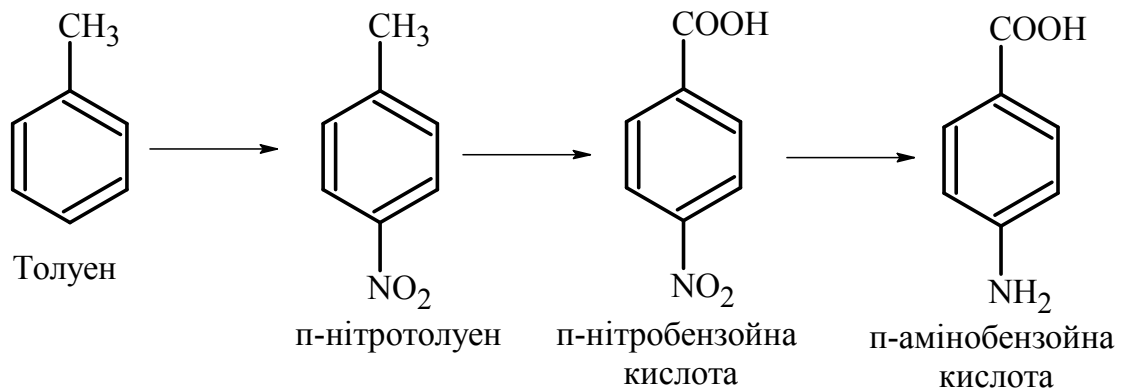


Фенацетин

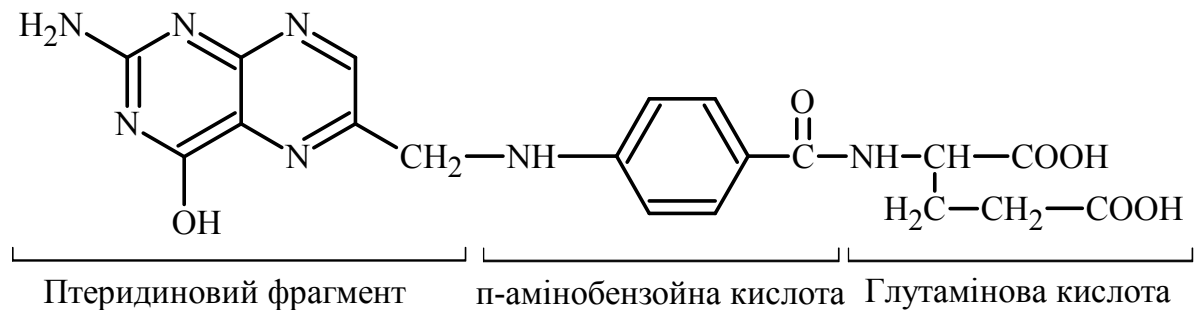
Парацетамол

3.3. *p*-Амінобензойна кислота та її похідні

p-Амінобензойну кислоту одержують із толуену:

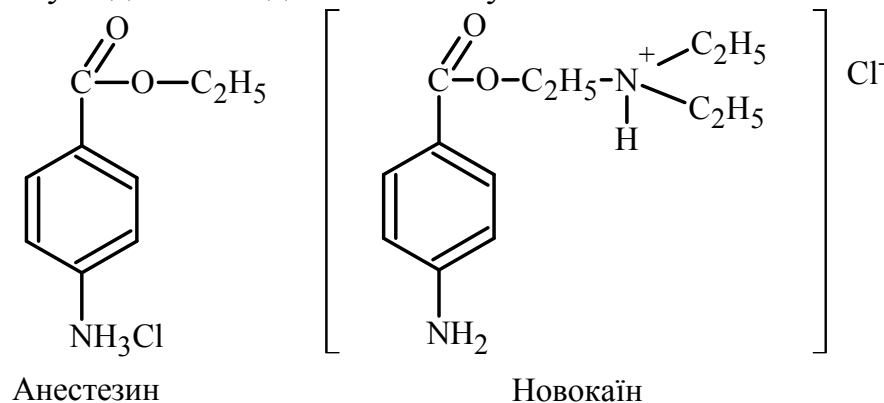


p-Амінобензойна кислота (ПАБК) входить до складу *фолієвої кислоти* (вітаміну B₉), яка бере участь у метаболізмі білків, синтезі нуклеїнових кислот. Вона також потрібна для розвитку мікроорганізмів, в тому числі патогенних. ПАБК надходить в організм із продуктами рослинного та тваринного походження.



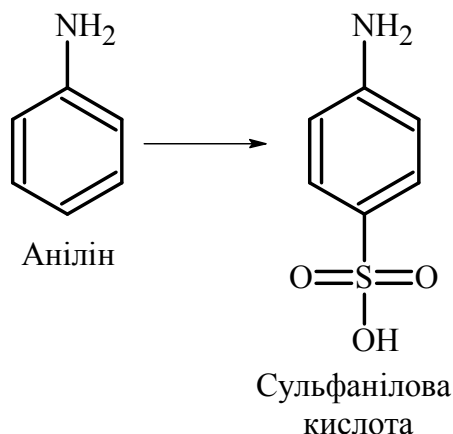
Фолієва кислота

ПАБК є вихідною сполукою для синтезу *анестезуючих засобів* – анестезину та новокаїну. Вони використовуються у вигляді солянокислих солей, що підвищує їх розчинність у воді та швидкість всмоктування.

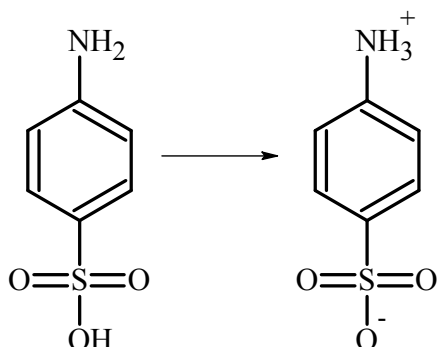


3.4. Сульфанілова кислота

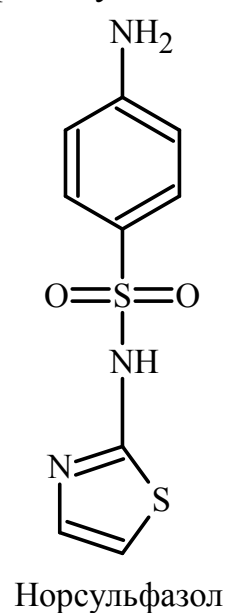
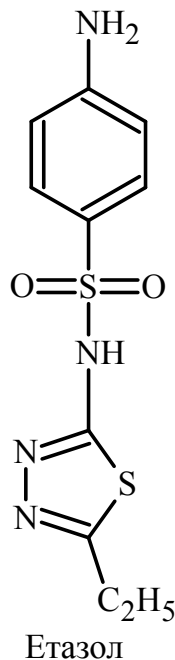
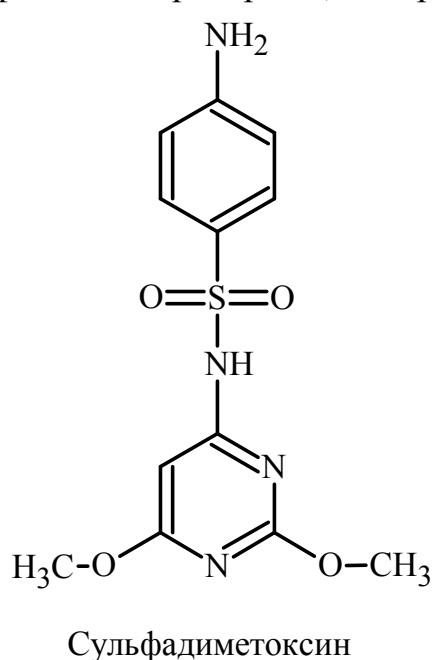
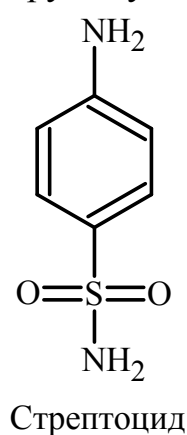
Сульфанілова кислота (п-амінобензенсульфо кислота) - це похідне аніліну:



Вона має дві функціональні групи із протилежними властивостями: сульфогрупа проявляє кислотні властивості, аміногрупа – оснóвні. В середині молекули вони взаємодіють між собою, утворюючи внутрішню сіль або біполярний іон:



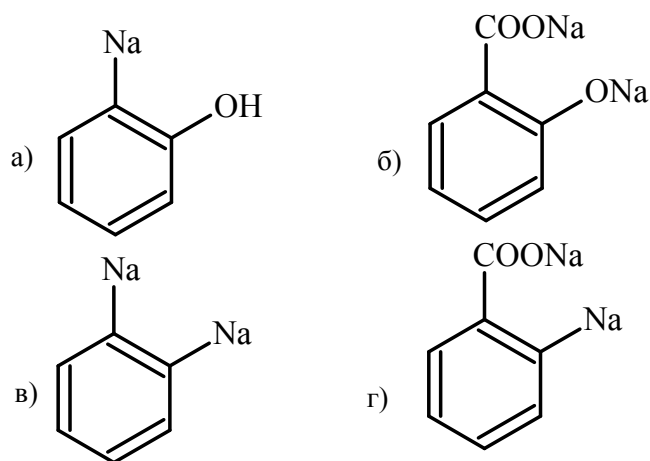
Сульфанілова кислота раніше використовувалася для одержання барвників, зокрема аміду її, який називається *стрептоцид*. Потім винайшли, що стрептоцид та його похідні проявляють *антибактеріальну дію*. На даний час існує група сульфамідних препаратів, які проявляють антибактеріальну дію:



В молекулах цих препаратів в сульфамідну групу вводяться гетероциклічні ядра, а залишаються вільними аміногрупа та бензенове ядро. Тільки в такому випадку проявляється максимальна антибактеріальна активність. Сульфамідні препарати діють як *антиметаболіти*, які на певних стадіях обміну речовин в мікроорганізмах замінюють метаболіт, тобто речовину, яка необхідна для розвитку мікроорганізму. Так, сульфамідні препарати є антагоністами *p-амінобензойної кислоти*, яка є складовою частиною *фолієвої кислоти*, необхідної для розвитку мікроорганізмів.

Контрольні питання:

1. Що таке феноли?
2. Поясніть кислотні властивості фенолу.
3. Якою якісною реакцією можна відкрити фенол у розчині?
4. Який із двохатомних фенолів використовується в стоматології і з якою метою?
5. Поясніть роль убіхінону в організмі людини.
6. Як визначають доброякісність ацетилсаліцилової кислоти?
7. Поясніть механізм утворення солянокислої солі новокаїну.
8. Що таке лікарські засоби-антиметаболіти? Наведіть приклади.
9. Напишіть рівняння реакції утворення естеру та етеру фенолу.
10. Покажіть рівняннями реакцій кислотно-основні властивості пара-амінофенолу.
11. Якою якісною реакцією можна відрізнити саліцилову та ацетилсаліцилову кислоту?
12. Напишіть рівняння реакцій взаємодії саліцилової кислоти з натрієм та натрій гідроксидом.
13. Продуктом взаємодії саліцилової кислоти з натрієм є:



14. За рахунок якого зв'язку відбувається руйнування ацетилсаліцилової кислоти:

- | | |
|-------------------|-----------------|
| а) пептидного | б) глікозидного |
| в) складнофірного | г) ангідридного |
15. Фенол із FeCl_3 дає забарвлення:

а) синє; б червоне; в) фіолетове; г) зелене.

Розділ 2. Гетероциклічні органічні сполуки

Глава 4. ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ

Гетероциклічними називаються сполуки, які містять в своїх молекулах цикли, до складу яких крім атомів карбону входять атоми інших елементів (гетероатоми).

Велика кількість гетероциклічних сполук зустрічається в природі, а також синтезуються як барвники та лікарські засоби. Багато із них виконують важливі фізіологічні функції в організмах рослин та тварин.

Гетероцикли класифікуються за різними ознаками:

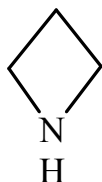
❖ за розміром циклу

тричленні



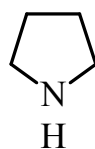
етиленімін

чотиричленні



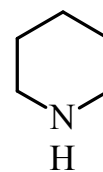
азетидин

п'ятичленні



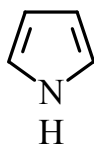
піролідин

шестичленні

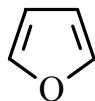


піперидин

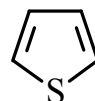
❖ за природою гетероатомів



пірол

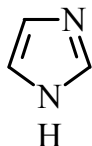


фуран



тіофен

❖ за кількістю гетероатомів в циклі.



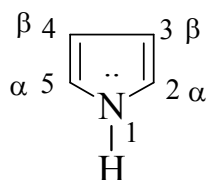
імідазол

Серед численних гетероциклів з одним або двома гетероатомами найбільше значення мають ароматичні гетероцикли із атомами нітрогену, кисню та сульфуру.

4.1. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

До цієї групи належать пірол, фуран та тіофен

I. **Пірол** - п'ятичленний гетероцикл із атомом нітрогену.



Його отримують із кам'яновугільної смоли та із знежирених кісток, а також синтетично, наприклад із янтарної кислоти. Це безбарвна рідина, розчиняється у спирті та етері, на повітрі окиснюється.

Хімічні властивості піролу

1) Пірол - це ароматична сполука, яка має всі три ознаки ароматичності:

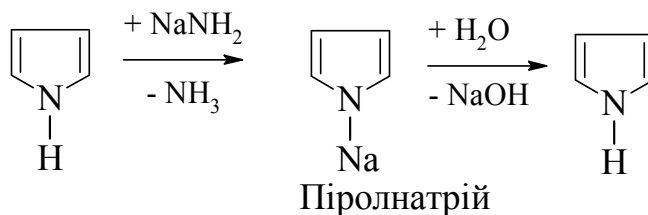
- а) плоский скелет молекули внаслідок sp^2 -гібридизації атомів С та N;
- б) безперервний ланцюг супряження завдяки p, π -супряженню:

атом нітрогену, який віддає неподільну електронну пару на супряження називається пірольним;

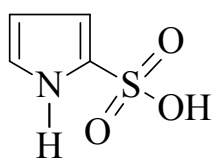
в) підтверджується правило Хюккеля: в супряженні бере участь 6 електронів (4 електрони дають атоми С і пару електронів дає N), тому $6=4n+2$, де $n=1$, тобто ціле число.

2) Не проявляє оснóвних властивостей, так як неподільна електронна пара нітрогену вступає в ароматичний секстет;

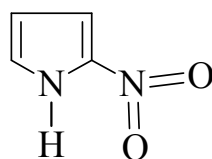
3) Проявляє кислотні властивості під час взаємодії із натрієм, калієм, натрій амідом. Продукти цієї реакції легко розкладаються водою.



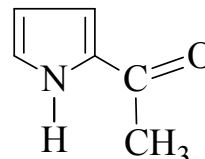
4) Вступає в реакцію електрофільного заміщення частіше в α - положення з утворенням нітро-, сульфо- та ацилпохідних:



2-сульфопірол

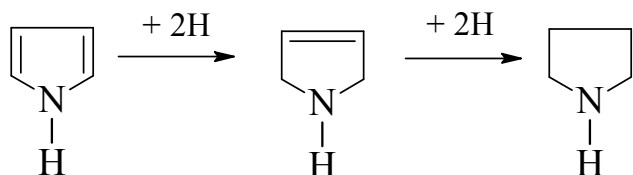


2-нітропірол



2-ацетилпірол

5) Відновлюється по стадіях:

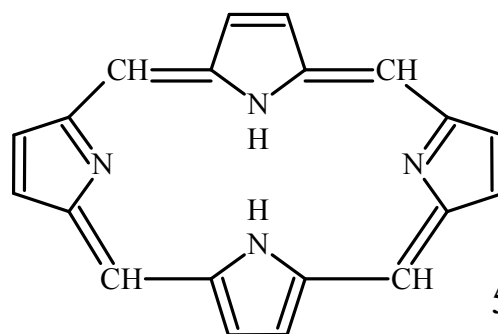


пірол

піролін

піролідин

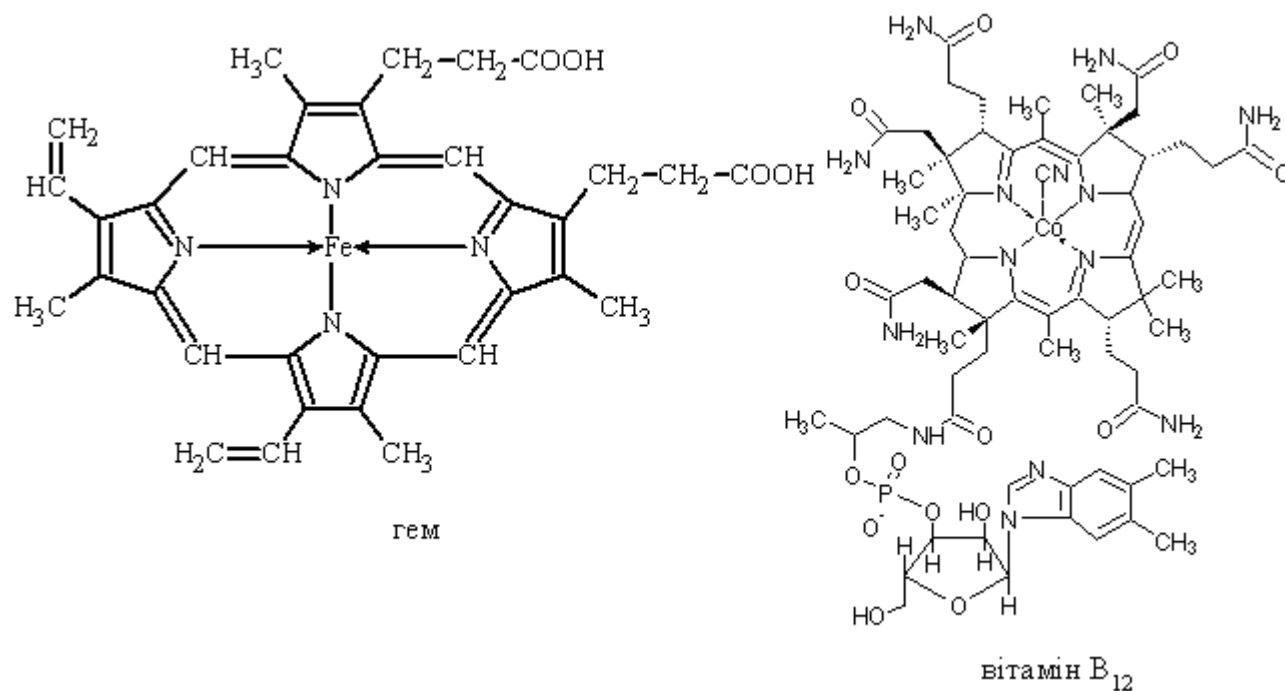
Біологічне значення піролу та його похідних



Порфін

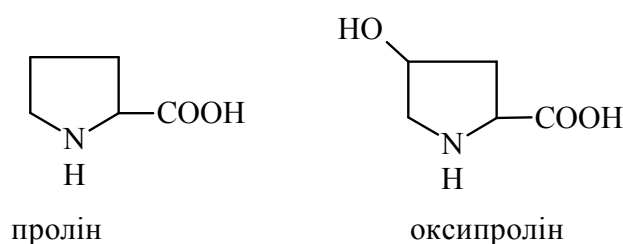
а) Ядро піролу та продукти його відновлення містяться в таких важливих біологічно активних сполуках як *хлорофіл*, *гемоглобін*, *вітамін B₁₂*, де вони утворюють тетрапірольне ядро *порфін*. Для ядра порфіну також характерна ароматичність. Довгий ланцюг супряження складається із 26 електронів, що обумовлює високу енергію делокалізації та термодинамічну стійкість, що важливо для виконання функцій похідних порфіну в живих організмах.

