

Державний вищий навчальний заклад  
"Запорізький національний університет"  
Міністерства освіти і науки України

**РОБОЧИЙ ЗОШИТ**

**ДО МОДУЛЮ IV**

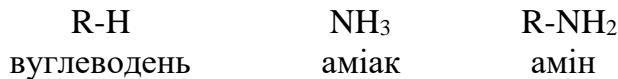
Запоріжжя  
2015

## Тема: Аміно-, азо- діазосполуки

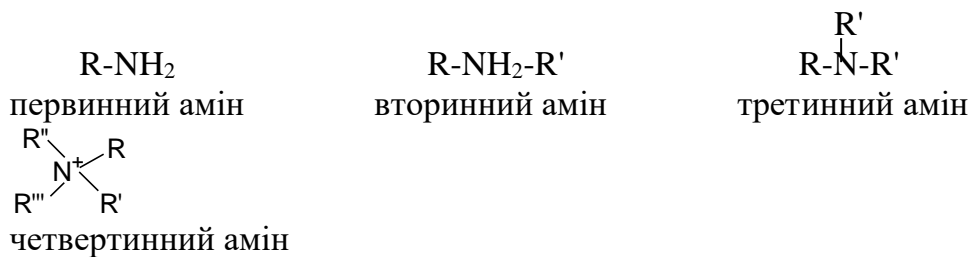
Мета: Вивчити хімічні властивості амінів, азо- та діазосполук

**Аміно-, азо- та діазосполуки.** Аміни – органічні сполуки, які можна розглядати як похідні вуглеводнів, утворені в наслідок заміщення атомів водню залишками аміаку.

Аміни розглядають і як похідні аміаку, в якому атоми водню заміщені вуглеводними радикалами:

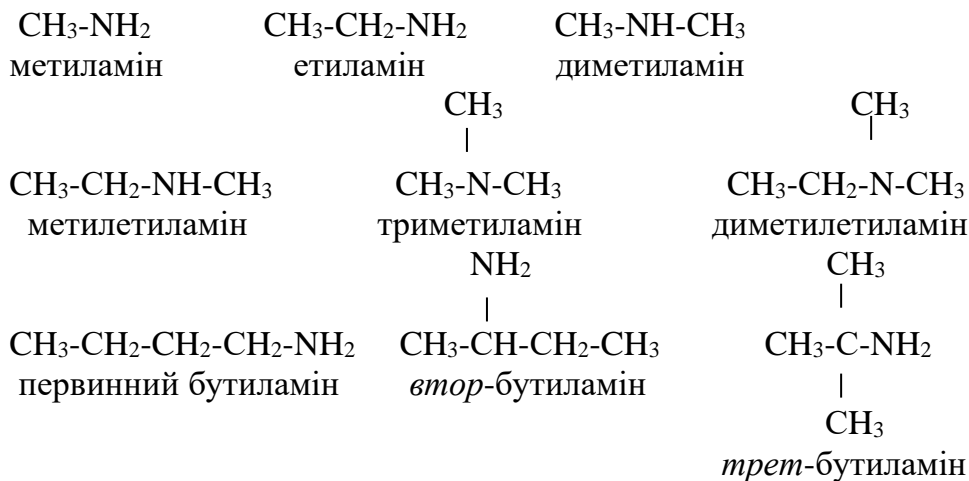


Так як у аміаку радикалами можуть бути послідовно заміщені всі водневі атоми, існують 3 групи амінів: первинні, вторинні й третинні.

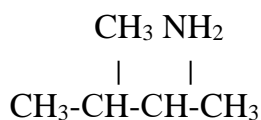


В залежності від природи радикалу розрізняють аліфатичні й ароматичні аміни

По раціональній номенклатурі назви радикалів, що входять до їх складу з приєднанням закінчення *-амін*

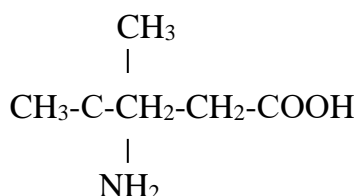
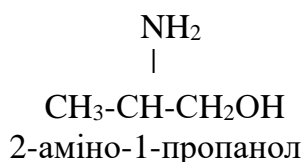


По Міжнародній номенклатурі (ІЮПАК) збережені раціональні назви амінів. У випадку більш складних радикалів назви амінів утворюють ще й так: до назви вуглецю приєднують закінчення амін. положення аміногрупи позначають цифрою:



### 3-метил-2-бутанамін

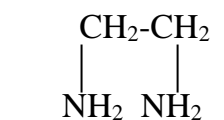
В сполуках зі змішаними функціями, коли поряд з аміногрупою існує інша функційна група – спиртова, альдегідна, кетонна або карбоксильна, аміногрупа позначається префіксом *–аміно*, наприклад:



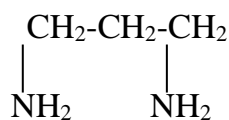
4-аміно-4-метилпентанова кислота

Сполуки, які мають дві аміногрупи називають діамінами. По номенклатурі ІЮПАК

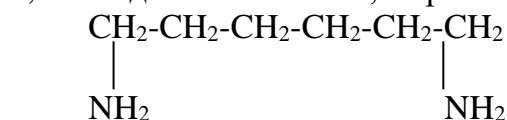
до назви вуглеводню додають закінчення *–діамін*.



1,2-етандіамін

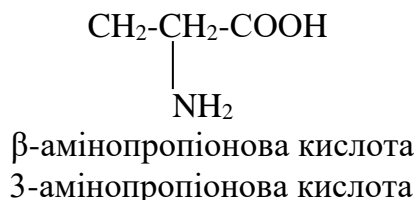
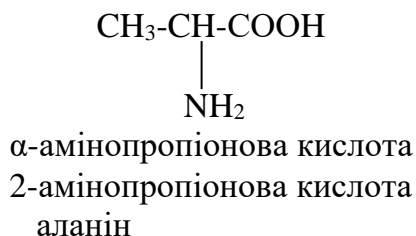


2,3-пропандіамін (триметилендіамін)

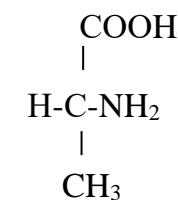


1,6-гександіамін (гексаметилендіамін)

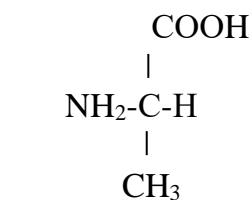
Наприклад, ізомери, які відрізняються положенням аміногрупи:



В молекулі гліцину немає асиметричного атому вуглецю, а в молекулі аланіну  $\alpha$ -вуглецевий атом виявляється асиметричним. Тому аланін являє собою звичайну оптично активну амінокислоту, існуючу у вигляді двох дзеркальних ізомерів:



Д(-)-аланін



$\alpha$ (+)-аланін

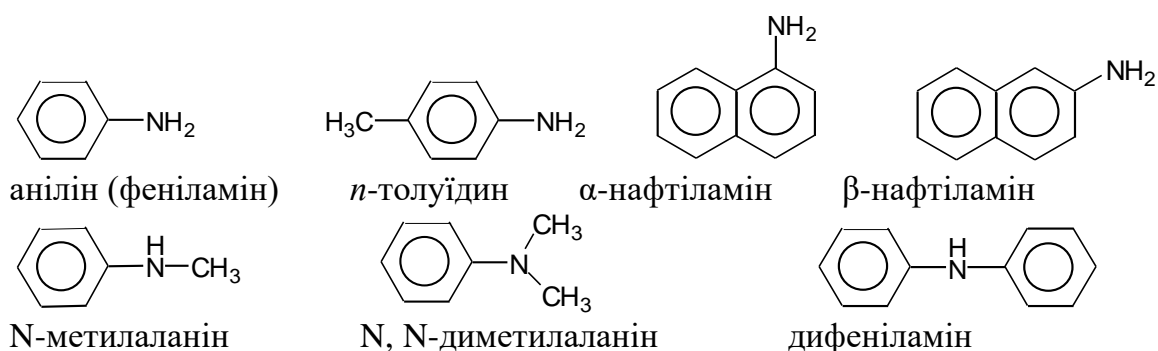
Оптична ізомерія аланіна подібна ізомерії молочної кислоти.

Д-аланін обертає площину поляризації світла ліворуч (-), а л-аланін – праворуч.

Амінокислоти широко розповсюджені в природі. Багато серед них мають виключне значення і являють собою структурні елементи, з яких складаються молекули білків. Природні амінокислоти можуть бути здобуті при гідролізі білкових речовин тваринного і рослинного походження. Багато із амінокислот білків мають окрім карбоксильних і аміногруп ще й інші угруповання: гідроксильні, сірковмісні радикали ароматичних і гетероциклічних сполук.

Усі амінокислоти природних білків становлять  $\alpha$ -амінокислоти і мають асиметричні атоми вуглецю (крім гліцину). Всі  $\alpha$ -амінокислоти білків становлять  $\alpha$ -ізомерами, незалежно від того.

Із ароматичних амінів слід відмітити:



Ізомерія амінів залежить від положення аміногрупи у вуглеводневому ланцюгу, від кількості і будови радикалів, сполучених з атомом азоту.

### Лабораторна робота «Аміно-, азо- діазосполуки»

#### Дослід 1. Одержання метиламіну.

Реактиви та матеріали: амід оцтової кислоти ; хлорне вапно; натронне вапно; гашене вапно; лакмус червоний.

а) З амиду оцтової кислоти до пробірки з газовідвідною трубкою , зогнутою під прямим кутом., містять 1г оцтової кислоти, додають 3 г суміші, склад якої: хлорне (2г) та гашене вапно (1г) та нагрівають. Утворений газоподібний метиламін відводять до іншої пробірки з холодною дистильційною водою. Видалення метиламіну визначають за його характерним запахом та за синінням червоного лакмусового паперу.

Напишіть хімізм процесу:

Розчин зберігають для наступних дослідів.

б) 3 солянокислого метиламіну. До пробірки з газовідвідною трубкою містять 1 г солянокислого метиламіну, добре змішують з подвійною кількістю натронного вапна, та суміш нагрівають.

Утворений газоподібний метиламін підпалюють біля отвору газовідвідної трубки. Метиламін добре горить на повітрі.

Якщо піднести червоний лакмусовий папір, змочений водою, до отвору газовідвідної трубки, то лакмус синіє. Паличка, змочена концентрованою соляною кислотою, обгортається димом внаслідок утворення солі з метиламіну та соляної кислоти.

Напишіть хімізм процесу:

### ***Дослід 2. Реакція первинних аміносполук жирного ряду з азотистою кислотою.***

Реактиви та матеріали: первинний амін; натрій азотистокислий, 10% розчин; оцтова кислота, концентрована.

У пробірці змішують 1г солі первинного аміну з 5мл води та 5 мл 10% розчину азотистокиислового натрію. До суміші додають декілька крапель концентрованої оцтової кислоти. Спостерігають численні виділення бульбашок азоту.

Напишіть хімізм процесу:

### ***Дослід 3. Ізонітрильна реакція з метиламіном та аніліном.***

Реактиви та матеріали: анілін, метиламін, гідроксид калію, спиртовий розчин, хлороформ, соляна кислота-концентрована.

Первинні аміні як жирного, так і ароматичного ряду з хлороформом у присутності лугу утворює ізонітрили.

Напишіть хімізм процесу:

Дослід проводять паралельно з метиламіном та аніліном . До однієї пробірки наливають 0,5 мл розчину метиламіну, отриманого у досліді 1, а до іншої декілька крапель аніліну. До вмісту кожної пробірки додають по 2мл спиртового розчину їдкого калію, 2-3 краплі хлороформу та суміш нагрівають . При цьому утворюється ізонітрил , який легко впізнати за характерним, досить неприємним запахом. По закінченню досліді ізонітрил треба зруйнувати доданням до охолодженого розчину 3-4 мл концентрованої соляної кислоти, або розбавленої 104 сірчаної кислоти, у присутності якої ізонітрили гідролізуються у первинні аміни.

Напишіть хімізм процесу:

#### **Дослід 4. Досліди з аніліном.**

Реактиви та матеріали: анілін, водний розчин; хлорне вапно , водний розчин; хромова суміш; бромна вода; соляна кислота, 10% розчин ; сірчана кислота, 10% розчин; формальдегід; оцтовий ангідрид.

а) Реакція аніліну з хлорним вапном . Водний розчин аніліну з хлорним вапном дає характерне фіолетове забарвлення. До кількох мл водного розчину додають декілька крапель профільтрованого водного розчину хлорного вапна. Спостерігають виникнення фіолетового забарвлення, яке переходить у грязно-фіолетове. Цю досить чутливу реакцію дають тільки<sup>1</sup> водні розчини вільного аніліну, але не його солей.

б) Реакція аніліну з хромовою сумішшю. До кількох мл водного розчину <v аніліну додають кілька крапель хромової суміші ( суміш концентрованої ; сірчаної кислоти та двохромокислого натрію або калію ). Внаслідок реакції окислення спостерігають появу синьо - чорного, або зелено - , чорного забарвлення, яке переходить в явне чорне забарвлення . При цьому утворюється аніліновий чорний фарбник

в) Взаємодія аніліну з бромною водою. До 2- 3 мл водного розчину > аніліну додають по краплям бромну воду. Спостерігається зникнення забарвлення бромної води та виникнення білого нерозчинного у воді осаду триброманілін.