В молекулі хлорофілу в центрі порфінового ядра міститься магній, який зв'язаний із атомами нітрогену іонними та донорно-акцепторними зв'язками, в молекулі гему – Fe⁺², в молекулі вітаміну B₁₂ (ціанкобаламіну) – Co⁺².



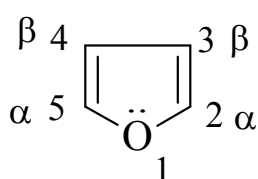
б) Пірольні ядра входять до складу жовчних пігментів, які утворюються в організмі людини в результаті розкладу гемоглобіну, наприклад *білірубін*.

в) Повністю гідрований пірол - піролідин - є основою амінокислоти *пролін* (одна з 20-ти амінокислот, що входять до складу білків) та її похідної *оксипролін*



г) Піролідин входить до складу алкалоїдів - *кокаїн*, *атропін*, *нікотин*.

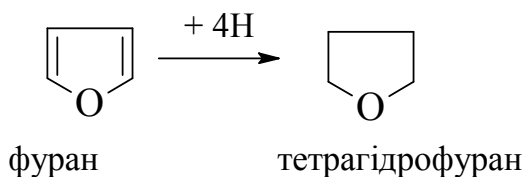
II. Фуран - п'ятичленний гетероцикл із атомом оксигену



Фуран отримують із продукту окиснення галактози. Це безбарвна рідина із запахом хлороформу.

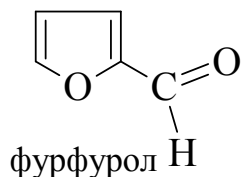
Хімічні властивості фурану

- 1) Фуран - це ароматична сполука, яка має всі три ознаки ароматичності. В супряженні бере участь 6 електронів, тобто кисень віддає на р,π-супряження неподільну пару електронів: $4n+2=6$, де $n=1$.
- 2) Як і пірол вступає в реакцію електрофільного заміщення частіше в α-положенні, тобто нітрується, сульфується, ацилюється (див. пірол).
- 3) Відновлюється воднем в присутності нікелевого каталізатора:



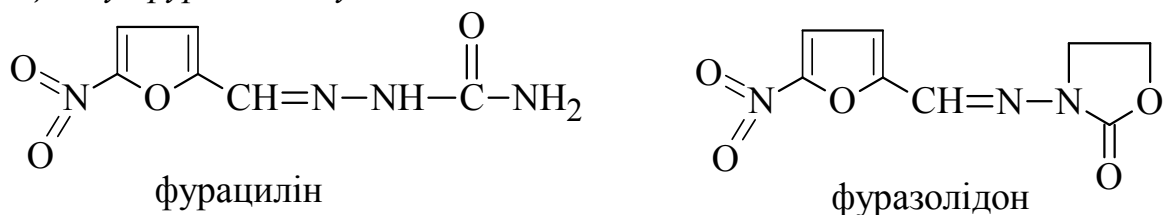
За хімічною будовою являє собою циклічний простий етер. Використовується в органічному синтезі як розчинник, а також для одержання нейлону.

- 4) Із похідних фурану найважливішим є *фурфурол*.

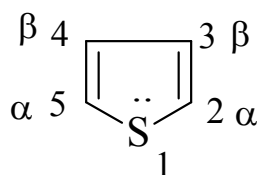


Його одержують із проміжних продуктів гідролізу деревини. Це рідина із приємним запахом свіжовипеченого житнього хліба.

- 5) В результаті нітрування фурфуролу утворюється 5-нітрофурфурол, який є вихідною речовиною для синтезу ефективних бактерицидних препаратів – *фурациліну*, *фуразолідону*.



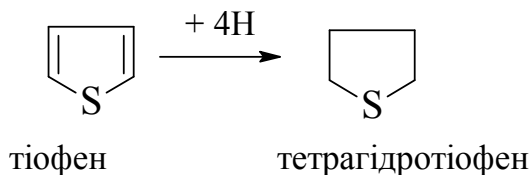
III. Тіофен -- п`ятичленний гетероцикл із атомом сульфуру:



Тіофен одержують із кам'яновугільної смоли. Це безбарвна рідина із запахом бензену.

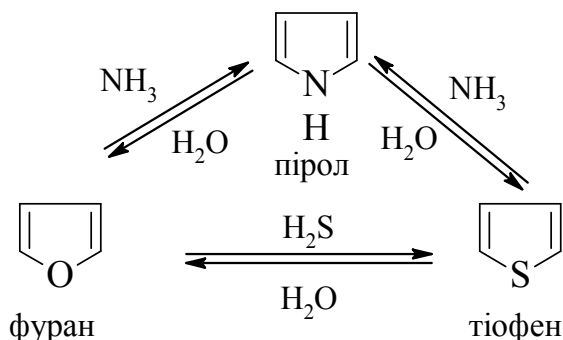
Хімічні властивості тіофену

- 1) Тіофен - це ароматична сполука, яка має всі три ознаки ароматичності. В супряженні бере участь 6 електронів, тобто сульфур віддає на р,π-супряження неподільну пару електронів.
- 2) Активніше за пірол та фуран вступає в реакцію електрофільного заміщення частіше в α- положення, тобто нітрується, сульфується, ацилюється.
- 3) Відновлюється воднем в присутності нікелевого каталізатора:



- 4) Похідними тетрагідротіофену є *біотин* (вітамін H), нестача якого в продуктах харчування призводить до порушення білкового та жирового обміну.
- 5) Тіофен та його похідні входять до складу *іхтіолової мазі*, яка проявляє протизапальну, антисептичну та знеболюючу дію.

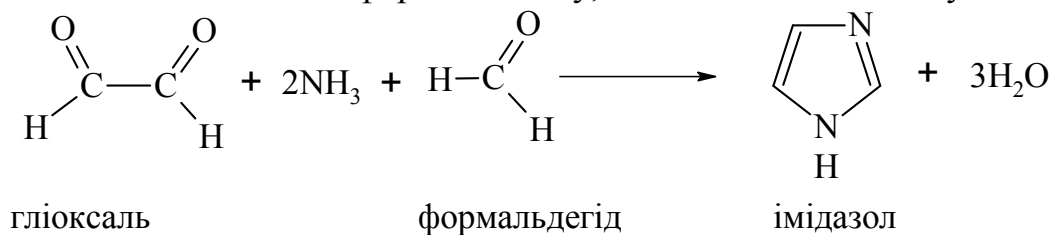
П'ятичленні гетероцикли із одним гетероатомом можуть перетворюватися один в одного за певних умов.



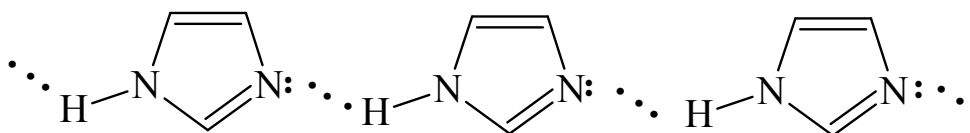
4.2. П'ятичленні гетероцикли із двома та більше гетероатомами

Серед п'ятичленних гетероатомів із двома гетероатомами найважливіші *азоли*, тобто ті, що містять хоча б один атом нітрогену: *імідазол*, *піразол*, *оксазол*, *тіазол*.

I. Імідазол – п'ятичленний гетероцикл із двома атомами нітрогену. Імідазол одержують під час взаємодії формальдегіду, гліоксалу та амоніаку:

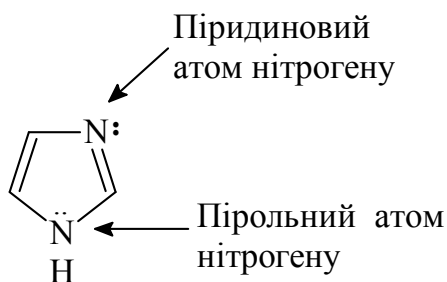


Це безбарвна кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, етанолі та етері. В неполярних розчинниках утворює міжмолекулярні водневі зв'язки:



Хімічні властивості

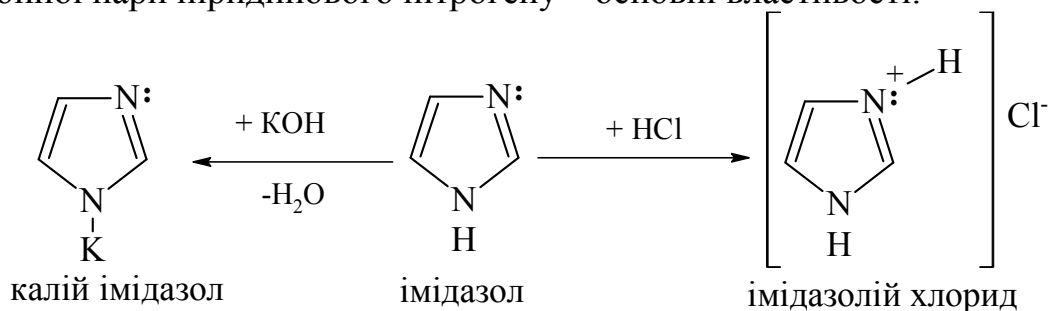
1) Імідазол - це ароматична сполука, яка має в своєму складі пірольний атом нітрогену та піридиновий атом нітрогену в β -положенні:



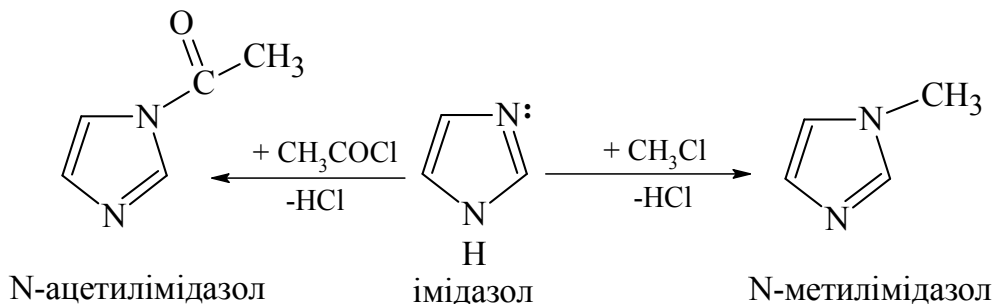
імідазол

Пірольний атом нітрогену вступає в р,л-супряження та віддає в ароматичний секстет свою неподільну пару електронів. В супряженні бере участь всього 6 електронів: $4n+2=6$, де $n=1$.

2) Імідазол проявляє амфотерні властивості: завдяки пірольному атому нітрогену проявляє слабкі кислотні властивості, а за рахунок неподільної електронної пари піридинового нітрогену – основні властивості.

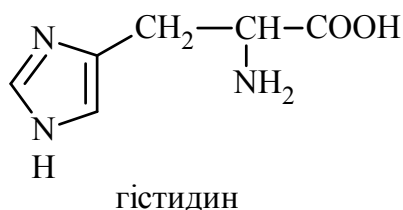


3) По піридиновому нітрогену відбуваються електрофільні реакції: алкілювання та ацилювання:

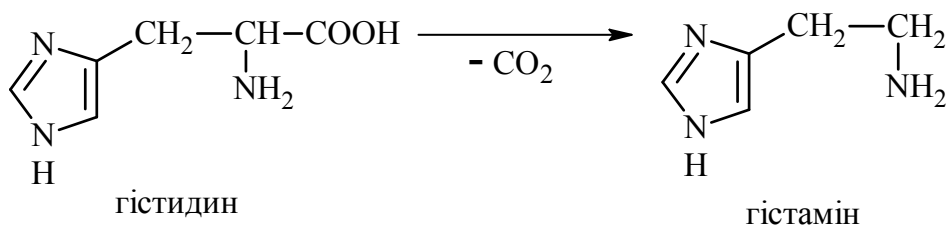


Біологічне значення імідазолу та його похідних

а) *гістидин* - α -амінокислота, що входить до складу білків.



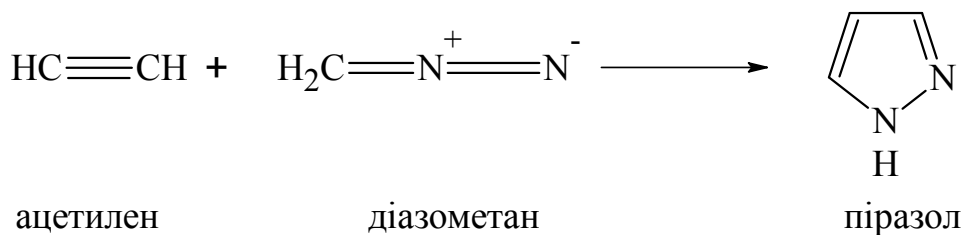
б) *гістамін* – біогенний амін, який утворюється в результаті декарбоксілювання гістидину.



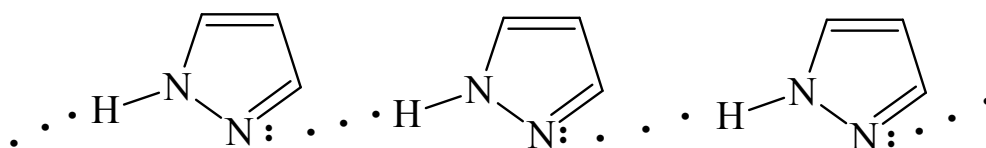
Вільний гістамін з'являється в крові під час опіків, відмороженнях, алергіях і викликає спазм гладкої мускулатури, розширює капіляри тощо.

в) входить до складу деяких алкалоїдів, наприклад *пілокарпіну*.

II. Піразол – п'ятичленний гетероцикл із двома атомами нітрогену. Одним із методів синтезу піразолу є взаємодія етину із діазометаном:



Це безбарвна кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, етанолі та етері. В неполярних розчинниках утворює міжмолекулярні водневі зв'язки.



Хімічні властивості

1) Піразол - це ароматична сполука, яка має в своєму складі пірольний атом нітрогену та піридиновий атом нітрогену в α -положенні.

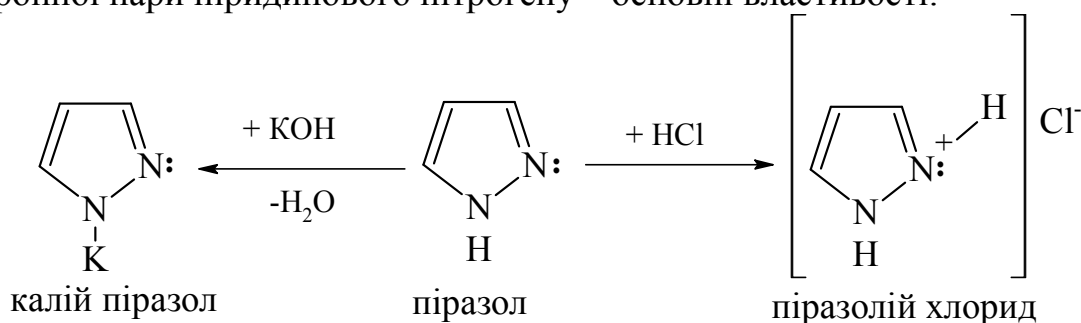
Піридиновий
атом нітрогену



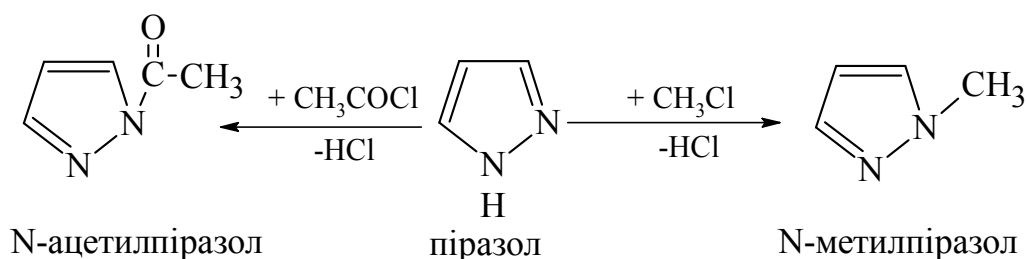
імідазол

Пірольний атом нітрогену вступає в р,л-супряження та віддає в ароматичний секстет свою неподільну пару електронів: $4n+2=6$, де $n=1$.

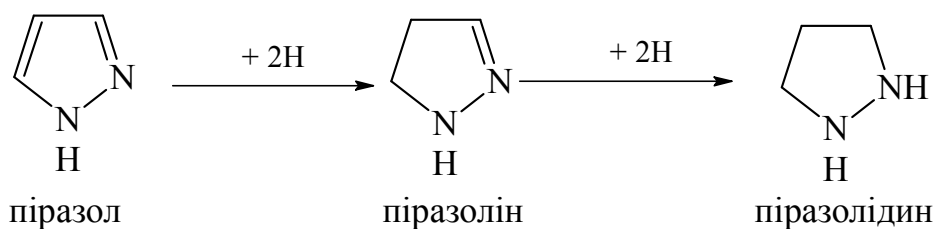
2) Піразол проявляє амфотерні властивості: завдяки атому гідрогену пірольного атома нітрогену проявляє слабкі кислотні властивості, а за рахунок неподільної електронної пари піридинового нітрогену – основні властивості:



3) По піридиновому нітрогену відбуваються електрофільні реакції: алкілювання та ацилювання:

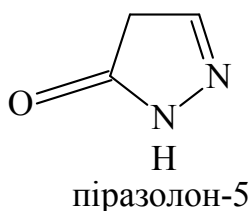


4) Реакції відновлення проходять поступово:

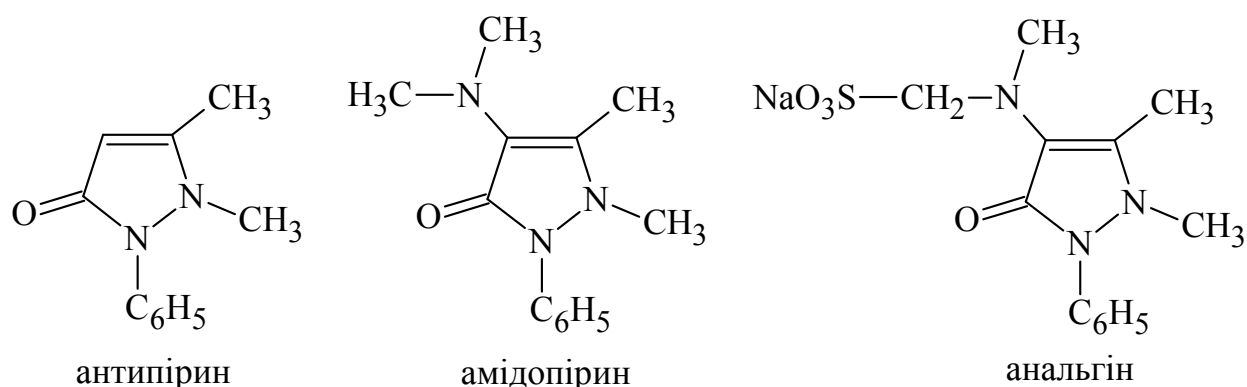


Біологічне значення піразолу та його похідних:

Похідні піразолу в природі не виявлені, але синтетично отримано багато лікарських засобів на основі *піразолону-5*.



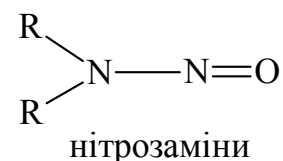
До цих препаратів належать антипірін, амідопірін, анальгін. Вони використовуються як знеболюючі та жарознижуючі засоби.



Вказані препарати дають кольорові реакції з FeCl_3 :

- ✓ антипірін – червоне забарвлення;
- ✓ амідопірін – фіолетове забарвлення;
- ✓ анальгін дає забарвлення, яке поступово змінюється протягом 5 хвилин: синій → чорний → червоний → жовтий.

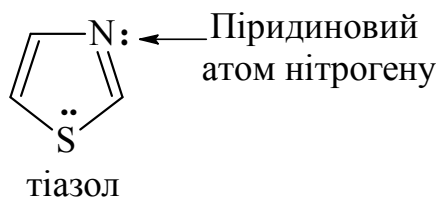
Амідопірін є сильним відновником і має високу реакційну здатність (як лікарський засіб зараз не використовується). Всі препарати цього ряду можуть утворювати *нітрозаміни* (дуже сильні канцерогени) в реакції з нітритною кислотою. Остання в організмі може утворитися з нітратів, які надходять з продуктами харчування.



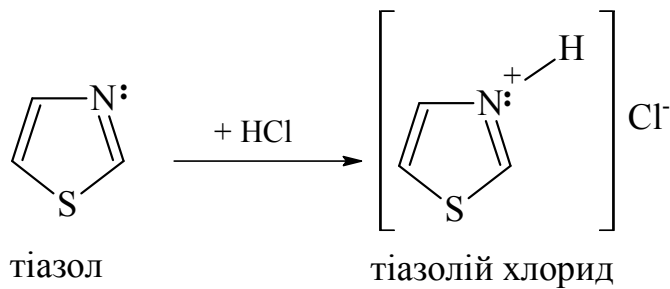
III. Тіазол – п'ятичленний гетероцикл із атомами сульфуру та нітрогену. В природі тіазол не знайдено; існують синтетичні способи його добування. Це безбарвна рідина, добре розчиняється у воді та органічних розчинниках, має неприємний запах.

Хімічні властивості

1) Тіазол - це ароматична сполука, що має в своєму складі атом сульфуру, який віддає електронну пару на супряження, та піридиновий атоми нітрогену в β -положенні:

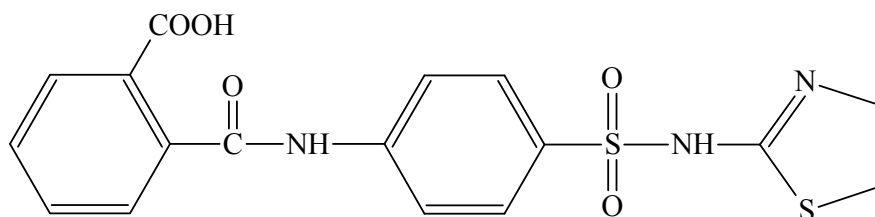
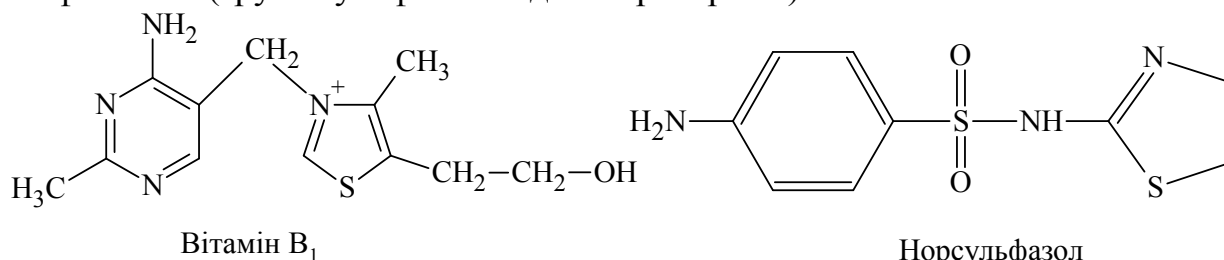


2) Тіазол проявляє слабкі основні властивості, утворюючи солі тіазолію:

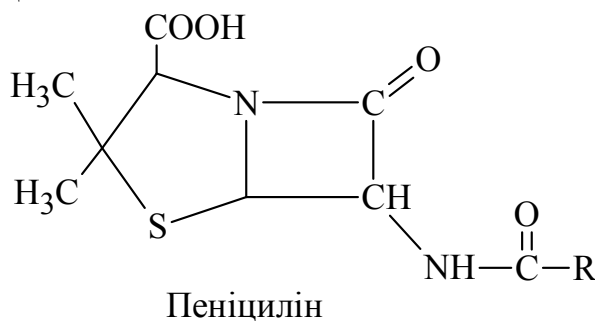


Біологічне значення тіазолу

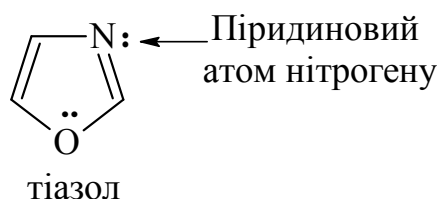
Похідними тіазолу є вітамін В₁, антибактеріальні препарати норсульфазол та фталазол (група сульфаніламідних препаратів):



Повністю гідрований тіазол - *тіазолідин* – входить до складу пеніциліну, стрептоміцину, тетрациклінів.



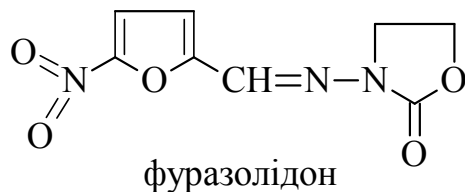
IV. Оксазол – п`ятичленний гетероцикл із атомами кисню та нітрогену.



Це безбарвна рідина. Добре змішується з етанолом та етером.

Оксазол - ароматична сполука. По піридиновому нітрогену проявляє слабкі оснóвні властивості. Серед похідних оксазолу є речовини, які

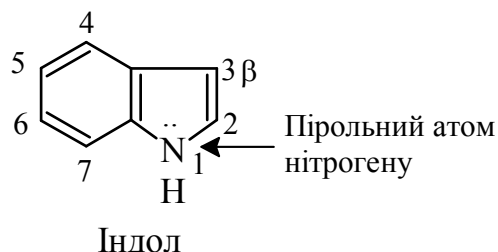
проявляють аналгетичну, жарознижуючу, антибактеріальну дію. Так, до складу антимікробного препарату *фуразолідону* входить повністю гідрований оксазол.



Серед похідних п'ятичленних гетероциклів із трьома та більше гетероатомами є лікарські засоби – *сіднофен*, *сіднокарб*, *коразол* - стимулятори центральної нервової системи.

4.3. Конденсовані системи із п'ятичленними гетероциклами

1) **Індол** або бензопірол являє собою конденсоване ядро із бензену та піролу.



Свою назву отримав від барвника *індиго*, із якого був вперше виділений. Багато його в кам'яновугільній смолі. Існує також синтетичний спосіб одержання за методом О.Є. Чичибабіна із аніліну та ацетилену.

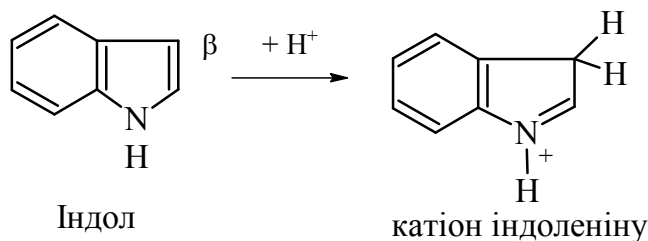
Індол це тверда речовина з дуже неприємним запахом. В малих концентраціях входить до ефірної олії жасміну, має дуже приємний запах і використовується в парфюмерії.

Хімічні властивості індолу

а) Індол – ароматична сполука. Пірольний атом нітрогену вступає в p, π -супряження. Всього 10 електронів беруть участь у супряженні: 8 електронів дають атоми карбону та 2 електрони - атом нітрогену.

б) Електрофільне заміщення проходить в β -положенні.

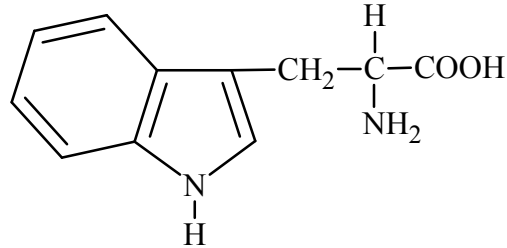
в) Протонування проходить в β -положенні. Це рідкісний випадок в органічній хімії приєднання протону до атома карбону в присутності атома нітрогену, електронна пара якого вступає в супряження.



г) На повітрі темніє внаслідок окиснення.

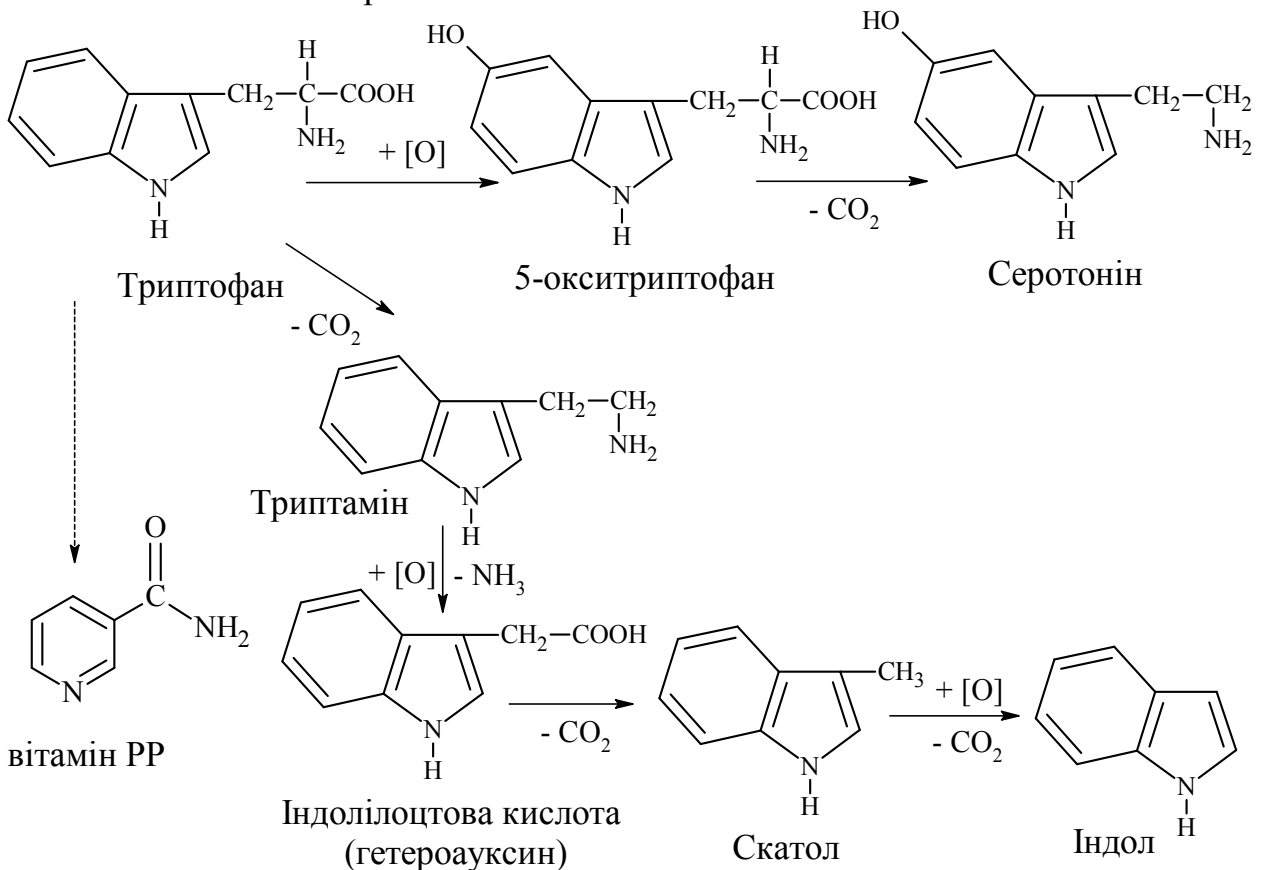
Похідні індолу

а) Триптофан - одна із 20 амінокислот, що входять до складу білків. Це незамінна амінокислота, тобто в організмі вона не синтезується, а потрапляє з їжею.



Триптофан

В результаті метаболізму триптофану в організмі людини утворюються різні біологічно активні речовини:



Серотонін (5-гідрокситриптамін) утворюється в результаті гідроксилування та декарбоксілювання триптофану. В організмі виконує ряд функцій: звужує бронхи, периферичні судини та знижує артеріальний тиск, є збуджуючим нейромедіатором ЦНС, медіатор запалення та алергії, субстрат для синтезу мелатоніну (регулює добові і сезонні зміни метаболізму, репродуктивну функцію). Порушення нормальної концентрації серотоніну в мозку людини часто супроводжується розвитком шизофренії.

Вітамін PP - утворюється в результаті катаболізму триптофану.

Триптамін – утворюється в результаті декарбоксілювання триптофану. Це дуже токсичний біогенний амін.

β-Індолілоцтова кислота (гетероауксин) утворюється в результаті окиснювального дезамінування триптаміну; впливає на ріст рослин. Похідним β-індолілоцтової кислоти є препарат *індометацин*, який проявляє сильну протизапальну дію і застосовується для лікування запалення суглобів.

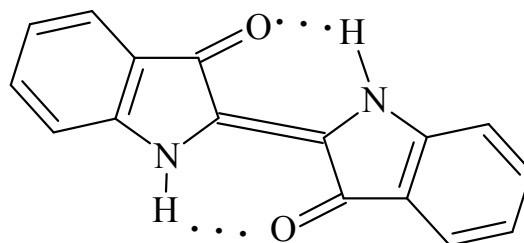
Скатол – продукт декарбоксілювання β-індолілоцтової кислоти.

Індол утворюється в результаті деметилування скатола.

Скатол та індол обумовлюють неприємний запах екскрементів, а в малих концентраціях - дуже приємний запах жасміну.

б) ЛСД – діетиламід лізергінової кислоти, яку виділяють із маткових ріжків. Це найсильніший галюциноген; є антагоністом серотоніну; викликає розвиток психічних розладів.

в) Індиго - органічний барвник синього кольору, який був відомий стародавнім єгиптянам та народам Індії. Нині існують синтетичні способи його добування. Індиго нерозчинний у воді; розчиняється у хлороформі, нітробензені та ін. Він легко відновлюється до білого індиго, який на повітрі знову стає синім, що використовується для фарбування тканин.

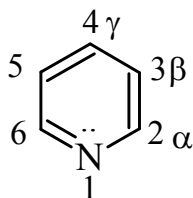


Індиго

4.4. Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

До цієї групи належать ароматичні гетероцикли з гетероатомами нітрогеном та киснем. Найважливішими представниками є гетероцикли з атомом нітрогену: піридин, хінолін, ізохінолін, акридин.

I. Піридин за хімічною будовою можна розглядати як аналог бензену, в молекулі якого група CH= замінена атомом нітрогену:



Піридин

Піридин добувають із кам'яновугільної смоли та різними синтетичними способами: із ацетилену та ціановодневої кислоти; кадаверину; ацетальдегіду та амоніаку. Піридин це рідина з характерним неприємним запахом. Змішується з водою, етанолом та іншими органічними розчинниками.

Хімічні властивості піридину

Піридин це ароматична сполука. Для неї характерні всі ознаки ароматичності:

- плоский скелет молекули, завдяки sp^2 -гібридизації атомів карбону та нітрогену;
- безперервний ланцюг супряження, завдяки π, π -супряженню. Всі атоми карбону та атом нітрогену віддають на супряження по одному π -електрону. Неподільна електронна пара нітрогену не бере участі в супряженні.

Атом нітрогену, електронна пара якого не бере участі в супряженні, називається піридиновим атомом нітрогену.

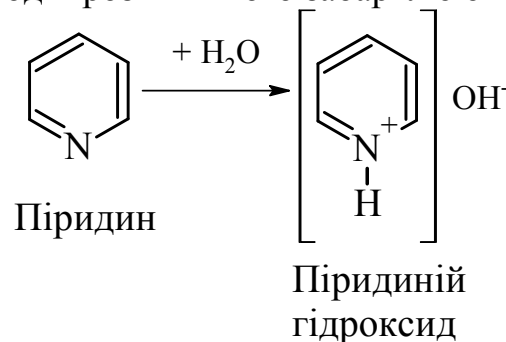
в) підтверджується правило Хюккеля: $4n+2=6$, $n=1$.