Напишіть хімізм процесу:

Ця реакція знаходить широке використання при кількісному визначенні вмісту аніліну у розчині.

г ) Взаємодія аніліну з мінеральними кислотами. У 2 пробірки наливають по 2- 3 мл аніліну. До одної додають 10 % соляної кислоти, до іншої -10% сірчаної кислоти. У першій пробірці утворюється прозорий розчин солянокислого аніліну, т. я. утворена сіль добре розчинна у воді.

Напишіть хімізм процесу:

У другій пробірці випадає білий осад важкорозчинної кислої сірчаної солі аніліну.

Напишіть хімізм процесу:

д) Реакція аніліна з лігніном. Анілін з лігніном у присутності соляної дає характерне яскраво - жовте забарвлення. Лігнін входить до складу деревини та міститься у низькоякісних сортах звичайного паперу. В пробірці готують розчин солянокислого аніліну, додаючи до 1- 2 мл аніліну соляну кислоту. У розчин одержаного солянокислого аніліну опускають соснову скіпку або смужку звичайного газетного паперу. Спостерігають пожовтіння скіпки або паперу. З фільтрувальним папером забарвлення не спостерігається.

е ) Реакція конденсації аніліну з формальдегідом. Анілін легко вступає до реакції конденсації з формальдегідом за звичайних умов.

Напишіть хімізм процесу:

До пробірки наливають 2 - 3 мл водного розчину аніліну і таку ж кількість розчину формальдегіду (формаліну). При ретельному збовтуванні спостерігається поступове утворення білого осаду - основа Шифа.

ж) Реакція ацїлірування. У пробірці змішують 3 мл води та 1 мл аніліну, добре перемішують, після чого додають 1 мл оцтового ангїдриду та й знов збовтують. Після цього обережно нагрівають до кипіння та вміст виливають до іншої пробірки з 5- 6 мл води . Спостерігається випадіння кришталевого осаду ацетанїліду.

Напишіть хімізм процесу:

Ацетанїлід раніш використовувався у медицині під назвою антифебріна у якості жарознижуючого засобу, а також використовувався для синтезу білого стрептоциду, п-нітроанїліна та інших сполук.

#### **Дослід 6. Реакція діазотірування.**

Реактиви та матеріали: соляна кислота, 10% розчин, азотистокислий натрій, 10% розчин; крига; йод - крохмальний папір.

У невеличкій конічній колбі готують розчин солянокислого аніліну з 1 мл аніліну та 1 мл 10% соляної кислоти до повного розчинення аніліну. Розчин охолоджують у кристалізаторі сумішшю води зі снігом або товченою кригою до температури 5\*С .Не виймаючи колби з охолоджувальної суміші, приливають по краплям, при постійному змішуванні, із крапельної воронки 1,5-2 мл 10% розчину азоткислого натрію. Кінець реакції впізнають за синінням йодкрохмального паперу, на який наносять скляною паличкою краплю реакційної суміші.

Напишіть хімізм процесу:



У надлишку азотистої кислоти виділяється вільний йод, внаслідок чого крохмаль забарвлюється у синій колір .

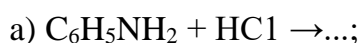
### **Контрольні запитання:**

1. Якою є реакція середовища (рН) у водних розчинах амінів? Якими реакціями це можна довести? Наведіть відповідні рівняння реакцій.
2. Якими реакціями можна відрізнити первинні аміни від вторинних та третинних? Наведіть відповідні рівняння реакцій.
3. Чи можна використовувати ізонітрильну реакцію для того, щоб розрізнити первинні аліфатичні та ароматичні аміни?
4. Якою реакцією можна розрізнити первинні аліфатичні та ароматичні аміни?
5. На наявність якої функціональної групи у складі нітрогеновмісних органічних речовин вказує поява характерного запаху амоніаку та посиніння вологого лакмусового паперу після додання розчину натрій гідроксиду? Наведіть рівняння реакції.

6. Які газоподібні продукти реакції утворюються при лужному гідролізі сечовини? За якими зовнішніми ознаками роблять висновок про їх виділення? Наведіть відповідні рівняння реакцій.
7. Які продукти утворюються при взаємодії  $\alpha$ -амінокислот з розчином купрум(II) сульфату?
8. Яке забарвлення буде мати метиловий червоний (індикатор змінює своє забарвлення в інтервалі рН 4,4 – 6,2 з червоного на жовтий) у розчині амінокислоти? Чи зміниться забарвлення індикатора після додання формальдегіду? Відповідь поясніть.
9. Чи можна за допомогою відповідних кислотно-основних індикаторів (або універсального індикаторного паперу) визначити, яка з двох кислот – оцтова чи  $\alpha$ -амінооцтова кислота міститься у розчині?
10. Які кольорові якісні реакції застосовують для виявлення  $\alpha$ -аміно-кислот?

**Тести:**

1. Допишіть рівняння таких хімічних реакцій:



в)  $C_6H_6NH_2 + H_2SO_4 \rightarrow \dots$

2. Виберіть продукти, що утворюються при згоранні амінів:

- а) вуглекислий газ та вода;
- б) вуглекислий газ, амоніак та вода;
- в) вуглекислий газ, азот та вода;
- г) вуглекислий газ та амоніак.

3. Визначте речовину, при взаємодії з якою аміни виявляють основні властивості:

- А) Вода
- Б) Металічний натрій
- В) Натрій гідроксид
- Г) Кисень

4. Визначте речовини, при взаємодії яких з первинними амінами утворюються вторинні і третинні аміни:

- А) Мінеральні кислоти
- Б) Спирти
- В) Вода
- Г) Галогеналкани

5. Вкажіть зміни в електронній густині, які відбуваються при введенні в бензенове кільце аміногрупи:

- А) Підвищення електронної густини бензенового ядра в *орто*- і *пара*-положеннях, що збільшує його активність у реакціях заміщення;
- Б) Зменшення електронної густини бензенового ядра в *орто*- і *пара*-положеннях, що зменшує його активність у реакціях заміщення.
- В) Підвищення електронної густини бензенового ядра в *орто*- і *пара*-положеннях, що зменшує його активність у реакціях заміщення;
- Г) Зменшення електронної густини бензенового ядра в *орто*- і *пара*-положеннях, що збільшує його активність у реакціях заміщення.

6. Встановіть сполуку, що є найслабкішою основою:

- А) Амоніак
- Б) Анілін
- В) Метиламін
- Г) Диметиламін

7. Які з приведених амінів при взаємодії з нітритною кислотою утворюють стійкі солі діазонію:

А) Етан амін

Б) N-метиланілін

В) п-толуїдин

Г) Бензиламін

Д) N-метил-N-етиланілін

8. Солі діазонію можна отримати:

А) Реакцією ацилювання

Б) Реакцією електрофільного заміщення

В) Реакцією алкілювання

Г) Реакцією азосполучення

Д) Реакцією діазотування

9. Азосполуки отримують:

А) Реакцією Зандмейєра

Б) Реакцією азосполучення

В) Реакцією діазотування

Г) Реакцією розкладу солей діазонію

Д) Реакцією відновлення нітроаренів в кислому середовищі

10. Напишіть схеми взаємодії *n*-толїлдіазоній хлориду з наступними реагентами:

1) надл. NaOH:

2) NaCN:

3) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH:

### **Висновки:**

#### **Тема: Амінокислоти та білки**

Мета: Вивчити хімічні властивості амінокислот та білків

**Амінокислотами** називають органічні сполуки, молекули яких одночасно містять карбоксильну і амінну групи. В молекулах цих речовин можуть знаходитися одна, дві або більше карбоксильних груп і одна, дві або більше аміногруп. У зв'язку з цим амінокислоти класифікують за кількістю карбоксильних груп (монокарбонові, дикарбонові) і за кількістю аміногруп (моно-, аміно-, діаміно-). Залежно від будови вуглецевого ланцюга амінокислоти поділяють на ациклічні і циклічні, а залежно від взаємного розміщення амінної і карбоксильної груп розрізняють  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -амінокислоти.

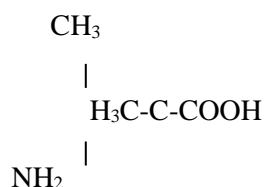
Амінокислоти, як і інші класи органічних речовин, утворюють гомологічний ряд, який можна записати, виходячи з гомологічного ряду карбонових кислот.

Амінокислоти часто називають за назвою відповідної карбонової кислоти, до якої додають слово аміно. Положення аміногрупи відносно карбоксильної позначають

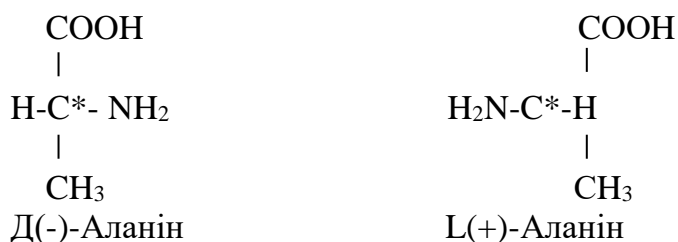
грецькими буквами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (наприклад,  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -аміномасляна кислота). За систематичною номенклатурою назву амінокислоти утворюють з назви відповідного вуглеводню, до якої додають префікс *аміно-* закінчення -ова і слово кислота. Місцеположення аміногрупи позначають цифрою. Нумерацію вуглецевого ланцюга починають з атома вуглецю карбоксильної групи.

Для назви амінокислот широко використовуються тривіальні назви. Найпростішими амінокислотами є гліцин та аланін.

Амінокислоти досить поширені в природі. Так,  $\alpha$ -амінокислоти є складовими частинами білків, беруть участь у найважливіших біологічних процесах і тому відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності організмів. У наш час з гідролізатів білків виділено понад 20  $\alpha$ -амінокислот. Амінокислотам, як і іншим органічним сполукам, властива ізомерія, яка для цих речовин може бути пов'язана з різним положенням аміногрупи відносно карбоксильної (наприклад,  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -аміномасляні кислоти), а також з розгалуженням вуглецевого ланцюга молекули амінокислоти. Таким ізомером  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ -аміномасляних кислот є 2-аміно-2-метилпропанова кислота:



Амінокислоти, молекули яких містять асиметричні вуглецеві атоми, виявляють оптичну активність і існують у вигляді дзеркальних ізомерів, наприклад  $\alpha$ -амінопропіонова кислота:



Оптична ізомерія аланіну подібна ізомерії молочної кислоти. Д-аланін повертає площину поляризації світла вліво (-), L(+)-аланін – вправо.

Більшість з амінокислот містять в собі, крім карбоксильних і аміногруп, інші угруповання: гідроксильні, сірковмісні, радикали ароматичних та гетероциклічних сполук.

Всі амінокислоти природних білків є  $\alpha$ -амінокислотами і мають асиметричні атоми вуглецю (крім гліцину). Всі  $\alpha$ -амінокислоти білків являються L-ізомерами.



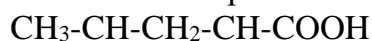
гліцин  
амінооцтова кислота



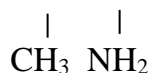
аланін,  $\alpha$ -амінопропіонова кислота



валін  
 $\alpha$ -аміноізовалеріанова кислота

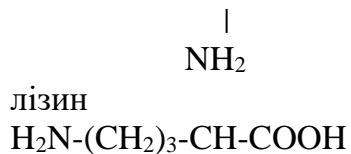
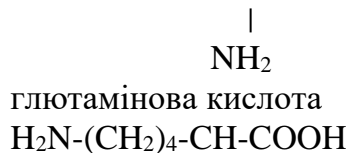
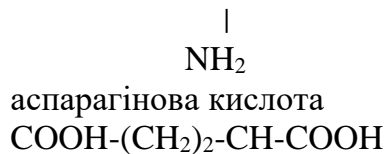
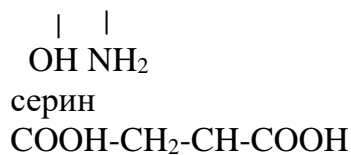
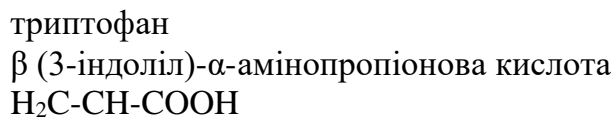
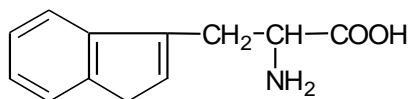
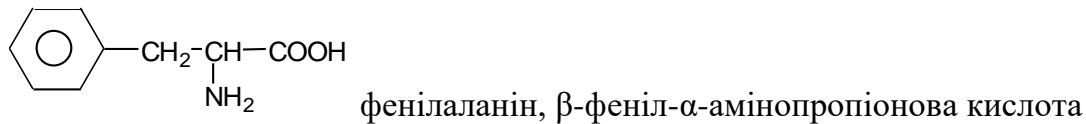
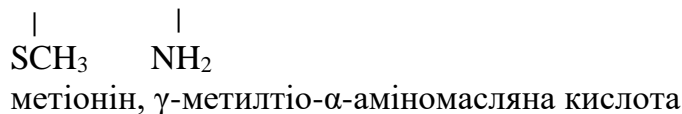
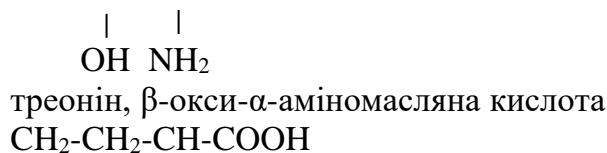


лейцин  
 $\alpha$ -аміноізокапронова кислота



ізолейцин,  $\beta$ -метил- $\alpha$ -аміновалеріанова кислота





**Білки** являють собою природні полімери, дуже складні, макромолекули яких побудовані з залишків α-амінокислот. Значення білків в природі виключно велике, так як ці речовини грають першочергову роль в усіх явищах життя. Рослини синтезують білки (і їх складові частини – α-амінокислоти) із CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O в результаті фотосинтезу, засвоюючи решту елементів білків (N, P, S, Fe, Mg) з розчинних солей, які знаходяться в ґрунті.