Піридин проявляє хімічні властивості в трьох напрямках:

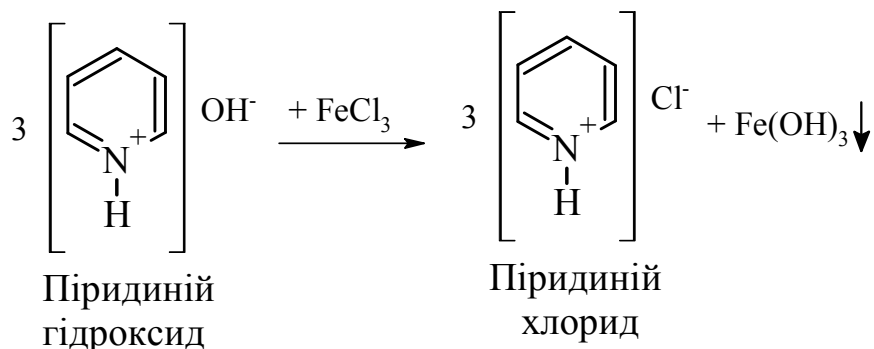
- реакції, що проходять по гетероатому;
- реакції заміщення атомів гідрогену піридинового циклу;
- реакції відновлення та окиснення.

1) Реакції за участю гетероатома:

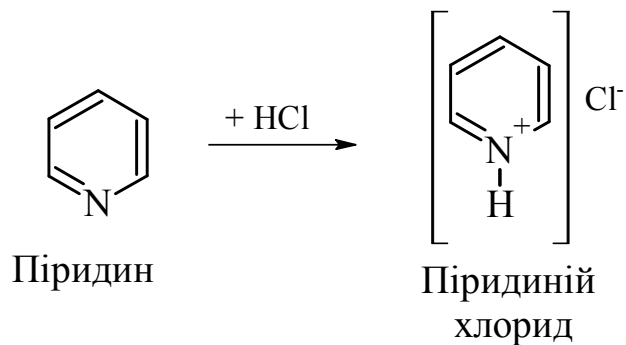
а) Піридин проявляє основні властивості за рахунок неподільної електронної пари атома нітрогену. Водні розчини його забарвлюють лакмус в синій колір:



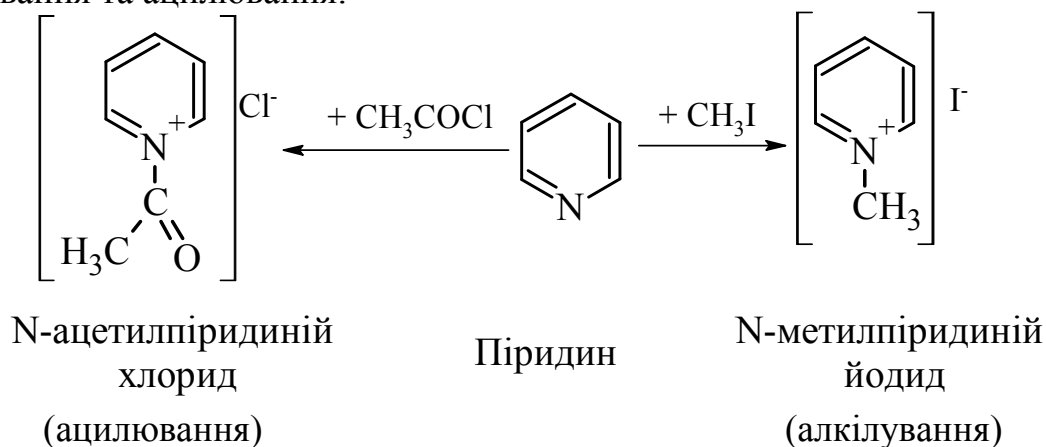
Водний розчин піридину реагує з $FeCl_3$, в результаті випадає бурий осад $Fe(OH)_3$:



Піридин взаємодіє з кислотами, утворюючи солі:

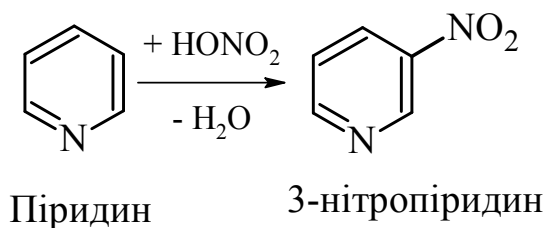


б) Алкілювання та ацилювання:

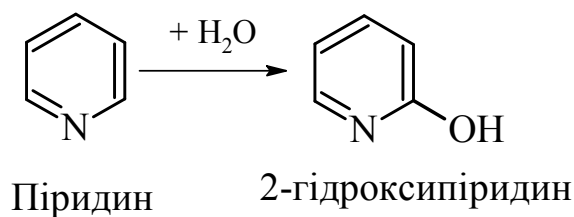


2) Реакції заміщення атомів гідрогену піридинового циклу:

а) Реакції електрофільного заміщення в піридиновому ядрі - нітрування, сульфування, галогенування – проходить за жорстких умов, тому що ядро є π-дефіцитною ароматичною системою, внаслідок стягування електронів ядра до атома нітрогену. Електрофільне заміщення проходить в β-положенні.

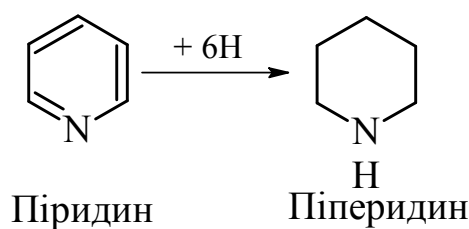


б) Реакції нуклеофільного заміщення полегшуються через зменшення електронної густини на атомах карбону. Переважно цей вид реакції проходить в α-положенні:



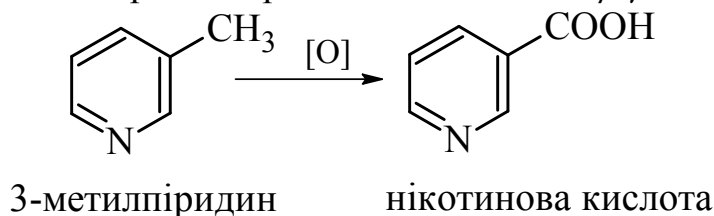
3) Реакції відновлення та окиснення.

а) Відновлення відбувається в присутності каталізаторів Pt, Pd. Продуктом повного відновлення є сполука *піперидин*:



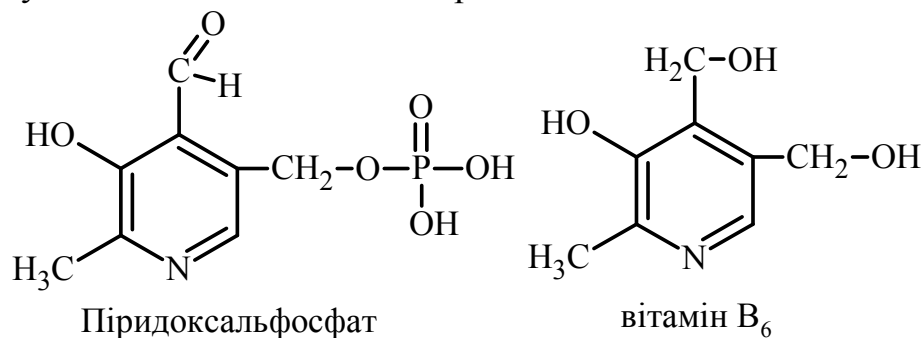
Як вторинний амін піперидин проявляє сильніші оснóвні властивості за піридин.

б) Піридинове ядро досить стійке до дії окисників. Легше окиснюються алкіл піридини з утворенням піридинкарбонових кислот – α, β, γ -ніколінів.



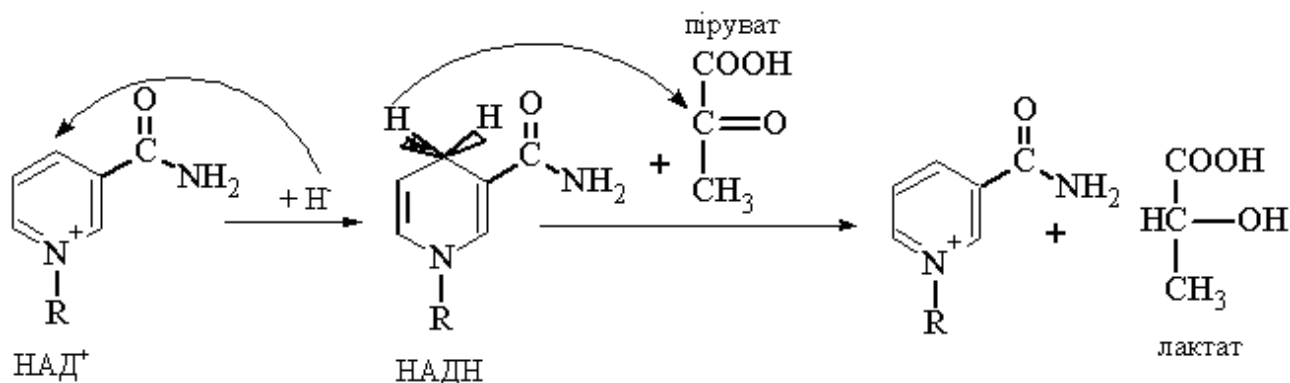
Біологічно активні похідні піридину

1) Піридинове ядро входить до складу *вітаміну B₆*. Його активна форма *піридоксальфосфат* бере участь в процесі *трансамінування* – це основний шлях синтезу замінних амінокислот в організмі людини.

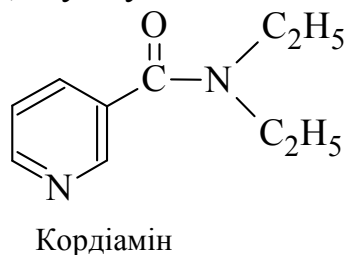


2) *Нікотинова кислота* та її амід - *нікотинамід* - це вітамін PP, який використовується для лікування *пелагри*.

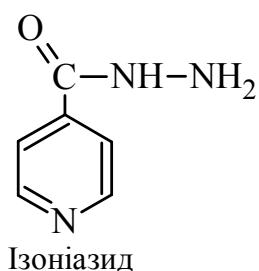
3) *Нікотинамід* є активним центром коферменту НАД⁺, який переносить атоми гідрогену:



4) *Кордіамін* – діетиламід нікотинової кислоти, ефективний стимулятор центральної нервової системи, збуджує дихальний та судинно-руховий центри.

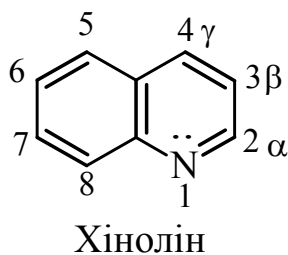


5) Окиснення γ -піколіну веде до утворення *ізонікотинової кислоти*, яка є вихідною сполукою для синтезу таких протитуберкульозних препаратів як *ізоніазид*, *тубазид* та *фтівазид*:



6) Піперидинове ядро є структурним фрагментом алкалоїдів *лобеліну*, *конііну*, *анабазину* та входить до складу анагетичного препарату – *промедолу* та нейролептика - *галоперидола*.

4.5. Конденсовані ядра із піридином



А. Хінолін - продукт конденсації бензенowego ядра та піридину. Хінолін одержують із кам'яновугільної смоли. Існує також синтетичний спосіб із

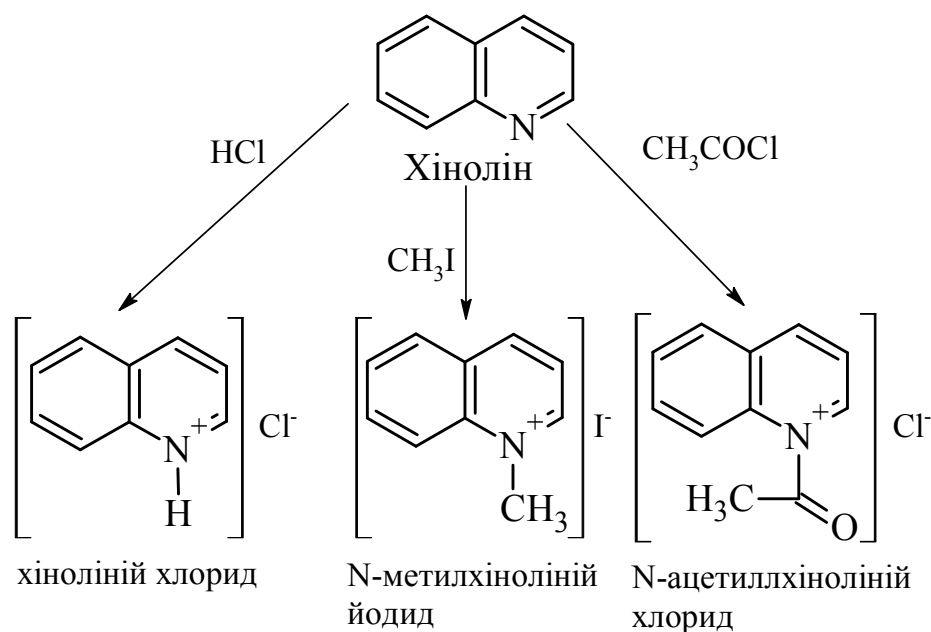
гліцерину, аніліну та нітробензену. Хінолін - це безбарвна рідина, добре змішується з водою, етанолом, діетиловим етером та іншими розчинниками.

Хімічні властивості

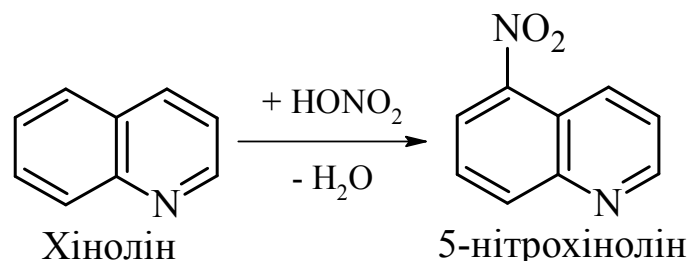
1) Хінолін - це ароматична сполука. Вона характеризується трьома ознаками ароматичності:

- а) плоский скелет молекули завдяки sp^2 -гібридизації;
- б) безперервний ланцюг супряження завдяки π, π -супряженню. Піридиновий нітроген віддає на супряження π -орбіталь, а його неподілена електронна пара залишається вільною;
- г) підтверджується правило Хюккеля: $10=4n+2$, де $n=2$.

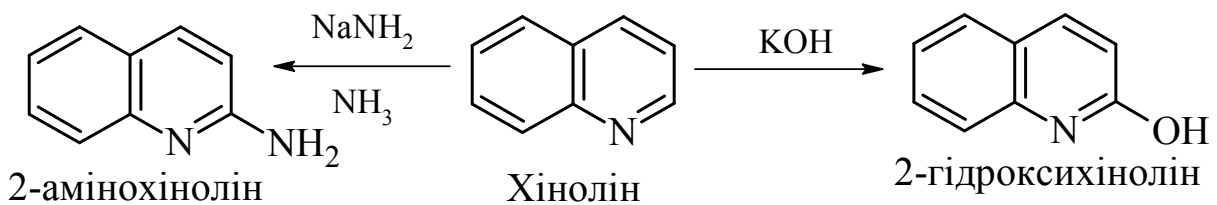
2) Реакції по гетероатому:



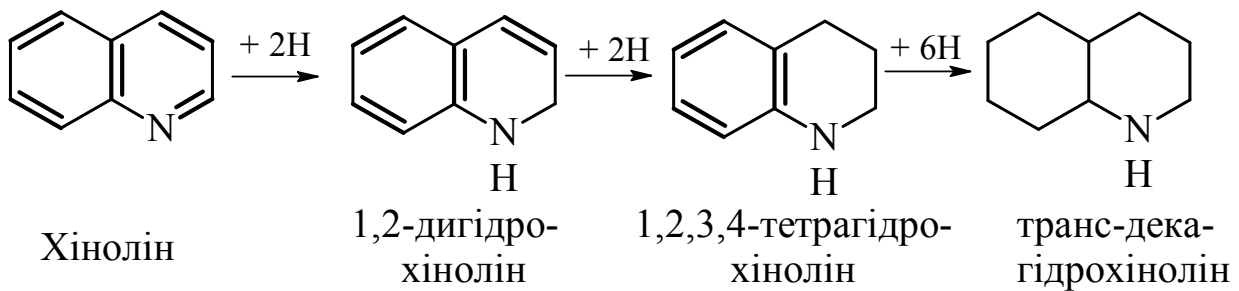
3) Електрофільне заміщення (нітрування, сульфування та ін.) проходить по бензеновому ядру, який є електрононасиченишим порівняно з піридиновим ядром (атом нітрогену проявляє електроноакцепторний вплив).



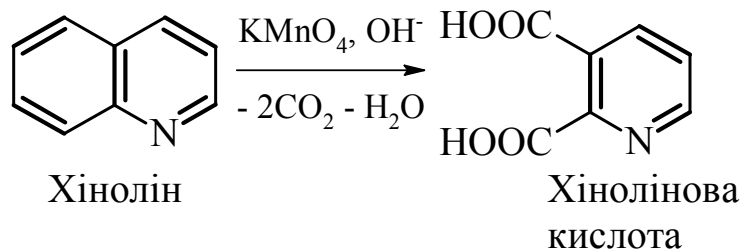
4) Нуклеофільне заміщення проходить переважно в положенні 2:



5) Відновлення іде поступово спочатку в піридиновому ядрі потім в бензиновому:

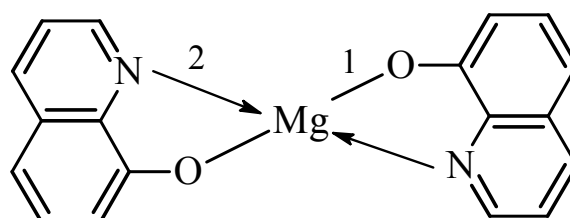


6) Окиснення хіноліну під дією калій перманганату проходить із розщепленням бензенового ядра та утворенням 2,3-піридиндикарбонової кислоти або хінолінової кислоти:



Біологічно активні похідні хіноліну

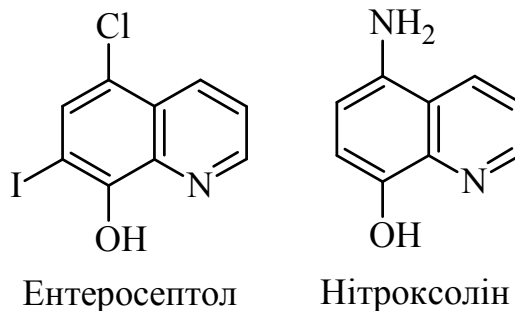
1) **8-Гідроксихінолін** - безбарвна кристалічна речовина, малорозчинна у воді, розчинна у хлороформі, бензені. Із багатьма металами дає внутрішньо-комплексні сполуки – хелати:



1 – іонний зв'язок;

2 – ковалентний зв'язок за донорно-акцепторним механізмом.

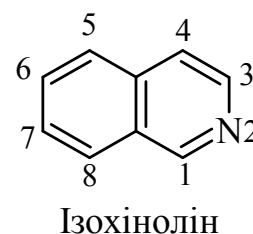
Похідні 8-гідроксихіноліну – *ентеросептол* та *нітроксолін* використовуються як протимікробні засоби.



Хімізм біологічної дії цих препаратів в тому, що вони зв'язують катіони кобальту, який необхідний для розвитку мікроорганізмів.

2) Хінолін входить до складу алкалоїду *хініну*, який міститься в корі хінного дерева. Хінін - це оптично активна сполука; важко розчиняється у воді; у спирті та етері розчиняється легко і має дуже гіркий смак. Цей препарат проявляє протималярійну дію.

Б. Ізохінолін – ізомер хіноліну. Хімічні властивості схожі із властивостями хіноліну. Ізохінолін є структурним фрагментом молекул алкалоїдів ізохінолінового ряду - *папаверину*, *морфіну*, *кодеїну* та ін.



В. Акридин - це продукт конденсації хінолінового та бензенового ядер. Акридин добувають із кам'яновугільної смоли або синтетично. Це світло-жовті кристали, які легко возгоняються і викликають подразнення шкіри та верхніх дихальних шляхів.



Похідні акридину використовуються як лікарські засоби - *риванол* у вигляді молочнокислої солі, як антисептик; *акрихін* (протималярійна активність).

4.6. Шестичленні гетероцикли з атомом оксигену

Важливими представниками гетероциклів із атомом оксигену є α -піран, γ -піран та їх похідні:

- циклічні форми моносахаридів - *піранози* - це похідні пірану;

- *кумарин* – має запах свіжоскошеного сіна, його похідні проявляють антикоагулянтну дію. Препарати неодикумарин, фепромарон та ін. використовують для профілактики та лікування тромбозів;
- *флавоноїди* - зв'язують вільні радикали (потужні антиоксиданти);
- *катехіни* – проявляють дубильні властивості.
- *рутин* – виявляє Р-вітамінну активність.

4.7. Шестичленні гетероцикли з двома гетероатомами

Шестичленні гетероцикли з двома атомами нітрогену називаються *діазинами*:

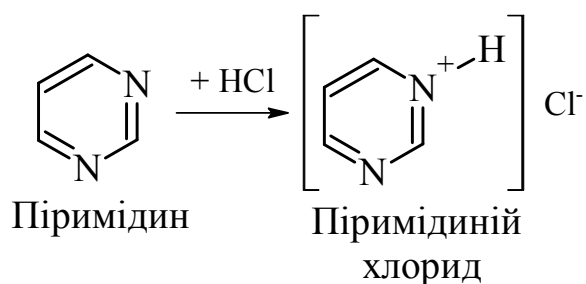


Серед них найбільше значення мають піримідин та піразин.

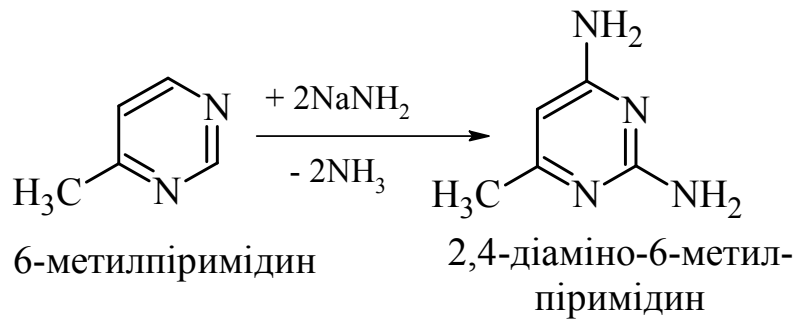
А. Піримідин - безбарвна кристалічна речовина, розчинна у воді, етанолі, діетиловому етері. Одержують піримідин із барбітурової кислоти, яку в свою чергу отримують із сечовини та діальдегідів.

Хімічні властивості

- 1) Піримідин це ароматична сполука, яка має плоский скелет молекули; безперервну π, π -супряжену хмару із 6 електронів. Неподільні електронні пари піридинових атомів нітрогену не беруть участь у супряженні.
- 2) Проявляє слабкі основні властивості і дає солі з одним еквівалентом кислоти.



- 3) Нуклеофільне заміщення проходить в положення 2,4,6:



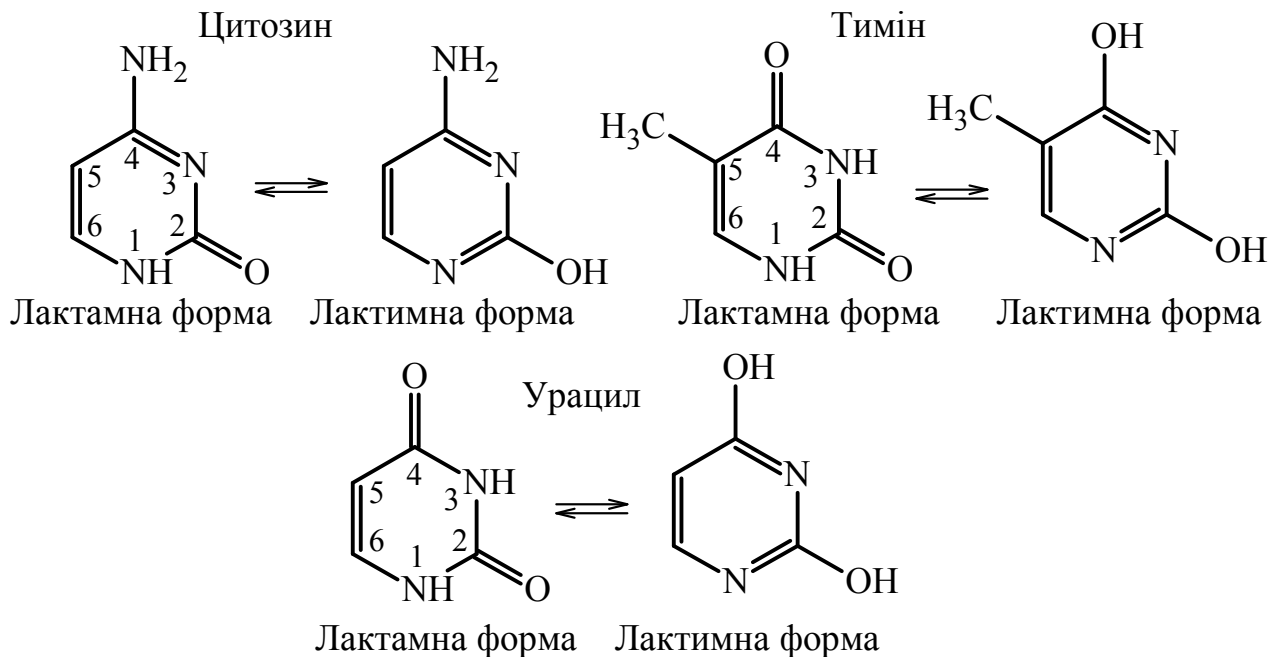
4) Електрофільні реакції проходять важко через електроноакцепторний вплив атомів нітрогену.

Похідні піримідину

Важливу роль відіграють окси- та аміно- похідні піримідину.

1) **Піримідинові азотисті основи** є структурними одиницями нуклеїнових кислот.

Піримідинові азотисті основи



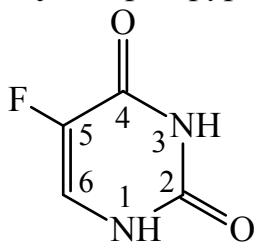
Азотисті основи добре розчиняються в гарячій воді, мало розчинні у спирті; ароматичні; проявляють основні та кислотні властивості.

Якісні реакції на азотисті основи:

- чорний осад із солями аргентуму в амоніачному середовищі;
- помаранчевий осад із реактивом Драгендорфа ($\text{BiI}_3 + \text{KI}$).

Для азотистих основ характерна *лактим-лактamna таутомерія* (вид ізомерії, який обумовлений міграцією атома гідрогену між іншими атомами всередині однієї молекули). В нуклеїнових кислотах вони існують в лактамній формі у вигляді N-глікозидів. Причому в складі РНК присутні урацил та цитозин, а в складі ДНК – тимін та цитозин.

Важливим похідним урацилу є *5-фторурацил* – протипухлинний засіб:



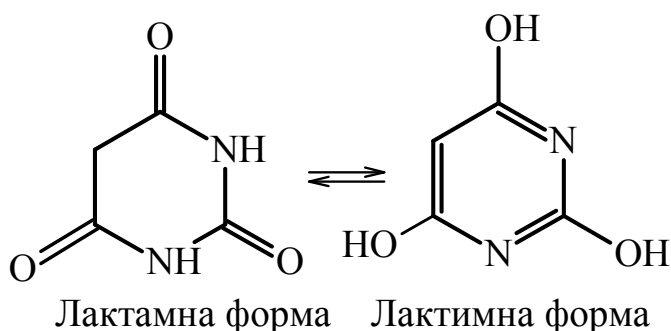
5-фторурацил

Хімізм дії його в тому, що він є антиметаболітом, тобто 5-фторурацил вбудовується в молекули нуклеїнових кислот ракових клітин замість урацилу, тим самим змінюючи їх будову.

Частина молекул цитозинів в нуклеїнових кислотах метильована, що необхідно для регуляції роботи деяких генів. З віком число їх зменшується, що дало можливість підрахувати середній граничний життєвий ліміт для людини – 125 років.

2) Барбітурова кислота – 2,4,6-триоксипіримідин.

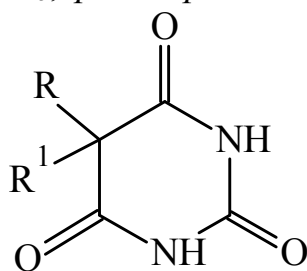
Барбітурова кислота



Лактамна форма Лактимна форма

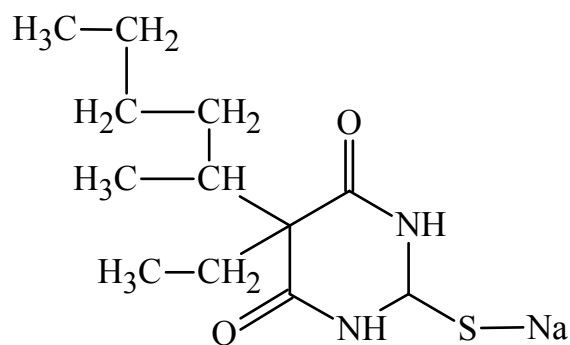
Барбітурова кислота безбарвна кристалічна речовина, малорозчинна у холодній воді, краще – у гарячій. В лактимній формі оксигрупа аналогічна фенольній оксигрупі, завдяки чому барбітурова кислота проявляє досить сильні кислотні властивості, сильніші за оцтову.

Велике значення мають похідні барбітурової кислоти – *барбітурати*, які використовують як снодійні засоби, заспокійливі, наркотичні. До них належать: *барбітал (веронал)* - $R=R^1=C_2H_5$; *фенобарбітал (люмінал)* - $R=C_2H_5$ $R^1=C_6H_5$.



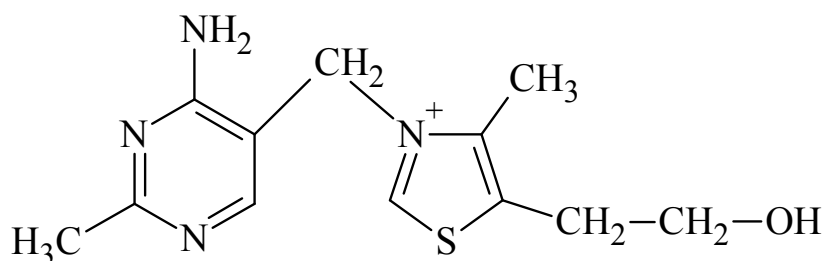
Загальна формула
барбітуратів

Натрій тіопентал використовують для внутрішньовенного наркозу:



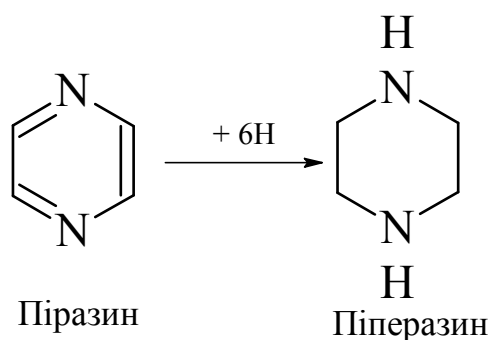
Натрій-тіопентал

3) Тіамін (вітамін В₁) - безбарвна кристалічна речовина, добре розчинна у воді. У нейтральному та лужному середовищах за температури швидко руйнується; у кислому середовищі він стійкий. Тіамін міститься у дріжджах, пшеничному хлібі, квасолі та ін. За нестачі тіаміну в організмі розвивається захворювання б'єрі-б'єрі, яке поширене в деяких країнах Азії та Індокитаю, де основним продуктом харчування є очищений рис. В тваринних організмах вітамін В₁ входить до складу коферменту *кокарбоксілази (тіамінфосфат)*, який бере участь у декарбокسيلюванні α-кетокислот та синтезі ацетил-КоSH (ацетилкоензиму А).



Вітамін В₁

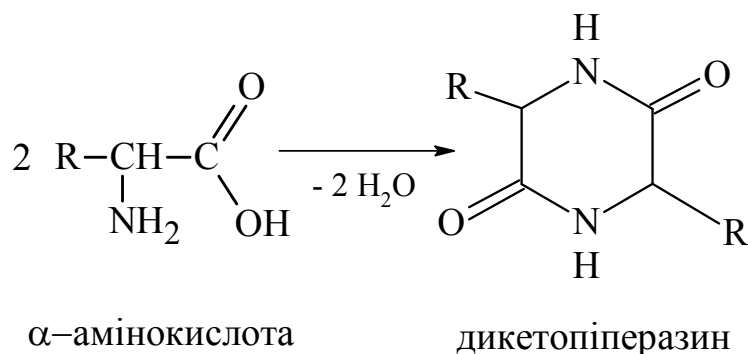
Б. Піразин (1,4-діазин) - кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, має приємний запах; гідрується:



Піразин

Піперазин

Піразин проявляє слабкі основні властивості; відновлюється до піперазину. Похідним піперазину є *дикетопіпазін* – це циклічний естер або амід, який є повним ангідридом α -амінокислот:

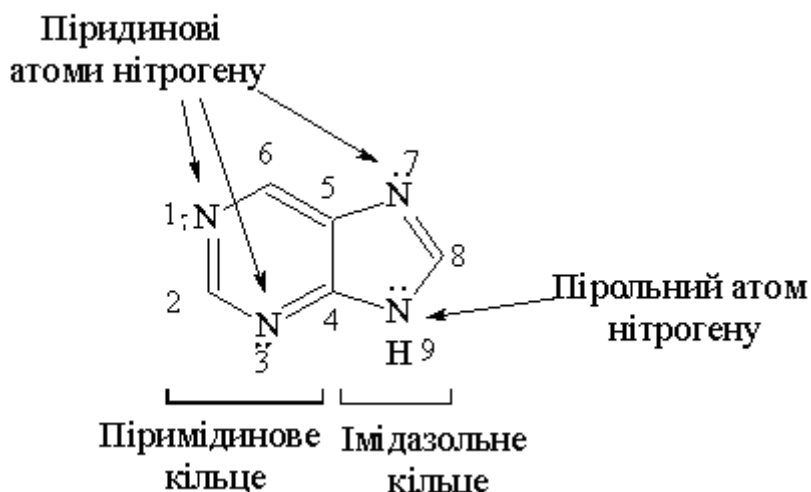


4.8. Конденсовані системи із гетероциклів (Біциклічні гетероцикли)

Важливе значення з цієї групи мають сполуки *пуринового та птеридинового* ряду.

Пурин та його похідні

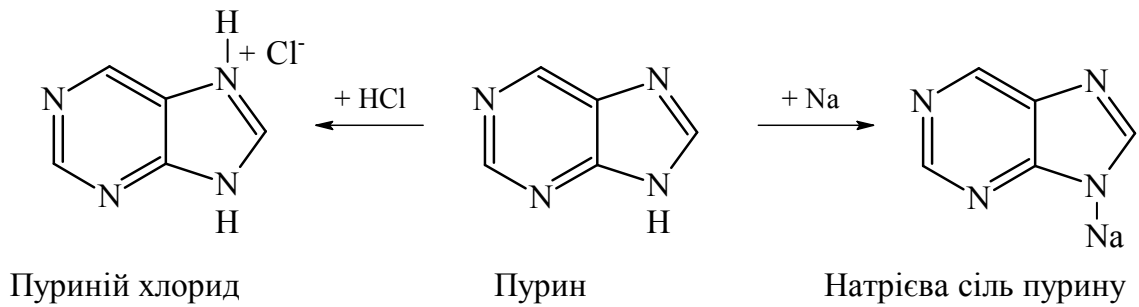
Пурин це біциклічний гетероцикл, який складається із двох конденсованих гетероциклів: *піримідину та імідазолу*.



Пурин – безбарвна кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, менше у діетиловому етері, хлороформі. Належить до ароматичних систем з 8 π -електронами подвійних зв'язків та неподіленою електронною парою N₉:

$$10 = 4n + 2; \quad n = 2.$$

Пурин - амфотерний, дає солі з кислотами та основами:

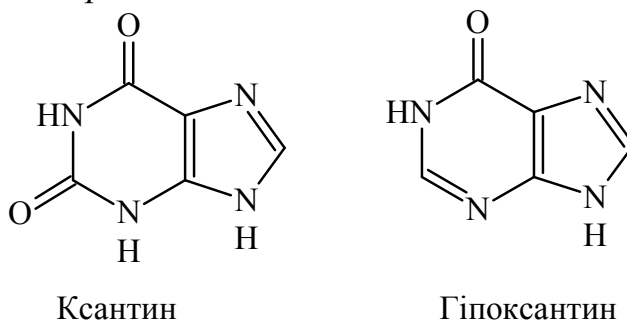


Похідні пурину

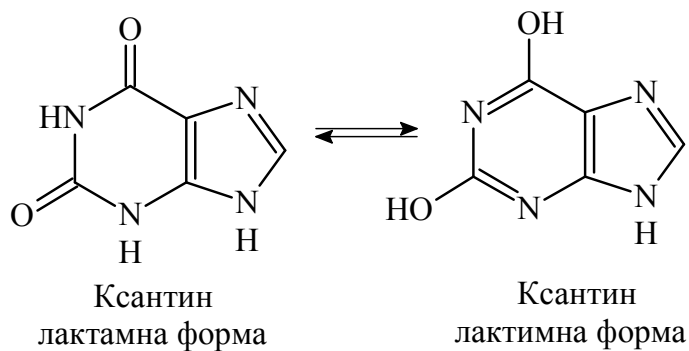
Найважливішими похідними пурину є окси- та амінопурини.