Особливо багато білків містять організми тварин і людини. Протоплазма і ядра живих клітин складаються в основному з білків. Велика кількість білків міститься в кістках, хрящах, м'язах, в нервових тканинах. З білків складається волосся, шерсть, пір'я, луска риби, копита, кігті, роги і т.д. Білки входять до складу крові, молока і т.д.

Тваринні організми в основному одержують готові амінокислоти з їжею і на їх базі будують білки свого організму. Деякі амінокислоти можуть синтезуватися в організмі тварин, такі кислоти називаються заміінними. Інші не синтезуються тваринними організмами і повинні потрапляти з їжею – незамінні амінокислоти. В зв'язку з цим всі амінокислоти, що входять до складу природних білків розподіляються на дві групи. Тобто незамінні і заміінні амінокислоти. До незамінних належать: валін, лейцин, лізин, гістидин. Повноцінна білкова їжа повинна обов'язково містити усі незамінні амінокислоти. Відсутність їх у їжі призводить до захворювань і загибелі тварини.

Класифікують білки на дві групи:

1) протеїни або прості білки, що складаються тільки з  $\alpha$ -амінокислот і при гідролізі майже не утворюють інших продуктів;

2) протеїди або складні білки, які складаються з білкової частини, побудованої з  $\alpha$ -амінокислот, і з з'єднаною з нею небілкової частини. При гідролізі ці білки, окрім  $\alpha$ -амінокислот, утворюють і інші речовини: вуглеводні, фосфорну кислоту, гетероциклічні сполуки та ін.

$\alpha$ -Амінокислоти, утворюючи білки, сполучаються за рахунок аміногруп і карбоксильних груп, утворюючи пептидні зв'язки -NH-C-

||

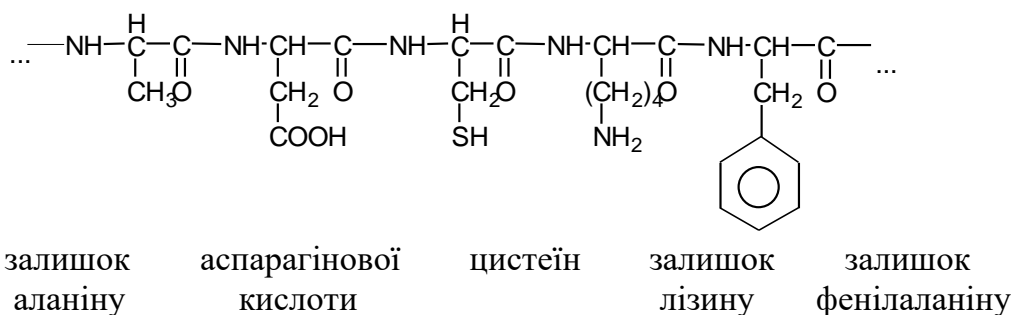
O

Так як макромолекули білків містять сотні амінокислотних ланок, причому одна і та ж сама амінокислота може входити в ланцюг не один, а декілька разів, то можна зробити висновок про безмежні властивості в побудові пептидних ланцюгів білкових молекул. З цього випливає, що природа білка визначається не тільки тим, які амінокислоти входять до його складу, а особливо тим, в якій послідовності вони з'єднуються одна з одною.

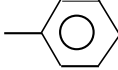
Послідовність амінокислотних залишків в поліпептидному ланцюгу називається первинною структурою білка. Вона суворо специфічна для білків.

Поліпептидні ланцюги містять безліч бічних розгалужень, тобто тих частин амінокислотних залишків, які безпосередньо до ланцюга не входять. Щоб це пояснити,

уявімо собі деякий відрізок поліпептидного ланцюга білкової молекули. Складеної з залишків різних  $\alpha$ -амінокислот, наприклад:



З цього прикладу видно, що бічні відгалуження можуть містити різноманітні

функціональні групи ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  та ін.), деякі можуть взаємодіяти одна з одною. Тому молекули багатьох білків складаються не з однієї, а з декількох поліпептидних ланцюгів. Між функціональними групами утворюються також водневі і дисульфідні зв'язки. Характерна особливість поліпептидних ланцюгів білків – схильність закручуватись і спіралі. Виникнення між окремими ділянками спіралі водневих зв'язків надає їй стійкості. Спіральна скрученість поліпептидних ланцюгів називається вторинною структурою білка.

Спіралі вторинної структури можуть різними способами загинатись і складатись, утворюючи своєрідні клубки, таким чином створюється третинна структура білка. Вона стабілізується зв'язками різного типу: водневими, дисульфідними  $-\text{S-S}-$  амідними  $-\text{NH-CO}-$ , що виникають між окремими ділянками спіралі за рахунок функціональних груп в бічних відгалуженнях. Четвертинну структури утворюють клубки декількох поліпептидних молекул.

Білкові речовини різноманітні за своїм агрегатним станом. Частина – це тверді аморфні тіла у вигляді білих порошоків. Деякі білки отримані в кристалічному стані (гемоглобін крові). Білки шерсті і шовку – міцні волокна. Багато білків мають консистенцію в'язких рідин чи студенів.

Білки нерозчинні в органічних розчинниках. Багато білків розчиняються у воді і в розбавлених розчинах солей, але утворюють не істинні, а колоїдні розчини.

При додаванні до водних розчинів білків концентрованих розчинів мінеральних солей білки осаджуються – висолювання. Осадження їх відбувається і при додаванні органічних

розчинників (спирту, ацетону). В усіх цих випадках білки не змінюють своїх властивостей і при розбавленні водою знову переходять в розчин.

При нагріванні багато білків звертаються і теж осаджуються з розчинів, втрачаючи здібність розчинятись у воді – денатурація.

Якісними реакціями на білки є:

а) біуретова реакція – поява фіолетового забарвлення при обробці солями міді в лужному середовищі. Цю реакцію дають всі білки;

б) ксантопротеїнова реакція – поява при дії концентрованої азотної кислоти жовтого забарвлення, яке при дії аміаку переходить в оранжеве. Слід відмітити, що ксантопротеїнову реакцію дають тільки ті білки, які містять угруповання ароматичних сполук (жовте забарвлення мають ароматичні нітросполуки, що утворюються);

в) нингідридна реакція – поява синього забарвлення при кип'ятінні з водним розчином нингідриду.

Для нормального функціонування тваринний організм, в тому числі і організм людини, повинен щоденно, окрім води і неорганічних солей, отримувати з їжею білки, вуглеводи, жири. В добовому білковому раціоні людина повинна отримувати 21-31 г незамінних амінокислот. Їжа, навіть та, що містить значну кількість білків, може бути неповноцінною, якщо в цих білках немає необхідного набору незамінних амінокислот. Найбільш повноцінні по амінокислотному складу білки тваринних продуктів (м'яса, яєць і т.п.).

### **Лабораторна робота «Амінокислоти та білки»**

#### **Дослід 1. Відношення амінокислот до індикаторів.**

Реактиви та матеріали: амінооцтова кислота. 0,2 н розчин; метиловий оранжевий, розчин; метиловий червоний, розчин; лакмус, розчин

До пробірки містять 2 краплі розчину амінооцтової кислоти та додають 1 краплю метилового оранжевого. Такій же дослід проводять з метиловим красним та лакмусом . Забарвлення індикаторів не змінюється.

Амінокислоти володіють як кислотними, так й основними властивостями; кислотна група -COOH та основна – NH<sub>2</sub> взаємно нейтралізуються, отже амінокислоти мають структуру амфотерних, або біполярних, іонів ( внутрішні солі): H<sub>3</sub>N – CH<sub>2</sub> – COO<sup>-</sup>

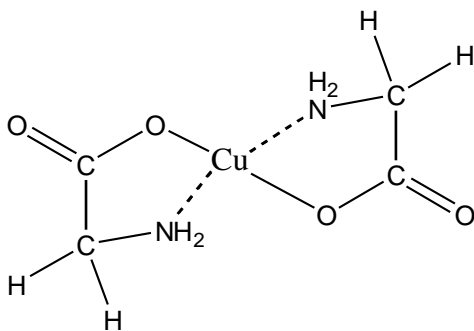
Тому водні розчини одноосновних моноамінокислот нейтральні за відношенням до індикаторів.

### Дослід 2. Утворення мідної солі амінооцтової кислоти.

Реактиви та матеріали: амінооцтова кислота, 0.2 н розчин; оксид міді (II)  $\text{CuO}$ , порошок; їдкий натр, 2 н розчин.

До пробірки містять трохи порошку оксиду міді  $\text{CuO}$ , 4 краплі розчину амінооцтової кислоти та нагрівають у полум'ї пальника, трусять вміст пробірки. Пробірку ставлять на деякий час у штатив, щоб осів надлишок чорного порошку оксиду міді. До відстояного синього розчину приливають 1 краплю розчину їдкого натру.

Для амінокислот характерне утворення мідних солей, забарвлених у синій колір  $\alpha$ -амінокислоти дають з міддю забарвлені внутрішні комплексні солі, дуже стійкі:



Зв'язок між атомами міді та азоту координаційний за рахунок вільної пари електронів азоту аміногрупи.

### Дослід 3. Дія мурашиного альдегіду на кислоти.

Реактиви та матеріали: амінооцтова кислота, 0.2 н розчин; формальдегід, 40% розчин; метиловий червоний, розчин.

До пробірки містять 3 краплі розчину формальдегіду та 12 краплю метилового червоного. І-за дисмутації мурашиного альдегіду розчин забарвлюється у червоний колір. За допомогою піпетки з капілярним отвором приливають по краплям розчин луги до виникнення жовтого забарвлення (нейтральне середовище на метиловий червоний).

До окремої пробірки містять 3 краплі амінооцтової кислоти та приливають до неї вміст першої пробірки. Водночас виникає червоне забарвлення. Напишіть рівняння реакцій:

Блокована мурашиним альдегідом аміногрупа не впливає на карбоксил, і розчин амінокислоти придбає кислу реакцію.

Дослід 4. **Дія азотистої кислоти на амінокислоти.**

Реактиви та матеріали: нітрит натрію, 1 н розчин, (свіжо приготовлений); амінооцтова кислота, 0,2 н розчин; соляна кислота, 2 н розчин.

До пробірки містять 2 краплі розчину амінокислоти, 2 краплі розчину нітрату натрію та 2 краплі соляної кислоти. При трусінні вмісту пробірки виділяються бульбашки газу.

Напишіть рівняння реакцій:

На цій реакції основане кількісне визначення аміногруп у амінокислотах, а також у білках та продуктах їх розпаду. Виділяється азот, який визначається об'ємним методом.

Дослід 5. **Характерні якісні реакції на білкові речовини.**

Реактиви та матеріали: білки, водні розчини; сульфат міді, 5% розчин; оцтовокислий свинець, 5% розчин; хлорид ртуті, 5% розчин; азотна кислота, концентрована; сірчана кислота, концентрована; соляна кислота, концентрована; сульфат амонію, насичений розчин; їдкий натр, 10% розчин; 2% розчин мідного купоросу.

а) Коагуляція білків при нагріванні. До пробірки обережно наливають 3 - 4 мл свіжо приготовленого розчину яйцевого білку та обережно нагрівають на полум'ї пальника. Спостерігають поступове помутніння розчину та утворення осаду білка. Коагуляція білків при нагріванні - процес незворотній.

б) осаджування білків солями важких металів. До 3 пробірок наливають і по 1 - 2 мл досліджуваного розчину білка та повільно, по краплям, додають до першої - пробірки 5% розчин сірчаноокислої міді, до другої 5% розчин оцтовокислого свинцю, до третьої - 5% розчин хлорної ртуті. У всіх трьох пробірках спостерігається утворення пластівцевого осаду. При надлишку реактивів осад знов розчиняється.

в ) осаджування білків мінеральними кислотами. До 3 пробірок наливають по 1- 2 мл концентрованих кислот - азотної, соляної, сірчаної. До кожної з них обережно по стінам наливають по 1 мл розчину білка па межі кислота - білок спостерігають утворення білого осаду білка. При збовтуванні сумішей у випадку надлишку соляної та сірчаної кислот осади білка розчиняються, відтоді як у азотній кислоті розчинення не спостерігається.