А. Оксипурини.

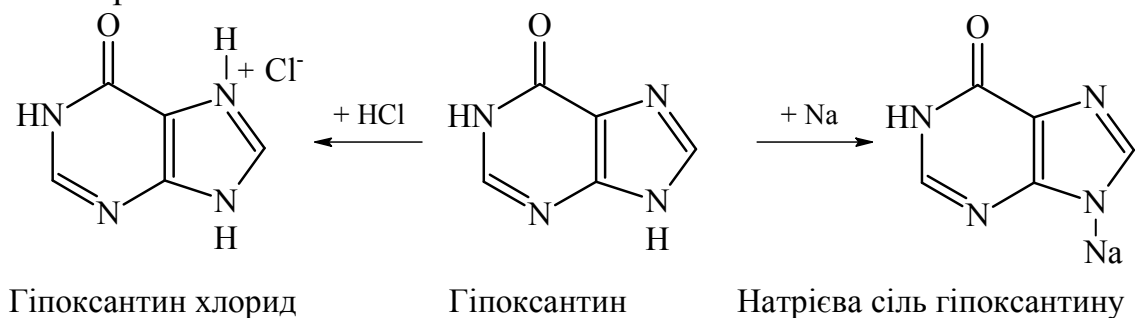
1) Із оксипуринів велике значення мають *гіпоксантин*, *ксантин* та їх похідні – *кофеїн*, *теобромін*, *теофілін*:



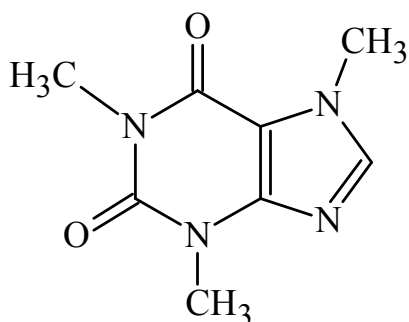
Для гіпоксантину та ксантину характерна лактим-лактамна таутомерія:



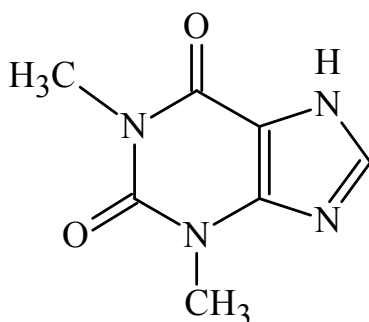
Вони проявляють кислотні та оснóвні властивості:



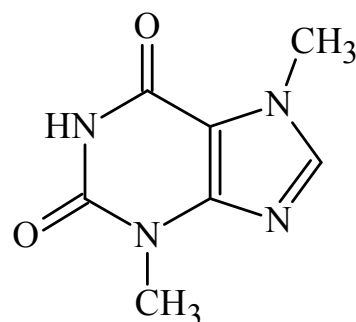
У природі поширені та мають важливе значення у фармації N-метильні похідні ксантину:



Кофеїн
1,3,7-триметилксантин
(чай-3%, кава-1,16%)
збуджує ЦНС



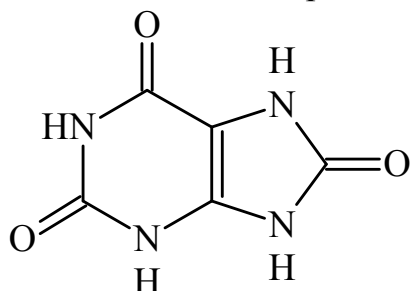
Теофілін
1,3-диметилксантин
(чай)
сечогінне



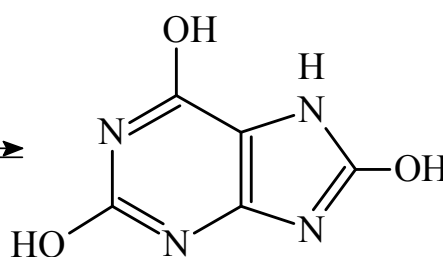
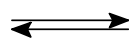
Теобромін
3,7-диметилксантин
(боби какао)
сечогінне

Кофеїн використовують у вигляді подвійної солі з натрій бензоатом.
Теобромін - у вигляді натрієвої солі у суміші з натрій саліцилатом.

2) Сечова кислота – 2,6,8-триоксипурин

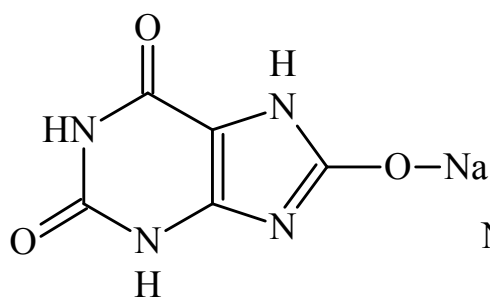


Сечова кислота
лактамна форма

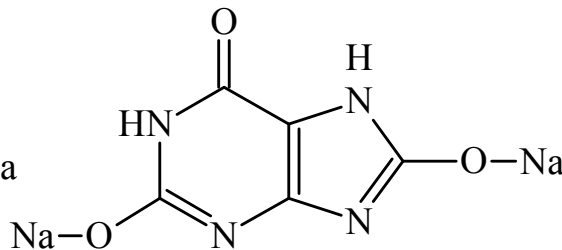


Сечова кислота
лактимна форма

Сечова кислота білі кристали, погано розчинні у воді. Проявляє слабкі кислотні властивості. Це двоосновна кислота і дає кислі та середні солі - *урати*:



Мононатрієва сіль
сечової кислоти



Динатрієва сіль
сечової кислоти

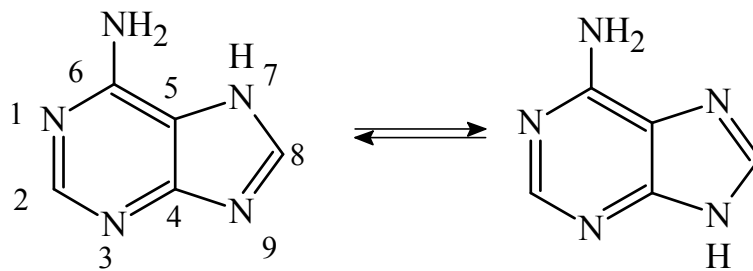
Кислі урати нерозчинні (крім солей літію), середні солі лужних металів – розчинні у воді.

Якісна реакція на сечову кислоту - мурексидна реакція. За температури сечова кислота з нітратною кислотою та амоній гідроксидом дає яскраво червоний колір (пурпурний) - *мурексид* - амонійна сіль пурпурової кислоти.

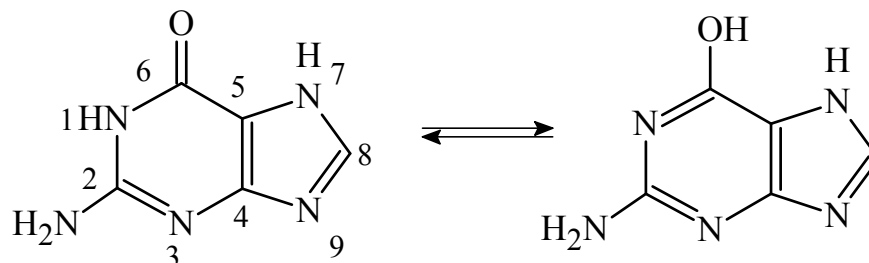
Сечова кислота - це продукт азотистого обміну в живому організмі. Утворення та виділення сечової кислоти (0,5-1г за добу) - це шлях виведення азотистих речовин із організму. Організми, що живуть у воді, видаляють азотисті сполуки у вигляді NH_3 безпосередньо у воду. Всі інші видаляють надлишковий азот у вигляді сечовини та сечової кислоти. Зародки ссавців виділяють надлишок азоту у вигляді сечовини, яка добре розчиняється у воді, і поступає в систему кровообігу матері. Зародки птахів та плазунів розвиваються в твердій шкаралупі, і продукти азотистого обміну відкладаються на внутрішній стороні шкаралупи у вигляді сечової кислоти. У дорослих плазунів сечова кислота відкладається в шкірі, і під час линьки позбавляються її. В екскрементах птахів сечової кислоти міститься до 25%, тому її добувають із гуано.

В організмі дорослої людини сечова кислота утворюється як побічний продукт. Під час порушень обміну вона може відкладатися у вигляді нерозчинних кислих натрієвих уратів в суглобах: *подагра*, або у вигляді ниркового каміння - кислі амонійні урати (*сечокам'яна хвороба*). Із кислих уратів розчинними є літєві солі. Тому були спроби за допомогою цих солей розчинити натрієві та амонійні солі, і таким чином виводити сечову кислоту із організму.

Б. Амінопурини. Серед амінопуринів найбільше значення мають азотисті пуринові основи *аденін та гуанін*.



Таутомерні форми аденіна



Таутомерні форми гуаніна

1) Аденин (6-амінопурин) - кристалічна речовина, малорозчинна у воді та спирті. У великій кількості міститься у дріжджах, також є у чаї, грибах, цукрових буряках; в організмі людини – в печінці, м'язах та ін.

Аденин - це ароматична сполука, містить пірольний та піридинові атоми нітрогену (в супряженні бере участь 10 електронів). Проявляє основні властивості по піридинових атомах нітрогену та слабкі кислотні - по пірольному атому нітрогену.

Якісні реакції на аденин:

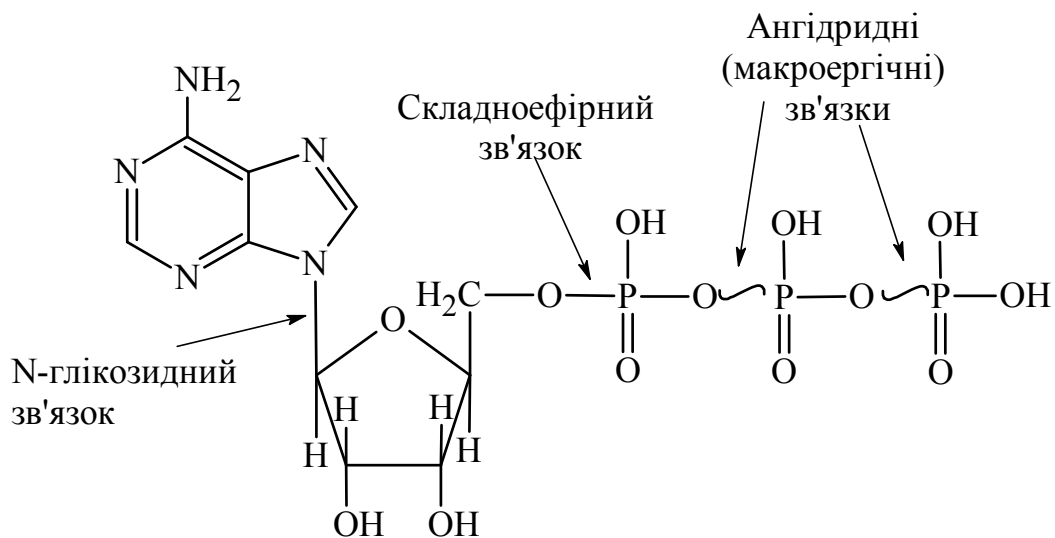
- а) чорний осад із солями аргентуму в амоніачному середовищі;
- б) помаранчевий осад із реактивом Драгендорфа ($\text{BiI}_3 + \text{KI}$).

Як структурний компонент в складі нуклеозидів та нуклеотидів бере участь в побудові нуклеїнових кислот РНК та ДНК.

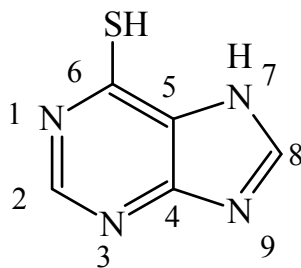
Під дією нітритної кислоти, а в організмі людини під дією ферменту аденозиндезамінази відбувається дезамінування аденіну з утворенням гіпоксантину.

Аденин входить до складу багатьох біологічно активних сполук.

А) *АТФ – аденозинтрифосфату*, в ангідридних зв'язках якого запасється енергія (*макроергічні зв'язки*), яка використовується організмом для біохімічних та фізіологічних процесів (робота Na^+K^+ -АТФази, скорочення м'язів та ін.)



Б) *6-Меркаптопурин* - протипухлинний засіб. Хімізм дії його в тому, що він є антиметаболітом пуринів. Як структурний аналог аденіну та гіпоксантину він активно включається в пуриновий обмін і викликає порушення синтезу нуклеїнових кислот в ракових клітинах.



6-меркаптопурин

2) Гуанін (2-аміно-6-оксипурин) – кристалічна речовина, малорозчинна у воді та спирті. Разом із аденіном міститься в рослинних та тваринних організмах. Особливо багато гуаніну міститься в покривних тканинах риб, плазунів, амфібій, чим пояснюється їх блиск. Гуанін як і аденін - це ароматична сполука, містить пірольний та піридинові атоми нітрогену (в супряженні бере участь 10 електронів). Проявляє оснóвні властивості по піридинових атомах нітрогену та слабкі кислотні - по пірольному атому нітрогену.

Якісні реакції на гуанін:

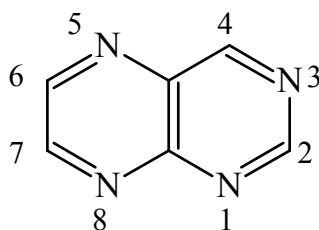
- а) чорний осад із солями аргентуму в амоніачному середовищі;
- б) помаранчевий осад із реактивом Драгендорфа ($\text{BiI}_3 + \text{KI}$).

Як структурний компонент в складі нуклеозидів та нуклеотидів бере участь в побудові нуклеїнових кислот РНК та ДНК.

В організмі людини під дією ферменту гуаніндезамінази відбувається дезамінування гуаніну з утворенням ксантину.

Птеридин та його похідні

Птеридин - це біциклічний гетероцикл, який складається з ядер піримідину та піразину.



Птеридин

Птеридин - кристалічна речовина світло-жовтого кольору, добре розчиняється у воді, етанолі. Вперше був виділений з пилку крил метеликів. Існують також синтетичні методи його одержання. Належить до ароматичних сполук, проявляє оснóвні властивості, стійка до окисників.

Окси- та аміно- птеридини є структурними фрагментами *фолієвої кислоти* (бере участь у метаболізмі білків та нуклеїнових кислот; є стимулятором росту мікроорганізмів) та *рибофлавіну* (вітамін B_2 , вітамін росту), що переносить гідроген в окисно-відновних процесах.

Контрольні питання:

1. Що таке гетероциклічні органічні сполуки?

2. Що таке пірольний атом нітрогену?
3. Назвіть біологічно активні сполуки, що містять порфінове ядро.
4. За рахунок чого молекули імідазолу утворюють водневі зв'язки?
5. Чим пояснюється канцерогенна дія похідних піразолону-5?
6. Що таке піридиновий атом нітрогену?
7. Поясніть хімізм дії коферменту НАД.
8. Назвіть азотисті основи піримідинового ряду. Який вид ізомерії характерний для них?
9. Поясніть участь атомів нітрогену молекули пурину в ароматичності.
10. Поясніть роль сечової кислоти в процесі азотистого обміну.
11. Які типи зв'язків в молекулі АТФ?
12. Поясніть ароматичність порфіну.
13. Якою якісною реакцією можна довести наявність альдегідної групи в молекулі фурфуролу?
14. Якою якісною реакцією можна відрізнити амідопірин та антипірин?
15. Поясніть ароматичність індолу.
16. Чому водні розчини піридину виділяють в осад ферум (III) гідроксид?
17. Поясніть роль піридоксальфосфату в організмі людини.
18. Поясніть ароматичність пурину.
19. Покажіть рівняннями реакцій амфотерність пурину.
20. До складу гемоглобіну входить:
 - а) манган;
 - б) ферум (II);
 - в) ферум (III);
 - г) цинк.
21. Імідазол проявляє основні властивості за рахунок:
 - а) електронної пари піридинового нітрогену;
 - б) електронної густини ядра;
 - в) електронної пари піримідинового нітрогену;
 - г) електронної пари пірольного нітрогену.
22. Макроергічні зв'язки в молекулі АТФ це:
 - а) складноефірні;
 - б) ангідридні;
 - в) водневі;
 - г) глікозидні.

5. АЛКАЛОЇДИ

Алкалоїди – це нітрогенвмісні органічні сполуки основного характеру, які мають рослинне походження.

За хімічною будовою алкалоїди є гетероциклічними сполуками. Алкалоїди дуже розповсюджені в рослинному світі, де вони зустрічаються у вигляді солей щавлевої, лимонної, яблучної та ін. органічних кислот. Алкалоїди проявляють сильну біологічну дію: у великих концентраціях це сильні отрути, в малих – це лікарські речовини. На даний час налічується більше п'яти тисяч алкалоїдів. За фізичними властивостями алкалоїди це безбарвні кристалічні речовини, гіркі на смак. Алкалоїди-основи не розчиняються у воді, добре розчиняються в органічних розчинниках – хлороформі, бензені, діетиловому етері. Солі алкалоїдів розчинні у воді, але не розчиняються в органічних розчинниках.

5.1. Виділення алкалоїдів

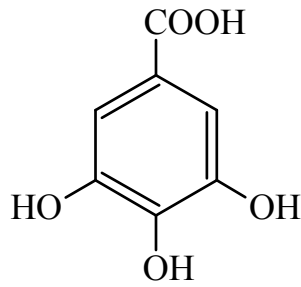
Завдяки розчинності солей алкалоїдів у воді, їх екстрагують водою або слабкими розчинами хлоридної та сульфатної кислот. Далі додають лужний розчин, і алкалоїди випадають в осад, із якого їх вилучають спиртом, етером, хлороформом. Останнім часом використовують хроматографічний метод на папері та іонообмінну хроматографію.

5.2. Реакції осадження алкалоїдів

Реакції осадження алкалоїдів базуються на утворенні нерозчинних солей алкалоїдів. Ці реакції називаються алкалоїдними реакціями, а реактиви – алкалоїдними.

1) Реакція з *таніном*.

Танін містить галову кислоту, яка з алкалоїдами-основами дає нерозчинну сіль.