г) Виселення білків. До розчину білка у пробірці додають насичений розчин сірчаноокислого амонію. Спостерігається помутніння та випадає осад. При доданні води осад білка знов розчиняється.

д ) Кольорові реакції на білок. Ксантопротеїнова реакція. 3- 5 мл розчину яйцевого білка нагрівають з 1- 2 мл концентрованої азотної кислоти . При цьому випадає осад жовтого кольору. Жовте забарвлення зумовлено нітруванням ароматичних груп білкових молекул. При доданні аміаку до охолодженого розчину, жовтий колір переходить у оранжевий. Ксантопротеїнова реакція зумовлена наявністю у білках залишків таких ароматичних амінокислот, як фенілаланин, тирозин, триптофан. Біуретова реакція. У пробірці 3 мл розчину яйцевого білка нагрівають з 2 мл 10% розчину їдкого натру та декілька краплями 2% розчину мідного купоросу. При цьому рідина забарвлюється у характерний червоно - фіолетовий колір.

Біуретова реакція зумовлена наявністю у молекулі білка пептидних угруповань -CO - NH -.

Реакція на наявність сірки у білку. До пробірки наливають 0,5 мл 1 % розчину оцтовокислого свинцю та по краплям додають 10 % розчин їдкого натру до розчинна утвореного гідрату окисі свинцю. До розчину додають кілька крапель білка або 2- 3 мл розчину білка. Суміш змішують та обережно нагрівають до кипіння упродовж 2- 3 хв. Виникнення бурого, а під кінець реакції чорного забарвлення вказує на утворення сірчистого свинцю, отже на наявність сірки у досліджуємої білкової речовини.

### **Контрольні запитання до теми:**

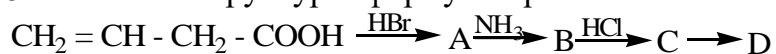
1. Напишіть структурні формули ізомерних амінокислот складу  $C_3H_7O_2N$ . Назвіть їх за раціональною та систематичною номенклатурою. Вкажіть які з них є оптично активні, відобразіть їх проекційні формули

2. Оцтовий альдегід був оброблено HCN( KCN + HCl). Отримана сполука після взаємодії з аміаком була піддана кип'ятінню з розбавленою соляною кислотою. Яка речовина утворюється у наслідку вказаних перетворень ? Напишіть рівняння реакцій.

3. Напишіть рівняння реакцій взаємодії  $\alpha$  - аміномасляної кислоти з наступними речовинами: а) йодметаном , б) азотистою кислотою, в) соляною поводитьця ця кислота при нагріванні.

4. Встановити будову речовини складу  $C_4H_9O_2N$ , знаючи, що вона розчиняється у лугах та кислотах, при реакції з азотистою кислотою виділяє азот, з метаном дає речовину складу  $C_4H_9O_2N$ , а при нагріванні виділяє аміак та утворює речовину складу  $C_3H_4O_2$ , яка виявляє кислотні властивості.

5. Напишіть структурні формули проміжного та кінцевого продуктів у схему:



Відповідь:

6. Скільки мл 10% розчину гідроксиду натрію ( $\rho = 1,1 \text{ г/см}^3$ ) необхідно для нейтралізації амінооцтової кислоти, одержаної з 3,2 г карбїду кальцію?

7. Як називається зв'язок, який обумовлює утворення первинної структури білка?

8. Як класифікують білки за складом?

9. Що таке денатурація? Які чинники можуть викликати це явище?



10. Які вам відомі структури білка?

**Тести:**

1. Какие из приведенных ниже формул соответствуют  $\alpha$ -аминокислотам?

- А)  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$
- Б)  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
- В)  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$
- Г)  $\text{CH}_3\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
- Д)  $\text{CH}_3\text{-CO-NH}_2$
- Е)  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH}_2$

2. Укажите реагенты, взаимодействующие с аминокислотой по аминогруппе.

- А)  $\text{HCl}$
- Б)  $\text{Mg}$
- В)  $\text{NaOH}$
- Г)  $\text{CH}_3\text{Cl}$
- Д)  $\text{HNO}_2$
- Е)  $\text{CH}_3\text{OH}$

3. По карбоксильной группе в реакции с аминокислотой вступают:

- А)  $\text{H}_2\text{C=O}$
- Б)  $\text{KOH}$
- В)  $\text{CH}_3\text{OH}$
- Г)  $\text{HCl}$
- Д)  $\text{NH}_3$

Е)  $\text{KMnO}_4$

Ж)  $\text{Zn}$

4. Як називається реакція з розчинами нітрату ртуті, якій, азотистої кислоти білки дають червоне забарвлення?

А) Ксантропротеїнова

Б) Біуретінова

В) Реакція Мілона

5. Як протікає сульфгідрильних реакція?

А) При нагріванні білків з розчином плюмбіта натрію випадає чорний осад сульфїду свинцю.

Б) З азотною кислотою білки дають жовте забарвлення, що переходить при дії аміаку в помаранчеве.

В) З солями міді і лугами білки дають фіолетове забарвлення.

6. Які протеїди розпадаються при гідролізі на простий білок і барвник?

А) Глікопротеїди

Б) Хромопротеїди

В) Нуклеопротеїди

7. Які протеїни характеризуються високим вмістом сірки?

А) Альбуміну

Б) Протамін

В) Склеропротеїни

8. Як називаються сполуки, що містять кілька амінокислотних залишків?

А) Пептиди

Б) Поліпептиди

В) Пептидні зв'язку

9. Що називається первинною структурою білка?

А) Унікальна послідовність амінокислотних залишків у ланцюзі

Б) Особливості скручування ланцюгів білкових молекул

В) Закручування спіралі в клубок

## ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

1. Будова гетероциклічних сполук.
2. Класифікація гетероциклічних сполук.
3. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом.
4. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами.
5. Ароматичні шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом.
6. Ароматичні шестичленні гетероцикли з двома гетероатомами.

*Гетероциклічні сполуки* – органічні речовини, молекули яких побудовані з циклів, утворених крім атомів карбону атомами інших хімічних елементів, найчастіше - нітрогену, сульфуру, кисню. Останні іноді називають *гетероатомами*, а циклічні системи - *гетероциклами*. Гетероциклічні сполуки класифікують за розміром циклів молекул (три-, чотири-, п'яти- і шестичленні), за кількістю кілець (моно-, бі-, три- і багатоциклічні), за природою гетероатома (містять нітроген, сульфур, кисень тощо), за розташуванням циклів (вільні гетероцикли й гетероцикли з конденсованими ядрами), за кількістю гетероатомів у циклі (один, два і більше). Більшість гетероциклічних сполук мають тривіальні назви, вони і є основою назв їх похідних. Для позначення місця розміщення замісника атоми гетероциклічного кільця нумерують, починаючи нумерацію від гетероатома літерами грецького алфавіту - альфа-, бета-, гама- (при раціональних назвах) або цифрами (за номенклатурою IUPAC).

Гетероциклічні сполуки досить поширені у природі. Велика кількість цих сполук синтезована і кількість їх постійно зростає. Насамперед до них належать такі біологічно важливі речовини, як хлорофіл рослин і гемін крові, пуринові й піримідинові основи нуклеїнових кислот, гетероциклічні амінокислоти (триптофан і гістидин) та імінокислоти (пролін і оксипролін), багато вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>), коферменти (НАД, ФАД), багато гормонів (вазопресин, оцитозин, мелатонін), майже всі алкалоїди, антибіотики, багато медикаментів (анальгін, норсульфазол тощо), барвників (індиго, акрихін) органічних розчинників (піридин) і т. д.

Гетероциклічні сполуки добувають з природної сировини і синтетично. Більшість гетероциклічних сполук мають ароматичні властивості й нагадують бензол.

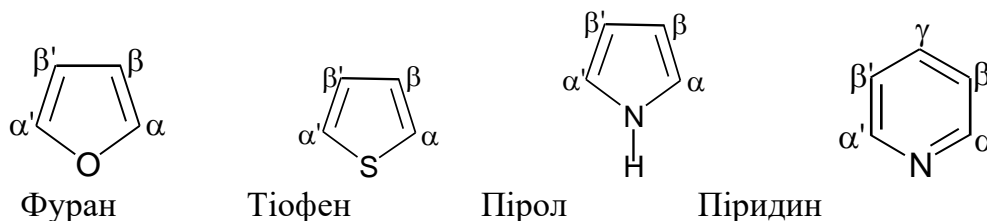
### 1.1. Будова, класифікація гетероциклічних сполук

Гетероциклічними називають сполуки циклічної будови, у циклах яких поряд з атомами вуглецю знаходяться атоми інших елементів. Ці інші атоми називаються гетероатомами. Найчастіше такими гетероатомами є атоми кисню, сірки, азоту. В гетероциклі може знаходитись один, два, три і більше гетероатомів. Однак, згідно з теорією напруги циклів, трьох- та чотирьохчленні цикли малостійкі. Найбільш міцні і тому найчастіше зустрічаються п'яти- та шестичленні гетероцикли.

Класифікацію гетероциклів здійснюють залежно від величини циклу. Відповідно до цього розрізняють три-, чотири-, п'яти-, шестичленні гетероцикли та гетероцикли з більшою кількістю атомів.

Гетероциклічні сполуки багаточисленні, дуже розповсюджені в природі та мають важливе практичне значення. До них належать такі речовини, як хлорофіл – зелена речовина рослин, гем – фарбуюча речовина крові та багато інших природних фарбуючих речовин, вітаміни, антибіотики (пеніцилін), лікарські речовини, пестициди.

Гетероциклічні сполуки називають за тривіальною, раціональною та систематичною номенклатурою. Для давно відомих гетероциклічних сполук часто використовують тривіальні назви. Наприклад, пірол, піридин, фуран, індол, пурин та ін. В раціональній номенклатурі за основу беруть назву певного гетероциклу – фурану, тіофену, піролу, піридину чи іншого, а положення замісників у них позначають цифрами або буквами грецького алфавіту. В гетероциклах з одним гетероатомом нумерацію починають з цього гетероатома:

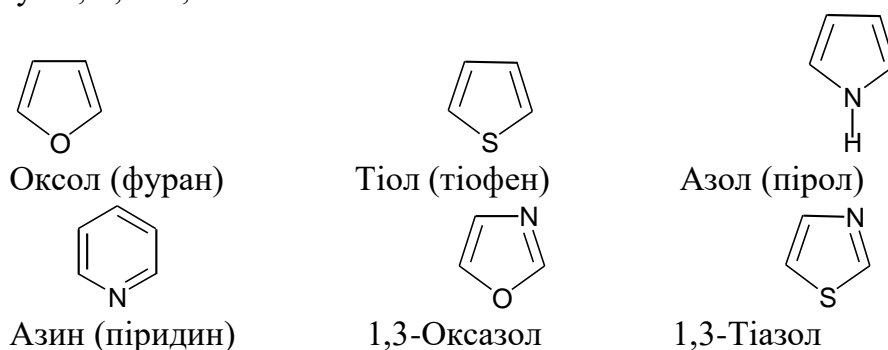


У п'ятичленних гетероциклах з одним гетероатомом положення 2 і 5 позначають відповідно буквами  $\alpha$  і  $\alpha'$ , положення 3 і 4 –  $\beta$ ,  $\beta'$ . У шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом положення 2, 3 і 4 позначають відповідно буквами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , а положення 5 і 6 –  $\alpha'$  і  $\beta'$ .

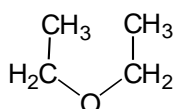
Сучасна наукова номенклатура гетероциклічної системи включає величину циклу, його ненасиченість, кількість гетероатомів, їх вид і положення. Назва гетероциклу за цією номенклатурою складається з трьох частин: кореня – вказує розмір циклу, суфікса – вказує ступінь ненасиченості гетероциклічної системи і префікса – вказує вид гетеро атомів і їх кількість. Тричленний цикл має корінь *-ір*, чотиричленний – *-ет*, п'ятичленний – *-ол*, шестичленний – *-ин*. Насичені гетероцикли з атомом азоту мають суфікс *-идин*, насичені гетероцикли без атома азоту мають суфікс *-ан*, насичені гетероциклічні системи мають суфікс *-ин*.

Природа гетероатома вказується префіксами *окса-*, *тіа-* і *аза-* відповідно для кисню, сірки і азоту; префікси *діокса-*, *дитіа-*, *діаза-* означають відповідно два атоми кисню, сірки й азоту. Якщо в гетероциклі 2 і більше різних гетероатомів, то вони перераховуються за старшинством: кисень раніше від сірки, а сірка раніше від азоту, і їх нумерують у такому порядку: O, S, N.

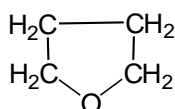
При наявності в гетероциклі одного атома кисню і одного атома азоту використовують префікс – *оксаза-*, а при наявності одного атома сірки й одного атома азоту – *тіаза-*. При одночасному перебуванні в циклі третинного атома азоту і групи NH цифрою 1 позначають атом азоту групи NH. У цьому випадку нумерацію проводять у такому порядку: O, S, NH, N.



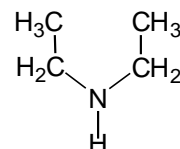
Гетероцикли, які не містять крайніх зв'язків, як правило, за хімічними та фізичними властивостями схожі на відповідні циклічні сполуки:



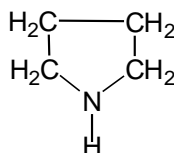
діетиловий ефір



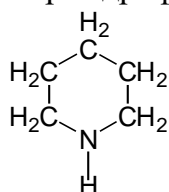
тетрагідрофуран



діетиламін



піролідин



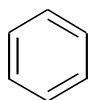
піперидин

Існує інша величезна група гетероциклів, які мають спряжену систему кратних зв'язків. Такого роду гетероцикли нагадують своєю стійкістю і типами реакцій бензол і його похідні та називаються ароматичними гетероциклічними сполуками.

Згідно правила Хюккеля, циклічна система має ароматичні властивості, якщо вона:

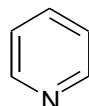
- 1) містить  $4n+2$  узагальнюючих електронів;
- 2) має безперервний ланцюг спряження;
- 3) є компланарною.

Порівняємо дві сполуки:



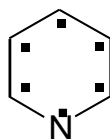
бензол

та



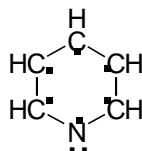
піридин

В молекулі бензолу атоми карбону знаходяться у стані  $sp^2$  – гібридизації. Четвертий електрон кожного атому С не гібридується. При цьому утворюється секстет електронів, узагальнених усіма атомами циклу (ароматичний секстет).



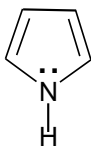
Хмари негібризованих  $\pi$ -електронів, що мають форму об'ємних вісімок, перекриваючись одна з одною, утворюють єдину  $\pi$ -електронну хмару.

Аналогічно можна пояснити ароматичний характер піридину. Тільки в утворенні електронного секстету в природі беруть участь  $5\pi$ -електронів від атомів вуглецю та один електрон від азоту:



В атомі азоту зберігається неподілена пара електронів. Ця пара електронів не входить до ароматичного секстету; система компланарна; підлягає правилу Хюккеля:  $4n+2$ .

Розглянемо електронну п'ятичленного гетероциклу – піролу, утвореного чотирма атомами вуглецю та атомом азоту, і що містить два подвійних зв'язки:



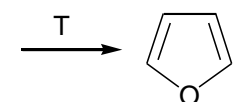
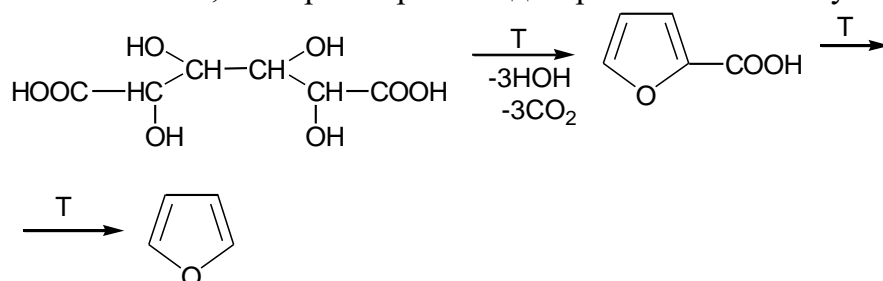
У молекулі піролу також утворюється ароматичний секстет за рахунок чотирьох  $\pi$ -електронів атомів вуглецю та двох неподілених  $p$ -електронів атома азоту. Таким чином в ядрі утворюється спільна система секстету електронів і ядро має ароматичні властивості. Виконується перше правило ароматичності: міститься  $4n+2 = 4 \cdot 1 + 2 = 6$  узагальнених електронів. Виконується і друга умова ароматичності – зберігається безперервний ланцюг спряження, в який входить неподілена пара електронів атома азоту. Всі атоми лежать в одній площині, система компланарна. Таким чином, в п'ятичленному гетероциклі 6 електронів делокалізовані між 5-ма атомами, що утворюють даний цикл.

## 1.2. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

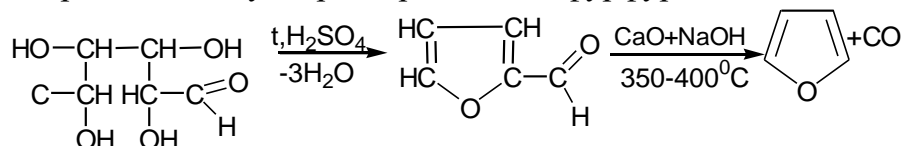
З п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом найважливіше значення мають: фуран, тіофен і пірол. Для фурану, тіофену, піролу та їх похідних типовими є реакції електрофільного заміщення: нітрування, сульфування, галогенування, ацилування та ін. Така особливість властивостей цих гетероциклічних сполук пов'язана з їх електронною будовою. У циклах цих речовин містяться як атоми вуглецю, так і гетероатоми. Вуглецеві атоми і гетероатоми сполучені з сусідніми атомами вуглецю  $\sigma$ -зв'язками.

Методи добування:

а) Фуран добувають при сухій перегонці слизової кислоти. Спочатку утворюється пірослизева кислота, яка при нагріванні декарбоксілюється з утворенням фурану:



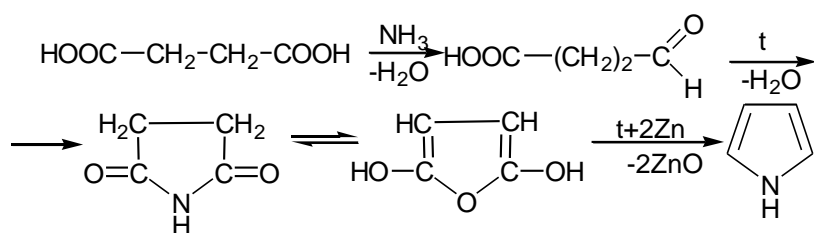
б) Нагрівають з сірчаною кислотою продукти, що містять полісахариди (дерешина, соняшникове лушпиння, солома), при гідролізі яких утворюються пектози. Пектози під дією кислот, втрачаючи воду, перетворюються в фурфурол.



фурфурол

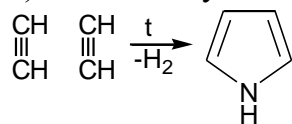
Пірол:

1) з бурштинової кислоти та аміаку:



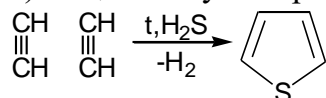
амід янтарної кислоти

2) з ацетилену та аміаку:

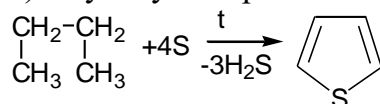


Тіофен:

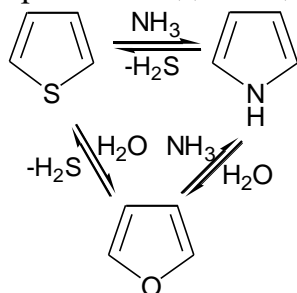
1) з ацетилену та сірководню:



2) з бутану та сірки:

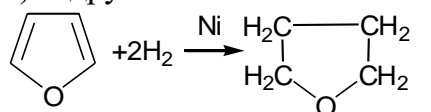


Перетворення за Ю.К. Юр'євим (російським вченим) показують, що фуран, тіофен, пірол при 450<sup>0</sup>С в присутності каталізатора Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і під дією відповідних агентів перетворюються один в одне.

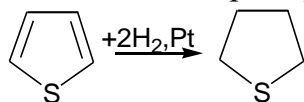


Для ароматичних гетероциклічних сполук характерні властивості як і для бензолу:

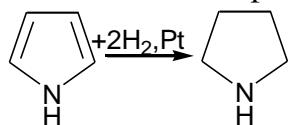
1) Гідрування.



тетрагідрофуран



тіофан

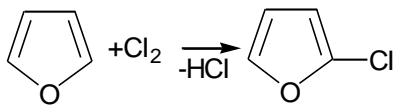


піролідин

Електрофільне заміщення в ядрі фурану, тіофену та піролу проходить значно легше, ніж у бензолі, при цьому утворюються в основному α-ізомери.

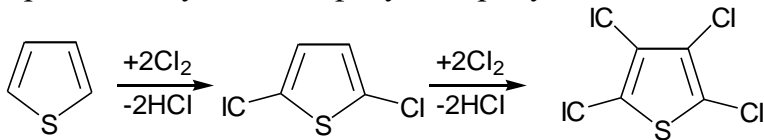
2) Галогенування.

Фуран легко галогенується з утворенням α-галогенфурану:



α-хлорфуран

При галогенуванні тіофену та піролу найчастіше одержують ди- та тетрапохідні:

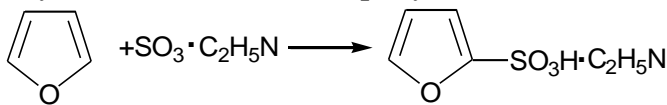


α,α-дихлортіофен

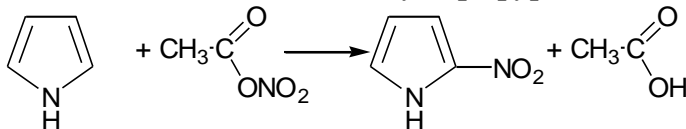
α,α,β,β-тетрахлортіофен

### 3) Сульфування, нітрування.

Так як фуранове та пірольне кільця дуже чутливі до дій мінеральних кислот (цикли розкриваються і вступають у реакцію полімеризації), тому їх сульфують комплексом  $\text{SO}_3$  з піридином, а нітрують більш м'яким нітруючим реагентом – ацетилнітратом (утворюється при змішуванні оцтового ангідриду з азотною кислотою):



α-сульфофуран

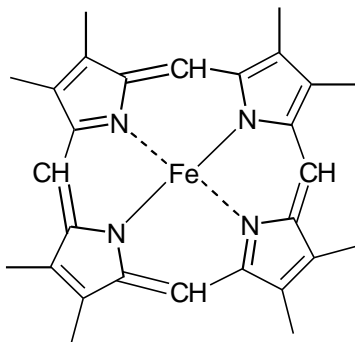


Тіофен можна сульфувати безпосередньо  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , а нітрувати  $\text{HNO}_3$  та  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Пірол та його похідні утворюють основу багатьох біологічно важливих пігментів: пігментів крові (гемоглобін) і пігментів зелених частин рослин (хлорофіл).

В основі молекул цих пігментів лежить ядро порфірину. Фарбуюча речовина крові гемоглобін складається з білка глобіну та пігменту гема.

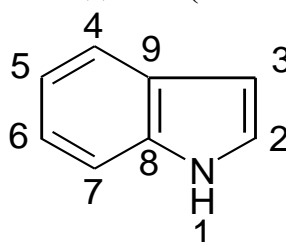
Гем є парафіном з комплексозв'язаним іоном  $\text{Fe}^{2+}$ :



Гем переносить кисень з легень у тканини та  $\text{CO}_2$  з тканин у легені, тобто реалізує процес дихання.

Хлорофіл – комплекс заміщеного парафіну з  $\text{Mg}^{2+}$  з в якості комплексоутворювача.

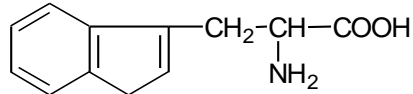
Ядро піролу може бути сконденсоване з ядром бензолу, при цьому утворюється ароматичний гетероцикл, який називається індолом (бензпіролом):



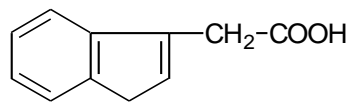


Зустрічається індол у кам'яновугільній солі, утворюється при гнитті білків. Чистий індол має запах жасміну та апельсину.

Ядро індолу міститься в більшості молекул фізіологічно активних речовин. Наприклад:



триптофан 3-(індол-3-іл)-аланін

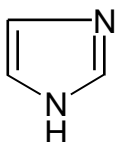


3-індоліоцтова кислота

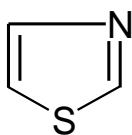
Триптофан – одна з незамінних амінокислот, а 3-індоліоцтова кислота – найбільш широко відомий стимулятор росту рослин.

### 1.3. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами

Найважливіші:



імідазол

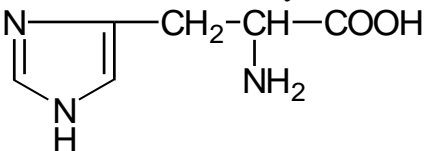


тіазол

Імідазол – тверда речовина, а тіазол – рідина, добре розчинні у воді.

Угрупування цих гетероциклів містяться в багатьох складних природних та синтетичних сполуках, які є цінними лікарськими речовинами, вітамінами і т.п.

Так кільце імідазолу входить до складу гістидину однієї з незамінних  $\alpha$ -амінокислот.