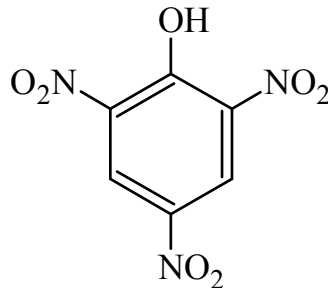


Галова кислота

Ця реакція має велике *практичне значення*: під час отруєння алкалоїдами дають пити розчин таніну або чай, в якому є дубильні речовини (містять галову кислоту та інші фенолокіслоти). В результаті утворюються нерозчинні солі, які можна видалити промиванням шлунку.

2) Реакція з *пікриновою кислотою*.

Пікринова кислота або тринітрофенол із алкалоїдами дає нерозчинну сіль *жовтого кольору*.



Пікринова кислота

3) Із *фосфорновольфрамовою* $H_7[P(W_2O_7)_6]$. xH_2O та *фосфорномолібденовою кислотою* $H_3[PMo_{12}O_{40}]$. xH_2O алкалоїди дають нерозчинні солі.

4) Із *сулемою* $HgCl_2$ алкалоїди дають нерозчинні подвійні солі.

5) Із *розчином Люголю* ($I_2 + KI$) алкалоїди дають шоколадно-коричневий осад подвійної солі.

6) Із *реактивом Драгендорфа* ($BiI_3 + KI$) алкалоїди дають шоколадно-коричневий осад подвійної солі.

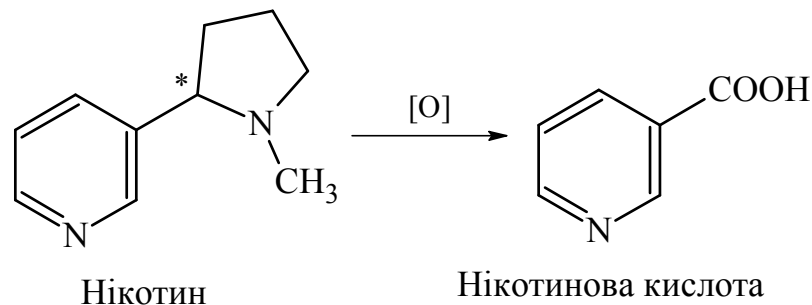
Алкалоїди дають також кольорові реакції з деякими мінеральними кислотами.

Класифікація алкалоїдів та окремі представники

Раніше, коли будова алкалоїдів була невідома їх класифікували залежно від рослин, із яких їх виділяли, наприклад, алкалоїди хінної кори, родин макових, пасльонових та ін. На даний час алкалоїди класифікують за природою гетероциклів, що входять в їх структуру: піридину та піперидину, хіноліну, ізохіноліну, індолу, пурину та ін.

5.3. Алкалоїди групи піридину та піперидину.

1) **Нікотин.** Важливим алкалоїдом групи піридину є нікотин:



Вперше його виділили з тютюну у 1828 р. Нині також добувають із тютюну, або синтетичним способом. Нікотин - це безбарвна, летка речовина із запахом тютюну, на повітрі окиснюється і набуває бурого кольору, добре розчиняється у воді та органічних розчинниках. Нікотин складається із ядра піридину та метильованого по нітрогену піролідину. Це оптично активна сполука, має L-конфігурацію та обертає площину поляризації ліворуч. Нікотин – сильна основа, дає два ряди солей завдяки неподільній електронній парі атомів нітрогену. В результаті окиснення нікотину утворюється нікотинова кислота.

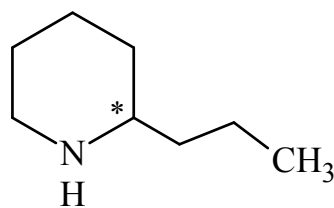
Дія нікотину на організм людини

Нікотин - це сильна отрута. Токсична доза нікотину 0,01-0,04г. За малих доз настає збудження ЦНС, підвищується артеріальний тиск, прискорюється дихання; за великих доз – пригнічення та параліч ЦНС, зупинка дихання та серцевої діяльності. L-нікотин у 2-3 рази токсичніший за D-ізомер. Нікотин деполіаризує мембрани нервових клітин і викликає «потенціал дії», руйнує структуру ДНК, підвищує зсідання крові. Паління вагітної жінки призводить до атеросклерозу плоду нікотинового походження, збільшує число черепно-мозкових травм під час пологів, знижує тонус м'язів матки, що може викликати розвиток викиднів. Нікотин проникає у всі тканини плоду через 5 хвилин від початку паління.

Тютюнопаління викликає звикання до невеликих доз нікотину, але поступово у паліїв розвивається хронічне отруєння нікотинном.

2) Коніїн.

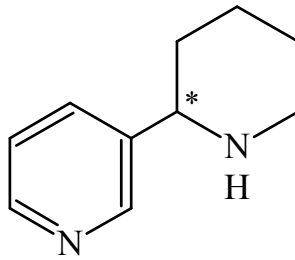
Коніїн або α -пропілпиперидин - один із простіших алкалоїдів.



Коніїн

Природний коніїн має L-конфігурацію; це безбарвна рідина із неприємним запахом; дуже токсична. Коніїн міститься в отруйній рослині *цикуті*, соком якого згідно із легендою був отруєний грецький філософ-ідеаліст Сократ.

3) Анабазин.

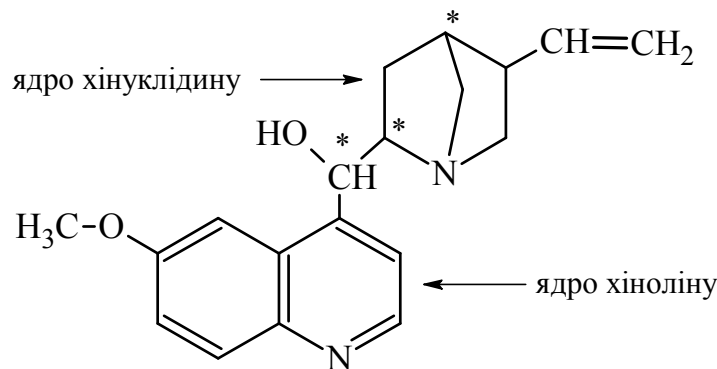


Анабазин

Молекула анабазину [β -(α' -піперидил)піридин] складається із піридинового та піперидинового ядер, з'єднаних простим зв'язком. У вигляді хлороводневої солі використовується як засіб проти паління. Він є конкурентом нікотину і взаємодіє зі специфічними рецепторами.

5.4. Алкалоїди групи хіноліну.

Хінін - це найважливіший алкалоїд із цієї групи:

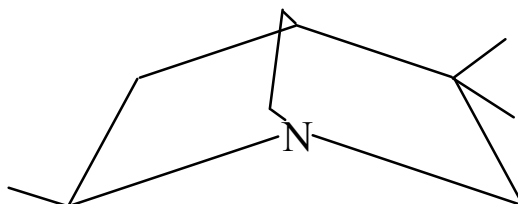


Хінін

Хінін разом із 20 іншими алкалоїдами був виділений з кори *хінного дерева*, що росте у тропічних країнах. Хінна кора як лікувальний протималярійний засіб відомий в Європі із 17 століття. Хінін в чистому вигляді був виділений у 1816 р. вченим І. Гізе, у 1907 р. була встановлена структура, а у 1944 р. здійснено його синтез. Хінін погано розчиняється у воді, добре розчиняється у спирті та етері, дуже гіркий на смак.

Будова хініну

1) Хінін складається із ядра *хіноліну* та *хінуклідинового* ядра, з'єднаних окиметиленою групою $-\text{CH}(\text{OH})-$. Хінуклідинове ядро має конфігурацію ванни.



2) Хінін - це оптично активна сполука, яка має 3 хіральних центри, обертає площину поляризації ліворуч. Питання просторової будови хініну має не тільки

науковий інтерес, але й важливе практичне значення, тому що тільки певний ізомер проявляє максимальну біологічну активність.

Хімічні властивості

Хінін - це двокислотна основа по атомах нітрогену за рахунок неподіленої електронної пари; використовується у вигляді солей хлоридної (добре розчинні) та сульфатної кислоти (кисла сіль погано розчиняється, у вигляді чого хінін виділяють із розчину). Утворює похідні по метокси-групі $\text{CH}_3\text{O}-$, оксиметиленовій $-\text{CH}(\text{OH})-$ та вінільному радикалу $\text{CH}_2=\text{CH}-$.

Якісні реакції на хінін

- 1) Із хлорною або бромною водою в присутності розчину амоніаку з'являється інтенсивне зелене забарвлення.
- 2) Із розведеною сульфатною кислотою хінін дає синю флуоресценцію.

Біологічне значення хініну

Головне застосування хініну – це лікування малярії. Хінін проявляє свою токсичність по відношенню до протоплазми збудника малярії – плазмодію. Специфічна активність пов'язана з присутністю різних фрагментів в молекулі:

- 1) розщеплення хінуклідинового ядра позбавляє антималярійної активності;
- 2) заміна оксиметиленової групи $-\text{CH}(\text{OH})-$ (вторинна спиртова група) на H , Cl , CH_3 також позбавляє антималярійної активності. Якщо оксиметиленова група розміщується над площиною хінуклідинового ядра – це хінін, якщо під площиною – це хінідин, який виявляє лише 50% активності хініну, але збільшується токсичність на серцеву діяльність;
- 3) наявність метокси-групи $\text{CH}_3\text{O}-$ обумовлює максимальну протималярійну активність, за її відсутності збільшується токсичність.

Недоліком хініну як лікарського засобу є його загальнотоксична дія. Він пригнічує ЦНС, знижує температуру тіла, викликає сильний головний біль, порушення зору, слуху та ін. На даний час існують синтетичні антималярійні препарати – акрихін, плазмоцид та ін.

5.5. Алкалоїди групи ізохіноліну

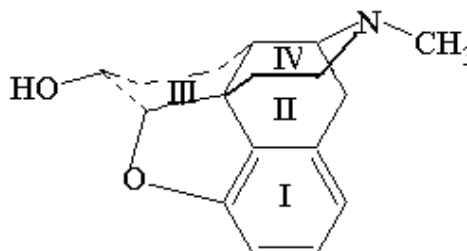
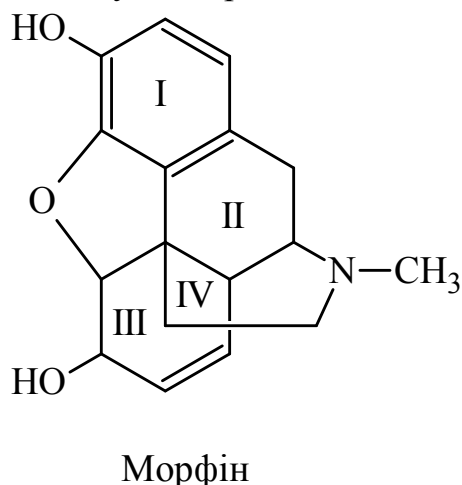
Папаверин – один із алкалоїдів, який вперше виділили з опію. Зараз папаверин добувають синтетично.



Це кристалічна речовина, нерозчинна у воді, розчинна у етанолі та хлороформі. Папаверин містить ізохінолінове ядро, яке з'єднується з радикалом бензилом $C_6H_5-CH_2-$. Кожне ядро містить по дві метокси-групи CH_3O- . У вигляді хлороводневої солі папаверин застосовується в медицині як спазмолітичний та судинорозширюючий засіб.

5.6. Алкалоїди групи ізохінолінофенантрени

1) **Морфін** міститься в опії у кількості 8-12%. Всього опії містить більше 25 алкалоїдів. Морфін вперше виділений із опію у 1806 р., а будова його встановлена у 1923 р.



Морфін – це безбарвна кристалічна речовина, погано розчиняється у воді, етанолі, етері та ін.

Будова морфіну

В основі будови молекули морфіну міститься ядро частково гідрованого фенантрени (ядра I, II, III). Він конденсується із ядром частково гідрованого ізохіноліну (ядра II, IV). Вони з'єднуються таким чином, що один шестичленний карбоцикл (II) є загальним для обох ядер. Перший та третій ядра з'єднані кисневим містком. Ядра I та II лежать в площині і розміщуються на площинній ділянці поверхні рецептора клітини. Ядро III має конфігурацію подібної до ванни і розміщується під площиною перших двох ядер і в заглибленні під поверхнею рецептора. N-вмісне ядро ізохіноліну розташоване над площиною I та II ядер і має конфігурацію крісла. Така просторова будова обумовлює його біологічну активність. Ядра I та II розміщуються на площинній частині поверхні рецептора клітини, а ядро III – в заглибленні поверхні. В молекулі морфіну є два гідроксила: один фенольний (ядро I), другий – спиртовий (ядро III). Біля нітрогену ізохінолінового ядра - метильна група. Морфін - це оптично активна сполука, його розчини обертають площину поляризації ліворуч.

Хімічні властивості морфіну

а) Морфін як всі алкалоїди проявляє основні властивості по атому нітрогену. Із хлоридною кислотою дає солі, які добре розчиняються у воді.

б) По фенольному гідроксилу проявляє кислотні властивості і взаємодіє з лугами.

в) Як і фенол із FeCl_3 дає фіолетове забарвлення.

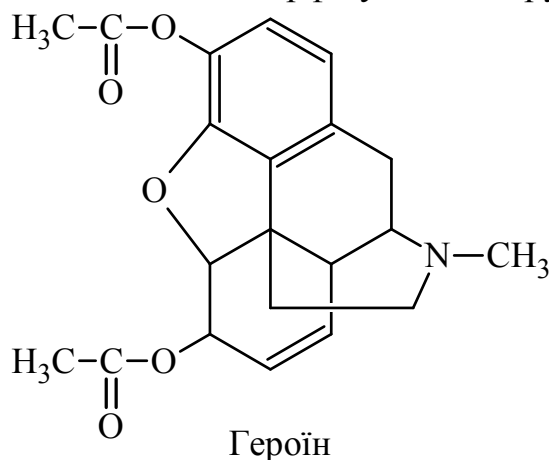
Якісна реакція на морфін

Із формаліном та концентрованою сульфатною кислотою морфін дає фіолетово-червоне забарвлення.

Біологічне значення морфіну

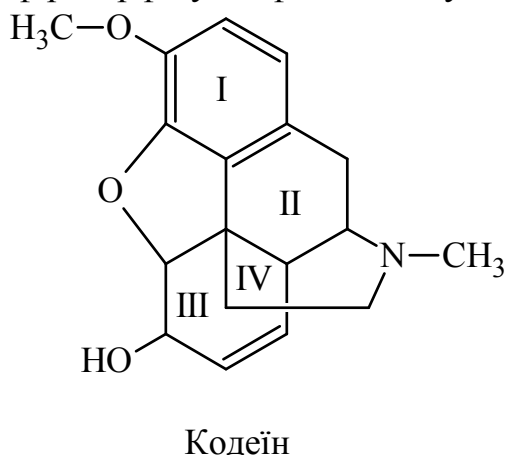
Морфін діє на ЦНС, є заспокійливим засобом, а в більших дозах – болезаспокійливим. За тривалого застосування розвивається звикання – морфінізм. Це призводить до загального отруєння організму, в тому числі пригнічення розумової діяльності.

2) Героїн – діацетильне похідне морфіну по оксигрупах.



Це найпоширеніший наркотик. Наркотична дія сильніша за морфін. Дуже токсичний, смертельна доза 0,005 г.

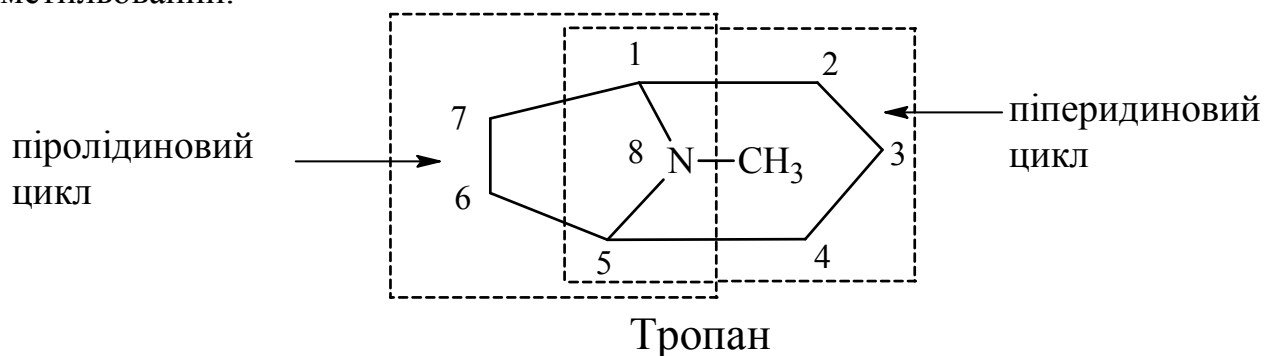
3) Кодеїн – етиловий ефір морфіну по фенольному гідроксилу.



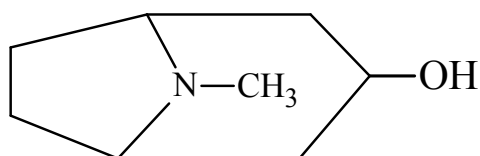
Кодеїн проявляє основні властивості, але на відміну від морфіну позбавлений кислотних властивостей, так як фенольний гідроксил відсутній. Алкілування фенольного гідроксилу знижує анагетичну дію. Кодеїн знижує чутливість кашльового центру і його використовують у вигляді солянокислої солі як протикашльовий засіб.

5.7. Алкалоїди групи тропану.

В основі будови цієї групи алкалоїдів лежить ядро *тропану*. Він складається із конденсованих ядер піролідину та піперидину, в якому нітроген метильований.

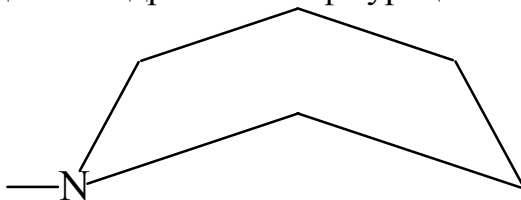


Тропан в природі не зустрічається, а його похідні – це природні сполуки. Одним із похідних тропану є спирт *тропін*, який є продуктом гідролізу деяких алкалоїдів; а також його отримують синтетично.