гістидин або  $\beta$ (4-імідазоліл)-аланін

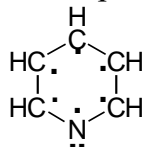
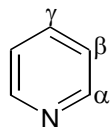
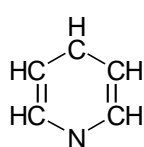
Кільце тіазолу входить до складу пеніцилінів – речовин, які належать до групи антибіотиків.

Антибіотиками називають органічні речовини, які виробляються в процесі життєдіяльності бактеріями, грибами, дріжджами і мають властивості припиняти ріст мікроорганізмів або вбивати їх.

Кільце тіазолу входить також в молекулу норсульфазолу:

### 1.4. Ароматичні шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

Одним з найбільш важливих шестичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом є піридин, будова якого виражається формулою:

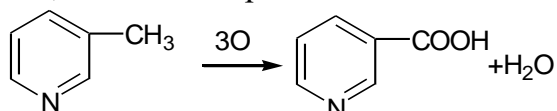


Піридин – рідина з неприємним запахом, розчиняється у воді, може бути виділена з кам'яновугільної смоли.

Як видно з формули, піридин за будовою аналогічний до бензолу, це означає, що він повинен проявляти ароматичні властивості. Ароматичний характер піридинового ядра пояснюється тим, що утворюється ароматичний секстет з шести  $\pi$ -електронів, в утворенні якого беруть участь п'ять  $\pi$ -електронів від атомів вуглецю і один електрон від азоту. У азоту також зберігається неподілена електронна пара.

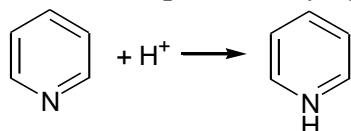
Завдяки наявності неподіленої пари електронів у атома азоту піридин проявляє властивості основи. Основність піридину наближується до основності амінів.

Подібно до бензолу піридин стійкий до дії окислювачів, а при окисненні його гомологів, також як і при окисненні гомологів бензолу, окислюються тільки їх радикали:



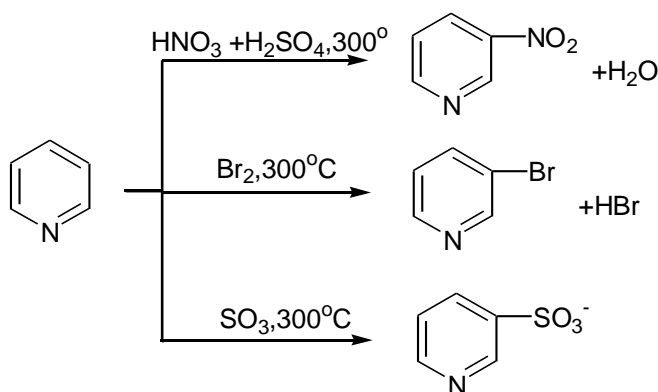
нікотинова кислота ( $\beta$ -піридинкарбонова кислота)

Подібно до бензолу піридин вступає в реакції електрофільного заміщення: галогенування, нітрування та сульфування. Але всі ці реакції протікають важче, ніж у бензолі. Це пояснюється тим, що всі ці реакції в основному протікають в кислому середовищі, де піридин існує у вигляді катіону:



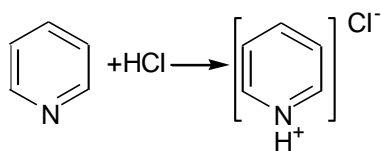
Позитивний заряд на атомі азоту значно знижує загальну електронну густину в ядрі і ускладнює атаку електрофільною частиною.

Реакції протікають за рівнянням:



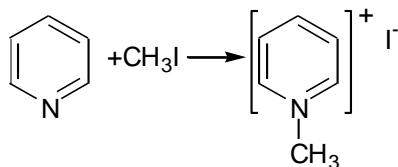
Замісники вступають в ядро піридину майже завжди в  $\beta$ -положення (мета-положення відносна атому азоту). Тобто атом азоту поводить себе подібно до замісників II роду в бензольному ядрі. Це пояснюється тим, що електронегативність у азоту більше, ніж у вуглецю, він відтягує на себе електронну густину піридинового кільця, причому у більшому ступені від атомів вуглецю, що близько знаходяться, тому велика електронна густина зберігається в атомів вуглецю в мета-положенні.

Наявність в циклі атома азоту надає піридину ряд властивостей, що відрізняють його від бензолу. Так, піридин і його гомологи є слабкими основами та з сильними кислотами подібно до амінів утворюють солі.



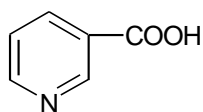
сіль піридину

Піридин легко утворює четвертинні солі (алкілювання піридину):



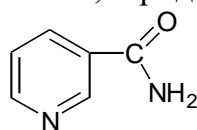
йодистий N-метилпіридиній

Ядро піридину входить в цілий ряд біологічно важливих сполук. Наприклад, нікотинава кислота і β-піридин, карбонова кислота, піридин-3-ілкарбонова кислота.



нікотинава кислота

β-піридинкарбонова кислота

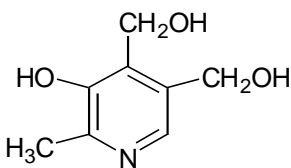


амід нікотинавої кислоти

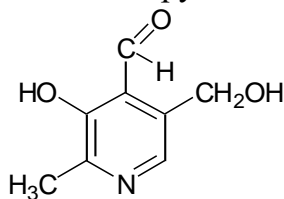
вітамін PP

Обидві ці сполуки виявились вітамінами, попереджають пелагру – тяжке захворювання, викликане порушенням діяльності щитовидної залози та нервової системи.

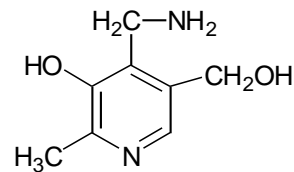
Цикл піридину містить також вітаміни групи B:



піридоксол (вітамін B<sub>6</sub>)



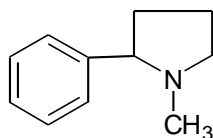
піридоксам



піридоксамін

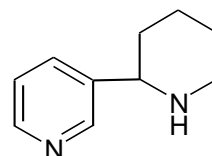
Піридинове кільце входить до складу багатьох алкалоїдів. Алкалоїди – азотовмісні органічні речовини основного характеру (алкалі-луг-сполуки, подібні до лугів), є продуктами життєдіяльності рослин і часто мають сильну фізіологічну дію. У більшості вони дуже ядовиті, але в малих дозах багато алкалоїдів є цінними ліками.

Алкалоїди, які містять гетероцикли, поділяють на групи в залежності від характеру гетероциклічних систем. До алкалоїдів групи піридину належать нікотин і анабазин:



нікотин

(кільце піридину і піролідину)

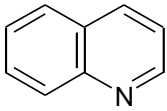


анабазин

(кільце піридину і піперидину)

Застосовуються нікотин і анабазин як інсектициди для боротьби з шкідниками сільськогосподарства.

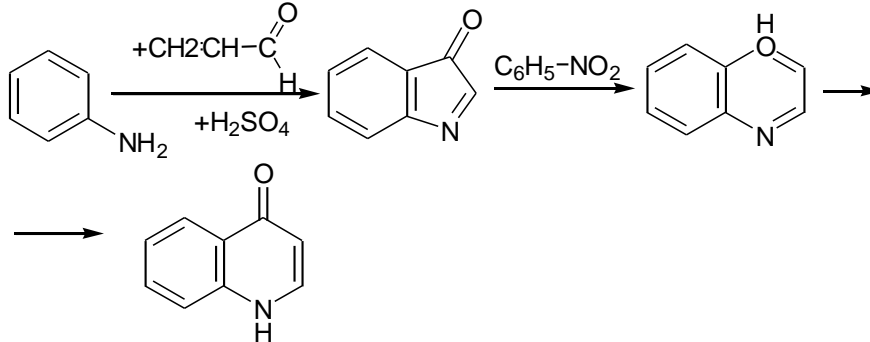
Нікотин міститься в листках тютюну (8%), є сильною отрутою (смертельна доза – 40 мг). Піридинове кільце, конденсоване з бензольним кільцем, називається хіноліном:



Найбільш електроннодефіцитні положення:  $\delta^+$  (2,4).

Методи синтезу хінолінової системи:

1) Синтез Краупа:

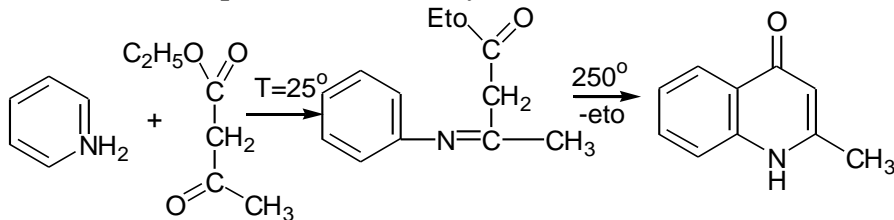


(гліцерин+H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

4-гідроксихінолін лактин-лактам таутомерія

2) Синтез Конраха-Лімпах-Кнора:

взаємодія дикарбонільних сполук:

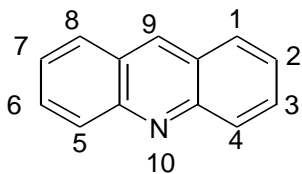


2-метил-хінолон-4

Для хіноліну характерні реакції електрофільного заміщення ( $S_E$ ) під дією H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Заміщення може відбуватися в положення:  $\delta^-$  (3,6,8).

Як і для Ру для хіноліну характерні основні властивості:  $pK = 4,9$ ; конденсоване кільце феніленове. Характерні реакції кватернізації, приєднання сильної кислоти.

Хінолін подібний до піридину – має неприємний запах, рідина з  $t^0_{кип} 237-240^{\circ}C$ . Чистий хінолін – отрута. Похідні хіноліну – цінні ліки. Є алкалоїди з групи хіноліну – хінін, хінідин.

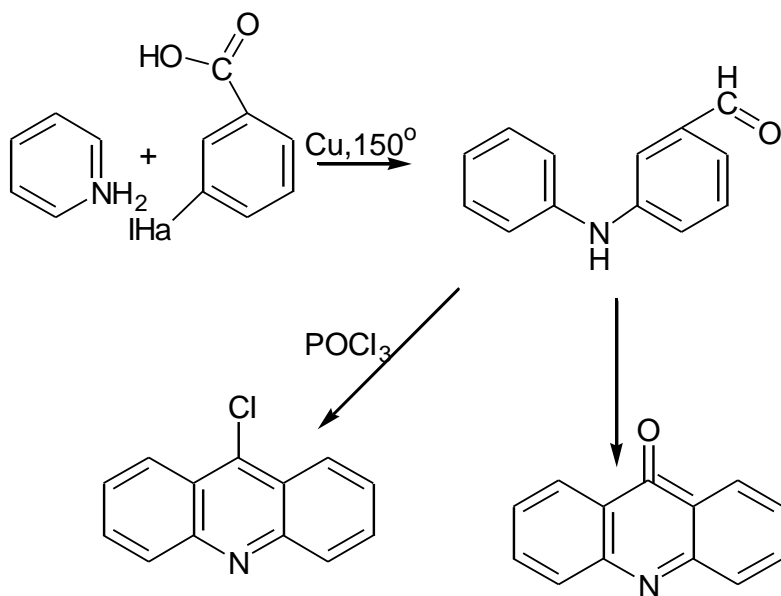


дибензпіридин

Акридин

Найбільш електронно-дефіцитне положення (9).

Синтез за реакцією Ульмана:

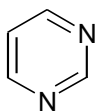


9-хлоракридин

акридон

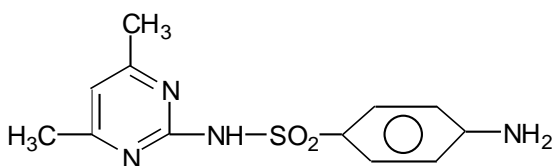
### 1.5. Ароматичні шестичленні гетероцикли з двома гетеро атомами

Найважливішим представником цієї групи сполук є піримідин і його похідні.



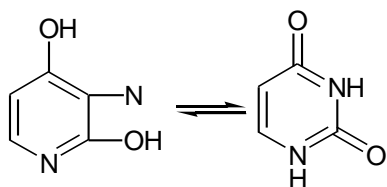
піримідин

До похідних піримідину належать кращі з сульфамідних препаратів, н-д сульфадимезин:

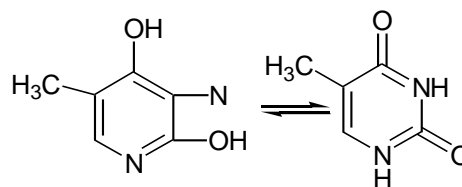


сульфадимезин

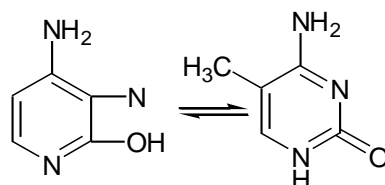
Окси- і амінопохідні піримідину входять до складу нуклеїнових кислот:



2,4-диоксипіримідин (урацил)



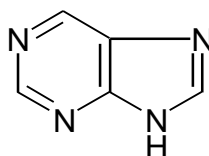
5-метил-2,4-диоксипіримідин (тимін)



2-окси-4-амінопіримідин (цитозин)

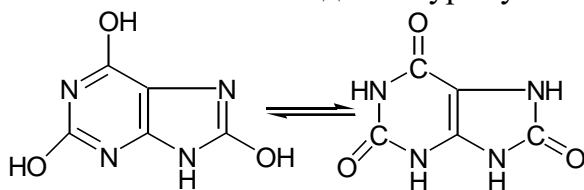
Називають ці похідні піримідиновими основами.

Серед природних речовин зустрічаються різноманітні складні полігетероциклічні сполуки з конденсованими гетероциклами. До такого роду сполук належать пурин та його похідні. Пурин являє собою гетероциклічну систему, що містить два сконденсованих гетероцикли: цикл піримідину (I) і цикл амідазолу (II).



Сам пурин у природних продуктах не зустрічається. Похідні пурину – пуринові основи – наряду з піримідиновими основами входять до складу нуклеїнових кислот і складних білків (нуклеопротеїдів). Похідні пурину належать до алкалоїдів групи пурину.

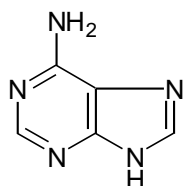
Найважливішою похідною пурину є сечова кислота (2,6,8-триоксипурин):



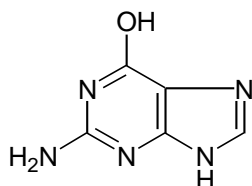
сечова кислота

Солі сечової кислоти (урати) відкладаються при неправильній роботі організму в суглобах і у вигляді ниркових каменів. Сечова кислота виділяється з сечею людини і тварин, як кінцевий продукт білкового обміну. У великій кількості міститься в екскрементах птахів і плазунів (в екскрементах змій міститься до 90%).

Окси- і амінопохідні пурину – аденін і гуанін – входять до складу нуклеїнових кислот:

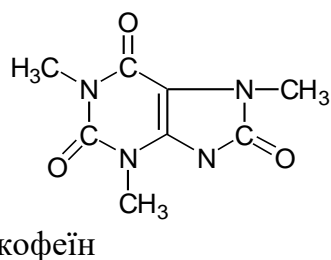
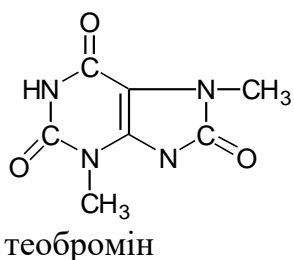


аденін



гуанін

До пуринових похідних належать алкалоїди: какао (теобромін), кави та чаю (кофеїн):



Теобромін одержують з бобів какао (до 1,8%). Застосовується при гіпертонії, так як має судинно-розширюючу дію. Кофеїн міститься в чаї (у сухих листках чаю до 5%) і каві (до 3%). Кофеїн – важливий засіб, збуджуючий нервову систему, стимулюючий роботу серця.

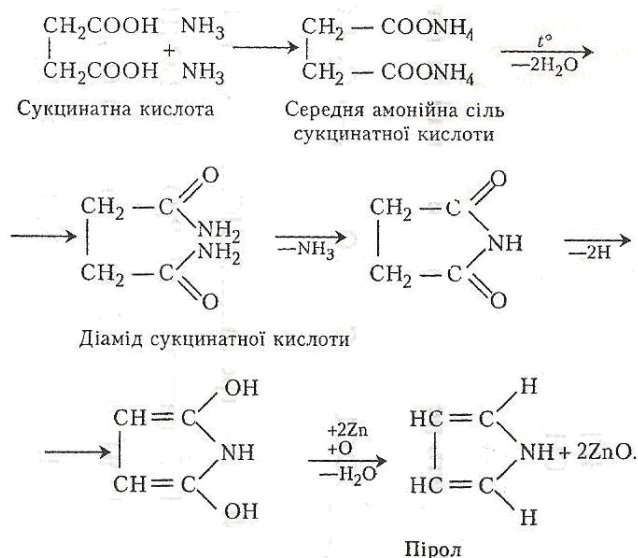
### Лабораторні роботи «Гетероциклічні сполуки»

#### Робота 1. Добування піролу з сукцинатної кислоти

Пірол – безбарвна рідина, кипить при 129,76 °С, важко розчиняється у воді, добре – в органічних розчинниках. Його добувають з кам'яновугільної смоли, сукцинатної кислоти, амонійної солі слизової кислоти, каталітичним амонілізом фурану, взаємодією ацетилену з аміаком. Пірольне ядро – структурний компонент багатьох біологічно важливих сполук (наприклад, хлорофілів, геміну, вітаміну В<sub>12</sub>). Відновленням і карбоксилюванням піролу добувають пролін, а при введенні в молекулу останнього групи –ОН – оксипролін. Пірол – вихідна речовина для синтезу медикаментів тетраїодпіролу (йодолу – антисептика), полівінілпіролідону – замінника плазми крові.

*Хід роботи.* У фарфорову чашку вносять 0,5 г сукцинатної кислоти, додають 50 мл концентрованого розчину аміаку, 1 г цинкового пилу й упарюють. Утворюється осад, який переносять у суху пробірку та прожарюють. Утворюється пара піролу. Якщо внести в неї соснову скалку, змочену хлоридною кислотою, і підпалити, полум'я стає яскраво-червоним (звідси і назва: гр. rugos – вогонь, лат. oleum – олія).

*Хімізм.* Пірол утворюється внаслідок комплексу хімічних перетворень:

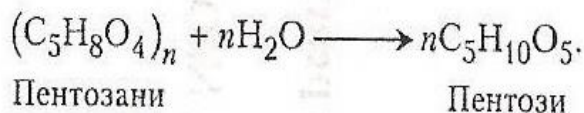


#### Робота 2. Добування фурфуролу

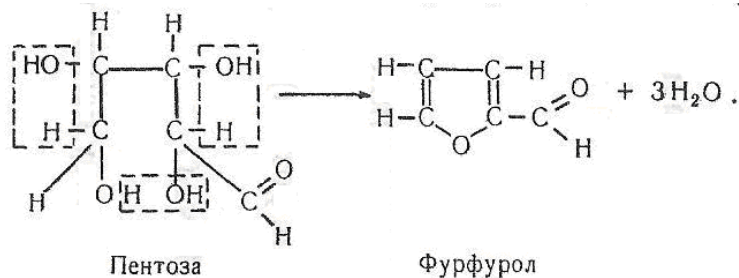
Фурфурол – рідина блідо-жовтого кольору із запахом свіжого хліба, кипить при 161,7°C, важко розчиняється у воді, добре – в ацетоні, діетиловому етері, утворює азеотропну суміш з водою (вона кипить при 97,9 °C і містить 35 % фурфуролу). На повітрі темніє. Добувають гідролізом пентозанів (зокрема, висівки: лат. furfur - висівки; кукурудзяних качанів, рисової та вівсяної лузги, деревної тирси тощо). При наявності деяких каталізаторів (наприклад,  $Zn(SeO_2)_2$ ) легко декарбонілюється з утворенням фурану. Хімічно активна речовина - вступає в хімічні реакції, типові для альдегідів, зокрема в реакції заміщення атомів гідрогену в положенні 5. У лужному середовищі окислюється до пірослизової кислоти, в кислому – до малеїнової. Широко використовується в органічному синтезі. Є джерелом добування фурану та фуранових смол, гарним органічним розчинником (для нафтових масел і рослинних олій, екстрагентом для бутадієну), вихідною сировиною для синтезу багатьох медикаментів.

*Хід роботи.* Беруть суху пробірку, 0,1 її об'єму заповнюють свіжою тирсою і додають такий самий об'єм водного розчину хлоридної кислоти (1:1) з таким розрахунком, щоб була вкрита тирса. Суміш кип'ятять протягом 5–7 хв. Охолоджують і додають кілька крапель аніліну або сульфату аніліну. З'являється яскраво-червоне забарвлення.

*Хімізм.* Спочатку під дією хлоридної кислоти відбувається гідроліз пентозанів:



Далі під впливом гарячої хлоридної кислоти відбувається дегідратація пентоз, що зумовлює утворення фурфуролу:



Після цього відбувається реакція конденсації фурфуролу й аніліну з утворенням продукту, забарвленого в яскраво-червоний колір.

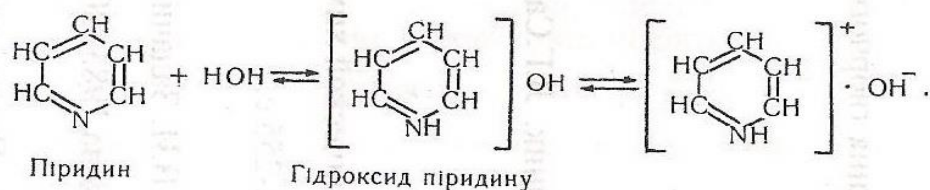
### **Робота 3. Вивчення властивостей піридину**

*Піридин* – безбарвна рідина з неприємним запахом, гігроскопічна, кипить при 106,3 °C, добре розчиняється у воді та органічних розчинниках. Піридин виділяють з кам'яновугільної смоли, продуктів сухої перегонки деревини, торфу, кісток або добувають синтетично, переважно з ацетилену та ціанідної кислоти або з аміаку й ацетальдегіду. Має ароматичні властивості. Піридин важче, ніж бензол, вступає в реакції електрофільного заміщення, легше - нуклеофільного. З неорганічними кислотами утворює стійкі солі, з алкілгалогенідами - солі N-алкілпіридинію, а з галогенідами металів,  $SO_2$ ,  $SO_3$ ,  $Br_2$ ,  $H_2O$  – комплексні сполуки. При взаємодії з надкислотами піридин окислюється до N-оксиду, може відновлюватися за допомогою натрію в етанолі до піперидину. Піридин використовується для синтезу багатьох барвників, вітамінів (PP), як органічний розчинник, пластифікатор, для виробництва деяких пестицидів, медикаментів тощо.

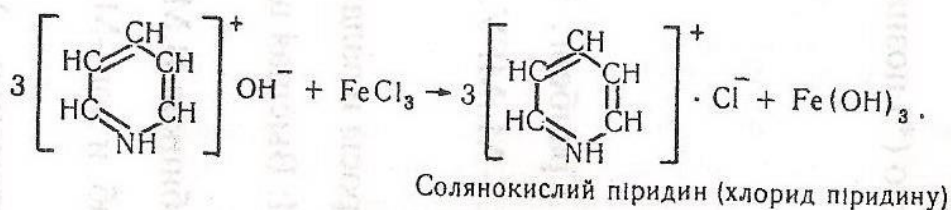


*Хід роботи.* У чисту суху пробірку наливають 5-6 мл води, додають 5-10 крапель піридину і збовтують. Вміст пробірки ділять на три однакові частини, розливаючи ще в дві пробірки. В першу пробірку вносять смужку червоного лакмусового папірця – він синіє. В другу пробірку додають 2–3 краплі 1 % розчину хлориду феруму (III) – випадає буро-червоний осад гідроксиду феруму (III). У третю пробірку додають кілька крапель 1% розчину сульфату купруму - утворюється синій осад комплексної солі.

*Хімізм.* Кожна з виконаних хімічних реакцій характеризує певні властивості піридину. Насамперед піридин сполучається з водою, утворюючи слабку органічну основу, що дисоціює:



У другій пробірці випадає осад - сульфат піридину і гідроксид феруму (III) буро-червоного або червоно-бурого кольору, що свідчить про основні властивості піридину:



У третій пробірці утворюється комплексна сіль синього кольору – сульфат піридину:



#### **Робота 4. Кольорові реакції антипірину та пірамідону з хлоридом феруму (III)**

*Антипірин* (феназон, 1-феніл-2,3-диметилпіразолон-5) - біла кристалічна речовина без запаху, гіркувата на смак, плавиться при 110-113 °С, добре розчиняється у воді (1:1) та органічних розчинниках. Застосовується в медицині й ветеринарії як болезаспокійливий та жарознижувальний засіб. Існує в двох таутомерних формах - енольній та кетонній.

*Пірамідон* (1-феніл-2,3-диметил-4,4-диметиламінопіразолон-5) - безбарвна кристалічна речовина, іноді жовтуватого кольору, без запаху, гірка на смак, розчиняється в суміші води та етанолу (20:2), плавиться при 107-109 °С. Застосовується в медицині й ветеринарії як жарознижувальний та болезаспокійливий засіб.

Антипірин і пірамідон можуть взаємодіяти з хлоридом феруму (III) з утворенням забарвлених сполук. Це використовують для виявлення і диференціації препаратів.

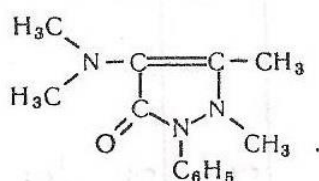
*Хід роботи.* Беруть дві хімічно чисті пробірки. В одну пробірку вносять 1-2 краплі 0,1 % розчину антипірину, в іншу 0,1 % розчину пірамідону. Потім у кожен пробірку додають 1-2 краплі 1% розчину хлориду феруму (III). Енольна форма антипірину з хлоридом феруму утворює стійку комплексну

сполуку, забарвлену в оранжево-червоний колір. На відміну від антипірину суміш у другій пробірці забарвлюється у фіолетовий колір, сполука нестійка та швидко руйнується.