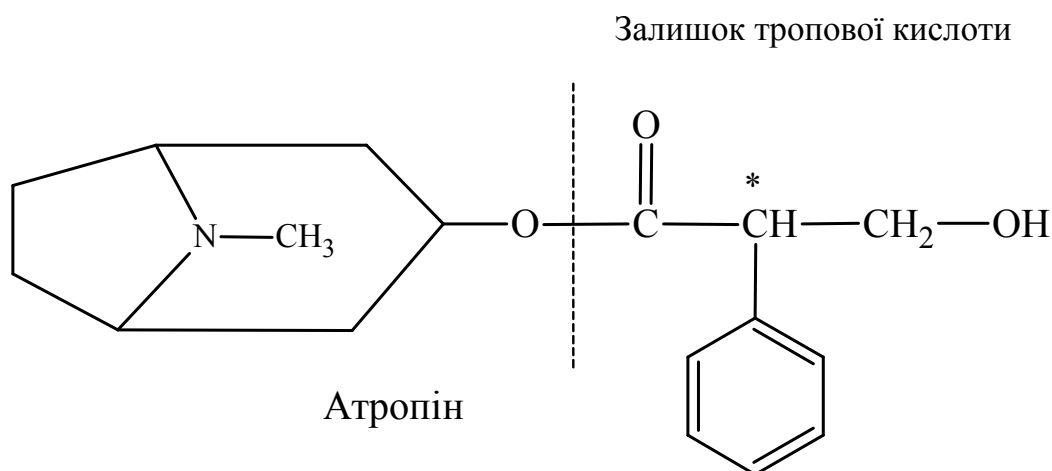


Тропін

В просторі піперидинове ядро має конфігурацію ванни.



1) **Атропін** – важливе похідне тропану.



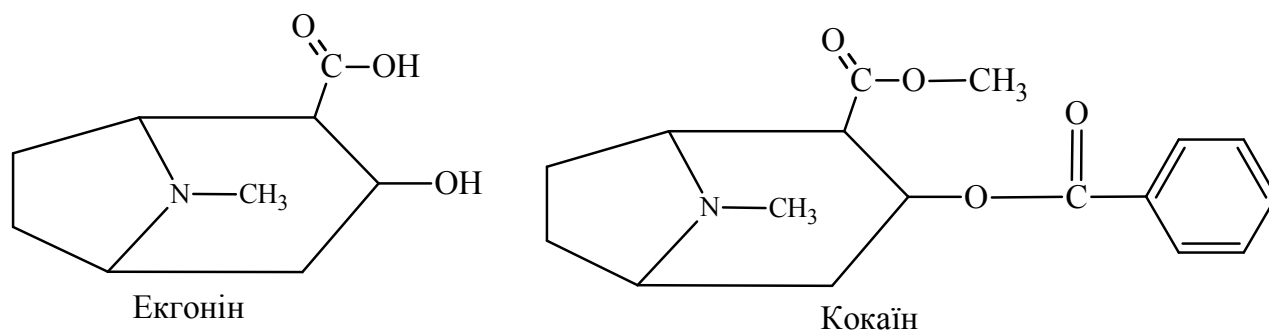
Він міститься в рослині красавка (*Atropa belladonna*), а також в дурмані (*Datura stramonium*). Атропін - це естер, що утворений спиртом тропіном та троповою кислотою. В складі атропіну може бути D- та L-тропова кислота,

тобто атропін - це оптично неактивна сполука. Його сульфати та хлориди розчинні у воді.

Біологічне значення атропіну

Атропін – одна із найсильніших отрут. Він паралізує кінцівки холінергічних нервів, в результаті чого відбувається розширення зіниці ока, уповільнюється виділення слини, поту. ЦНС спочатку збуджується (галюцинації, маячня), потім – пригнічується. В медицині застосовується атропін у вигляді солі сульфатної кислоти для розширення зіниці ока (обстеження очного дна); як спазмолітичний засіб (bronхіальна астма); під час отруєння ацетилхоліном та фосфорорганічними сполуками. Лікувальна доза – 0,001-0,003г.

2) Кокаїн – подвійний естер по карбоксигрупі (метиловий естер оксикислоти екгонін) та по спиртовій оксигрупі (естер із бензойною кислотою).

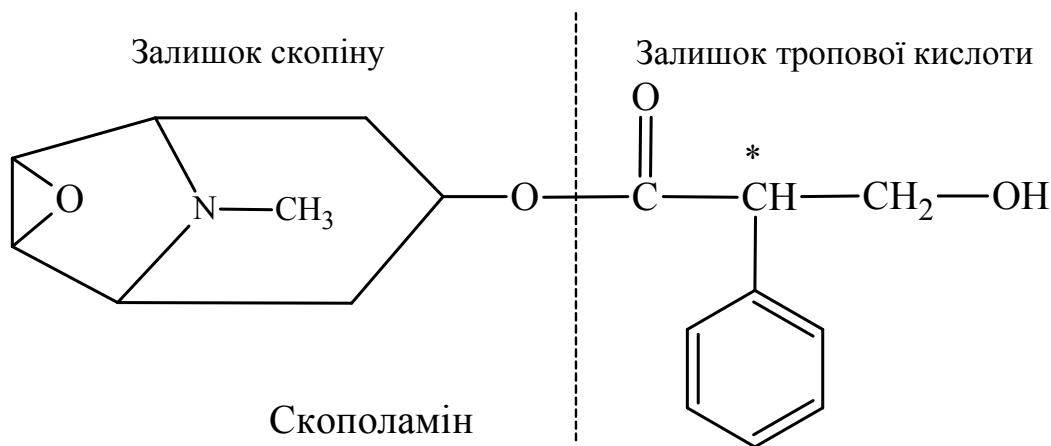


Кокаїн міститься в листі чагарника кока, який росте в Південній Америці. Як хімічна сполука проявляє основні властивості і дає солі з хлоридною кислотою, у вигляді якої він використовується в медицині.

Біологічне значення кокаїну

Фізіологічна дія кокаїну дуже складна і характеризується впливом на ЦНС – головокружіння, збудження, параліч. Вища лікувальна доза – 0,03 г, токсична – 0,2 г. Смерть настає в результаті паралічу дихального центру. Як лікувальна речовина використовувалась в очній практиці та отоларингології як сильний місцевоанестезуючий засіб. Кокаїн проявляє також адреналоподібну активність – звужує судини. Малі дози викликають сп'яніння, ейфорію, звикання: *кокаїнізм* – одна з найважчих форм наркоманії.

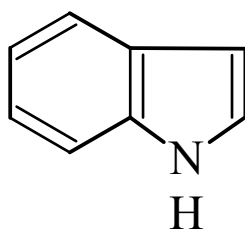
3) Скополамін – естер аміноспирту скопіну та тропової кислоти.



За фармакологічною дією нагадує атропін. Гальмує ЦНС, тому використовується для лікування *паркінсонізму*. Непритомну людину примушує говорити правду.

5.8. Алкалоїди групи індолу.

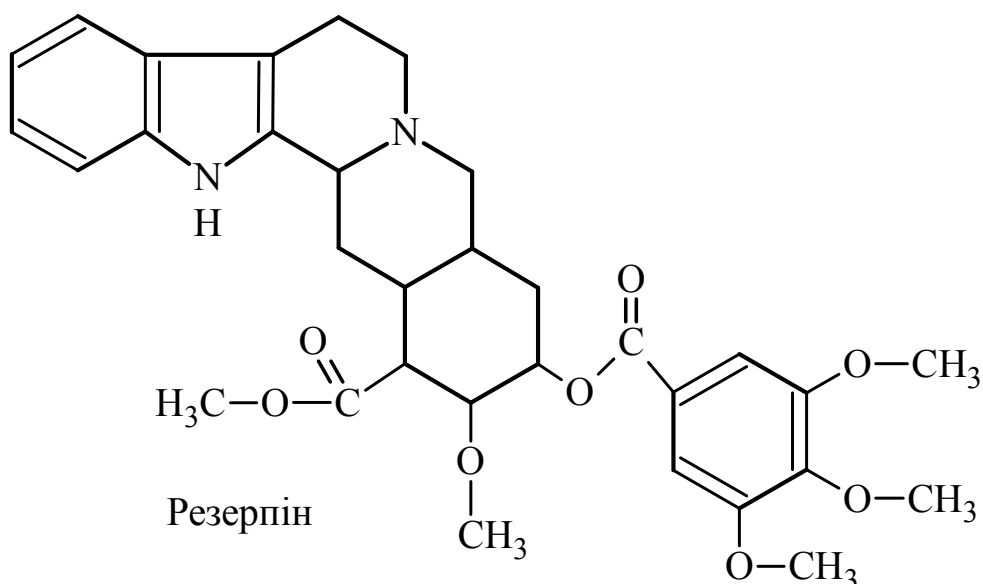
В основі будови цієї групи алкалоїдів лежить ядро *індолу* – конденсація бензену та піролу.



Індол

Будова алкалоїдів цієї групи досить складна. Найбільш практичну цінність становлять *резерпін та стрихнін*.

А) Резерпін – головний алкалоїд рослини *раувольфія*, що росте у Південно-східній Азії.



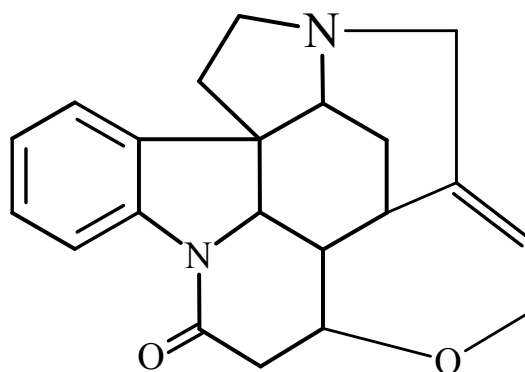
Це естер, продуктами гідролізу якого є 3,4,5-триметоксибензойна кислота, метанол та резерпінова кислота.

Резерпін – жовтуваті кристали, мало розчинні у воді, етанолі, діетиловому етері; легко розчиняються в хлороформі та оцтовій кислоті.

Біологічне значення резерпіну

Екстракт із коренів та листа рослини здавна використовується в індійській народній медицині. Основна фізіологічна дія – заспокійлива та гіпотензивна. Доза на прийом – 0,0001г. Використовується для лікування гіпертонії та психічних розладів.

Б) Стрихнін міститься в тропічній рослині – блювотний горіх. Це складна конденсована система із семи ядер. По одному атому нітрогену проявляє основні властивості і дає солі з кислотами. Наявність подвійного зв'язку можна довести знебарвленням бромної води та калій перманганату.

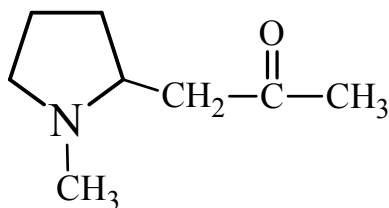


Біологічне значення стрихніну

Стрихнін це дуже отруйна речовина. У вигляді солі з нітратною кислотою використовується в медицині як тонізуючий засіб на ЦНС, скелетну мускулатуру, м'яз серця. У великих концентраціях викликає судоми.

5.9. Біогенез алкалоїдів

Механізм біосинтезу алкалоїдів досить складне питання. Так, один із алкалоїдів із коки *гігрин* є похідним піролідину, в α -положенні якого є залишок ацетону.



Гігрин

Аналогічні структурні фрагменти зустрічаються в алкалоїдах групи тропану. Амінна компонента цих основ може утворитися із γ -метиламіномасляного альдегіду або піроліну, які в свою чергу утворюються із амінокислот – аргінін, орнітин.

Роль ацетонового структурного елемента можуть виконувати ацетооцтова або ацетондикарбонові кислоти. Такий механізм біогенезу підтверджується синтезом *in vitro* гігрину з γ -метиламіномасляного альдегіду та ацетондикарбонової кислоти.

Попередниками нікотину є орнітин та нікотинова кислота; морфіну – фенілаланін та тирозин; триптофан дає початок групі індольних алкалоїдів.

Контрольні питання:

1. Що таке алкалоїди?
2. Які існують якісні реакції на алкалоїди?
3. Поясніть вплив нікотину на організм людини.
4. Які похідні по функціональних групах дає хінін?
5. Поясніть механізм взаємодії молекули морфіну з рецепторами клітини.
6. Якою реакцією можна перетворити морфін у героїн?

Список літератури

1. Губський Ю.І. Біоорганічна хімія.– В.: Нова книга, 2004. – 285с. ISBN – 7890–71–6.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія.– Київ-Вінниця.: Нова книга, 2007. – 656с. ISBN – 978–966–382–017–0/
3. Грандберг И.И. Органическая химия.– М.: Высшая школа, 1980. – 463с.
4. Державна фармакопея України. – Х.: Держпідприємство "Наукексперт.фармакопейний центр", 2001. – 556с.
5. Зіменковський Б.С., Ніженковська І.В. «Біоорганічна та біологічна хімія» в 2-х книгах, кн.1 «Біоорганічна хімія». – К. Медицина, 2013.
6. Каррер Н. Курс органической химии. – Л.: Госхимиздат, 1962. – 1215с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: ООО "Новая волна", 2002. – т.1 540с., Т.2 608с.

8. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 815с.
9. Потапов В.М. Стереохимия. – М.: Химия, 1988. – 695с.
10. Райлс А., Смит К., Уорд Р. Основы органической химии. – М.: Мир, 1983. – 352с.
11. Рево А.Я. Малый практикум по органической химии. – М.: Высшая школа, 1980. – 161с.
12. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии, под ред. Тюкавкиной Н.А. М.: Медицина, 1985. – 256с.
13. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. – М.: Химия, 1977. – 320с.
14. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. – М.: Высшая школа, 1972. – 600с.
15. Терней А. Современная органическая химия. – М.: Мир, 1981. – т.1, 678с., т.2, 651с.,
16. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 478с.
17. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416с. ISBN–978–5–9704–1054–7.
18. Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии. – М.: Госхимиздат, 1963. – т.1, 910с., т.2, 918с.
19. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 815с.
20. Дж. Робертс, М. Касерио. Основы органической химии. – М.: Мир, 1978. – 888.
21. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. – М.: Химия, 1977. – 320с.
22. Смірнова О.В., Нечипорук В.М. Основи будови та реакційної здатності біологічно активних сполук. – В. 2013. – 164с.
23. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. – М.: Высшая школа, 1972. – 600с.
24. Терней А. Современная органическая химия. – М.: Мир, 1981. – т.1, 678с., т.2, 651с.,
25. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 478с.
26. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416с. ISBN–978–5–9704–1054–7.
27. Черних В.П., Зименковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія, книга 3 «Вуглеводні та функціональні похідні». Харків.: «Основа», 1996.- 480с.
28. Черних В.П., Зименковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія, книга 3 «Гетероциклічні та природні сполуки». – Харків.: «Основа», 1997. – 254с.
29. Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии. – М.: Госхимиздат, 1963. – т.1, 910с., т.2, 918с.

Алфавітний вказівник

А

- Аденін 76
- Адіпінова кислота 12
- Адреналін 22
- Аланін 7
- Алкалоїди 80
 - виділення алкалоїдів 80
 - реакції осадження алкалоїдів 80
- Аміноспирти 16
- Амінокислоти 7
- Амідопірин 57
- Аміни 13
 - первинні 13
 - вторинні 13
 - третинні 13
 - четвертинні основи 13
- Аналгін 57
- Антипірин 57
- Атоми нітрогену пірольний 51
 - піридиновий 62
- Атропін 87
- Ацетилсаліцилова кислота 45
- Ацетилхолін 20
- Ацетооцотова кислота 7, 31, 34, 45
- Ацилювання 63
- Ацетилювання 20

Б

- Багатоатоомні спирти 8
- Барбітурова кислота 71

В

- Вітамін В₁₂ 52
- Винна кислота 30

Г

- Гем 52
- Гетероциклічні органічні сполуки 50
 - класифікація – за розміром циклу 50
 - за природою гетероатомів 50
 - за числом гетероатомів в циклі 50
- Гідротартати 30

Гідрохінон 6, 43
Гліколі 8
Гліцерол 6,9
Гліцерину тринітрат (тринітрогліцерол) 10
Гуанін 77

Д

Двоатомні феноли 42
Декарбоксилювання 11
Двоосновні кислоти 7
Діаміни 13
Дикарбонові кислоти 7
Дофамін 21

Е

Етиленгліколь 6,8

Ж

Жири 9

І

Ізохінолін 68
Імідазол 54
Індол 60

К

Кадаверин 6, 14
Катехоламіни 21
 α -Кетоглутарова кислота 11, 36
 β -Кетомасляна кислота 34
Коламін 7, 17
Конденсовані системи із п'ятичленними гетероциклами
 Індол 60
Конденсовані системи із гетероциклів
 пурин та його похідні 73
Кребса цикл 37
Ксиліт 11

Л

Лізін 14
Лимонна кислота 28

М

Малеїнова кислота 12
Метіонін 18

Молочна кислота 7, 23

Морфін 84

Н

НАД, хімізм дії 65

Насичені двоосновні кислоти 10

Ненасичені двоосновні кислоти 12

Нікотин 81

Нікотинамід 81

Нікотинова кислота 81

Новокаїн 18, 47

Норадреналін 22

О

Оксазол 59

Оксалати 11

Оксикислоти 23

α-оксимасляна кислота 23

β-оксимасляна кислота 7, 23, 27

γ-оксимасляна кислота 23 27

Оксокислоти 31

П

p-Параамінобензойна кислота 47

p-Параамінофенол 45

Піразол 56

Піридин 62

Піримідин 69

Піровиноградна кислота 7, 31, 33

Пірокатехін 42

Пірол 50

Поліфункціональні біологічно активні сполуки 8

Порфін 51

Пропантріол 6

Псоріаз 13

Пурин та його похідні 73

аденін 76

гуанін 77

Путресцин 6, 13

П'ятичленні гетероцикли із одним гетероатомом

пірол 50

фуран 52

тіофен 53

П'ятичленні гетероцикли із двома та більше гетероатомами

імідазол 54

піразол 56
оксазол 59
тіазол 58

Р

Редокс-системи 12
Резорцин 6, 43

С

Саліцилова кислота 44
Серин 7, 17
Серотонін 61
Сечова кислота 75
Сорбіт 10
Стрептоцид 48
Сукцинати 11
Сульфанілова кислота 48

Т

Тартрати 30
Таутомерія 31
Тіазол 58
Тіофен 53
Тимін 70
Тринітрогліцерин(тринітрогліцерол) 10
Триптамін 61
Триптофан 61

У

Убіхінон 43
Урацил 70

Ф

Фенол 40
Фолієва кислота 47
Фосфатиділетаноламін 18
Фосфатиділхолін 19
Фумарова кислота 12
Фуран 52

Х

Хелати 9
Хінін 83
Хінолін та його похідні 66
Холін 7, 18

Ц
Цитозин 70

Ш
Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом
 піридин 62
Шестичленні гетероцикли з двома гетероатомами
 піримідин 69

Щ
Щавлева кислота 7, 10, 11
Щавлевоцтова кислота 35

Я
Яблучна кислота 12, 23
Янтарана кислота 7