*Хімізм.* У першій пробірці антипірин, взаємодіючи з хлоридом феруму, утворює забарвлену комплексну сполуку такого типу:



Забарвлення в другій пробірці виникає складніше. Під дією хлориду феруму (III) відбувається окислення диметиламіногрупи з утворенням нестійких забарвлених у фіолетовий колір сполук:



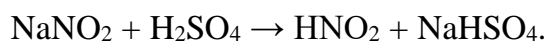
Хімізм такого окислення складний і недостатньо вивчений.

### **Робота 5. Взаємодія антипірину та пірамідону з нітритною кислотою**

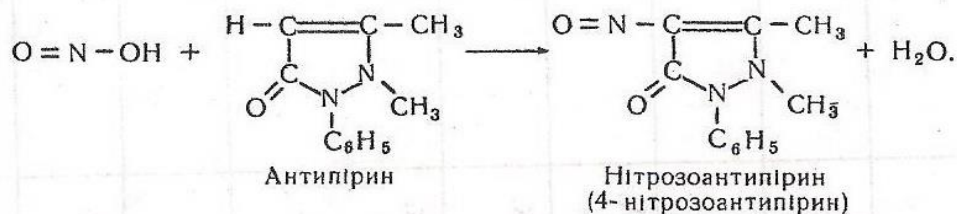
Обидва препарати можуть вступати в реакцію з нітритною кислотою, що дає змогу добути відповідні похідні. Зокрема, взаємодію антипірину з нітритною кислотою використовують у хімічному синтезі для добування таких лікарських засобів, як амідопірин, анальгін, бутадіон тощо.

*Хід роботи.* Беруть дві пробірки. У першу вносять 1–2 краплі 0,1 % розчину антипірину, в іншу – 0,1 % розчину пірамідону. В обидві пробірки додають по 1–2 краплі 0,5 н розчину сульфатної кислоти і 2–4 краплі 0,5н розчину нітриту натрію. В обох пробірках змінюється забарвлення: у першій воно стає зеленим, у другій – фіолетовим.

*Хімізм.* Спочатку утворюється нітритна кислота:



Потім нітритна кислота взаємодіє з антипірином і пірамідоном:



*Нітрузоантипірин* – барвник, що має стійке зелене забарвлення. Пірамідон, взаємодіючи з нітритною кислотою, утворює барвник нестійкої будови фіолетового кольору, що швидко блідне й зникає.

## Робота 6. Відновлення індиго глюкозою

Індиго (2,2'-біс-індоліпдиго – темно-синій з мідним відтінком барвник, має вигляд дрібних кристалів, плавиться при 390 – 392 °С (з розкладанням), розчиняється в нітробензолі, аніліні та хлороформі, не розчиняється у воді. Як барвник відомий ще в античні часи. Вперше його виділили в Індії з рослин *Indigofera tinctoria* і *Isatis tinctoria*. Після з'ясування будови був добутий синтетично (А. Байер, 1880). У наш час індиго добувають найчастіше з аніліну та монохлорацетатної кислоти при температурі близько 100 °С та наявності  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ , плавленням утвореного N-фенілгліцину (у вигляді калійної солі) в суміші  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  і  $\text{NaNH}_2$  (при 200 °С і 0,2–0,3МПа) з послідовним окисненням киснем повітря.

Індиго легко вступає в реакції заміщення з галогенами, сульфується і відновлюється (наприклад,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  за наявності луку) в лейкоформу – біле індиго, що добре розчиняється у воді. Цю властивість використовують для фарбування тканин. Останні просочують розчином білого індиго і залишають на повітрі. Під дією кисню повітря біле індиго, яке знаходиться на тканині, окиснюється в синє, яке й надає тканині синього кольору. Цей процес називають у технології кубовим фарбуванням. Для поліпшення якості відновлення застосовують домішки глюкози у водному лужному середовищі.

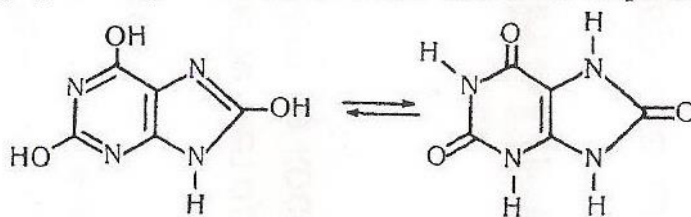
*Хід роботи.* У суху чисту пробірку наливають 5 мл 5 % розчину глюкози, додають 0,1 г карбонату натрію і кілька крапель 1 % розчину індигокарміну (динатрієвої солі індиго-5,5'-дисульфокислоти). З'являється темно-синє забарвлення. Потім пробірку струшують і нагрівають. Темно-синє забарвлення зникає і з'являється жовте – утворилось біле індиго. У пробірку занурюють смужку білої тканини, наприклад бинта. Через кілька хвилин смужку виймають і висушують на повітрі. Вона забарвилася у темно-синій стійкий колір.

*Хімізм.* Взаємні перетворення синього індигокарміну в білий і білого індигокарміну в синій можна підсумувати за допомогою таких хімічних реакцій:



## Робота 7. Розчинність уратної (сечової) кислоти та її солей

Уратна кислота (2,6,8-триоксипурин) існує в двох таутомерних формах (рівновага значно зміщена вправо):

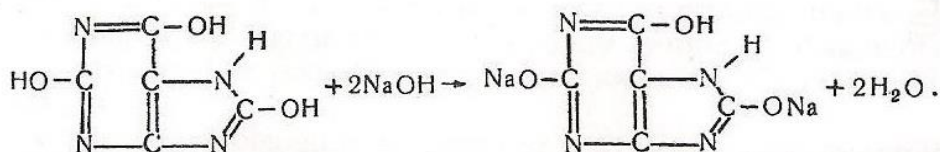


Це кристалічна речовина білого кольору, розкладається при температурі понад 400 °С (без плавлення), важко розчиняється у воді, етанолі, діетиловому етері, добре – в гліцерині та гарячій сульфатній кислоті. Уратна кислота – кінцевий продукт нуклеїнового обміну в організмі тварин. Виділяється у складі сечі, частково – поту та калу. При деяких захворюваннях (наприклад, подагрі) в суглобах, хрящах, сухожилкових піхвах і слизових сумках, нирках, шкірі та м'язах відкладаються вузлики уратної кислоти та її солей (уратів). Навколо вузликів розвивається запальний процес. Найбільш виражені подагричні вузли в ділянці суглобів пальців.

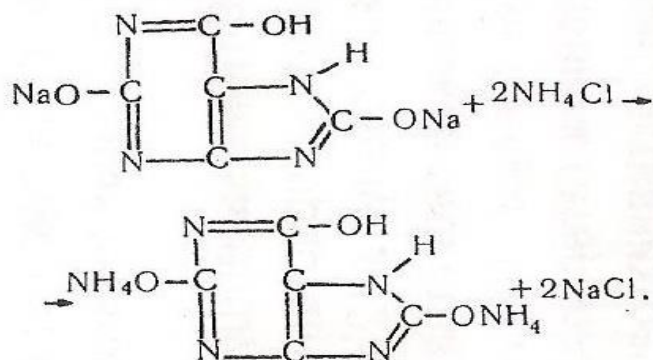
Уратна кислота – основний продукт кінцевого азотистого обміну у птахів. Їх екскременти (гуано) містять у середньому до 25 % чистої уратної кислоти, звідки її часто й добувають. Існує кілька синтетичних способів добування уратної кислоти. Уратна кислота – сировина для синтетичного добування кофеїну. В клінічній біохімії нерідко виникає необхідність визначення (якісного та кількісного) уратної кислоти в біологічних рідинах.

*Хід роботи.* У пробірку вносять кілька кристаликів уратної кислоти, додають 5–10 крапель води, збовтують і спостерігають за розчиненням. На дні пробірки залишаються нерозчиненими кристалики уратної кислоти. Потім у пробірку додають кілька крапель 10 % розчину їдкого натру і зміст збовтують – відбувається розчинення осаду – уратної кислоти. Наприкінці роботи у пробірку краплями додають 10 % розчин хлориду амонію – випадає осад важкорозчинної солі.

*Хімізм.* При взаємодії енольної форми уратної кислоти з їдким натром утворюється розчинна натрієва сіль уратної кислоти:



Після взаємодії натрієвої солі уратної кислоти (урату натрію) з розчином хлориду амонію утворюється майже нерозчинна амонійна сіль уратної кислоти:



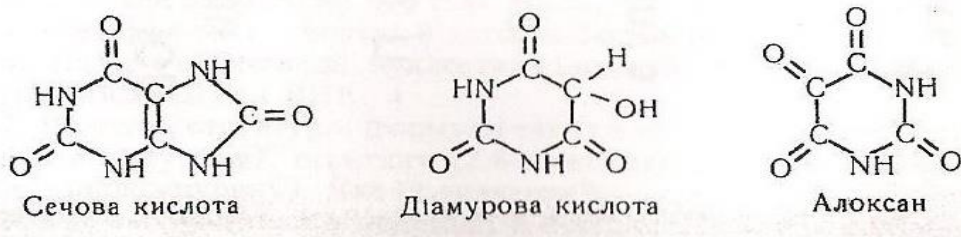
### Робота 8. Мурексидна проба на уратну кислоту

*Мурексид* (пурпурат амонію) – темно-червона кристалічна речовина, важко розчиняється у воді (0,17 % при 20°C), гірше – в етанолі й не розчиняється в діетиловому етері. Використовується як комплексометричний індикатор для визначення кальцію, цинку, аргентуму, кобальту, купруму, мангану та інших хімічних елементів.

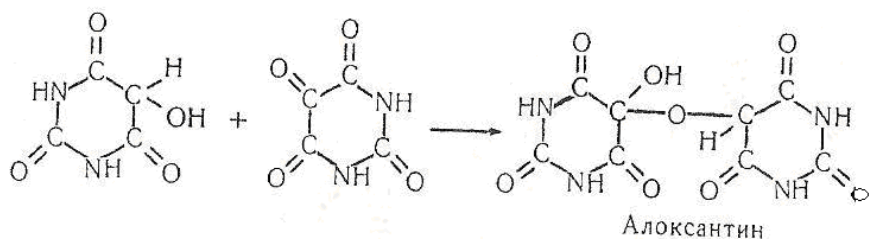
Мурексид утворюється при дії на уратну кислоту нітратної кислоти. Ця реакція дістала назву мурексидної проби і застосовується в біохімічній практиці для виявлення уратної кислоти й уратів, зокрема під час аналізу сечових каменів.

*Хід роботи.* У фарфорову чашку вносять кілька кристалів уратної кислоти і додають 2–3 краплі концентрованої нітратної кислоти. Суміш нагрівають на піщаному нагрівнику доти, доки не залишиться сухий осад, забарвлений у жовто-червоний колір. Чашку охолоджують, а осад з обох боків змочують різними рідинами (за допомогою скляної палички): з одного боку – краплею концентрованого розчину аміаку, з іншого – краплею 10 % розчину їдкою натру. В першому випадку виникає пурпурово-червоне, в другому – синьо-фіолетове забарвлення.

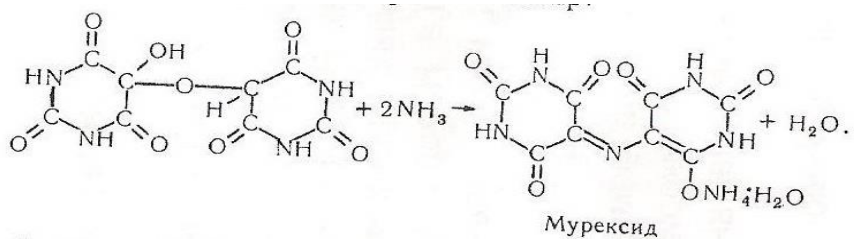
*Хімізм.* Утворення з уратної кислоти під дією нітратної кислоти мурексиду – багатостадійний процес. Спочатку з уратної кислоти утворюється дві сполуки – алоксан і діамурова кислота:



Потім діамурова кислота і алоксан, взаємодіючи між собою, утворюють алоксантин:



Алоксантин, взаємодіючи з концентрованим розчином аміаку, утворює мурексид – амонійну сіль пурпурної кислоти, забарвлену в пурпурово-червоний колір:

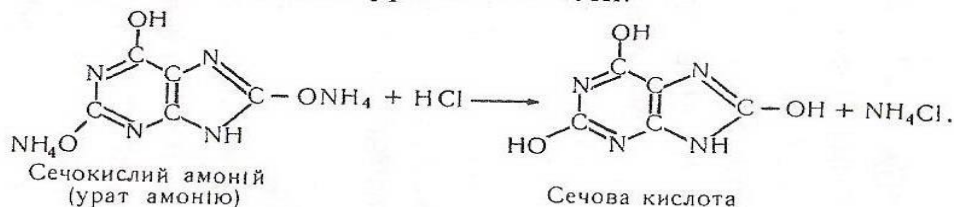


### **Робота 9. Розкладання уратів під дією сильних мінеральних кислот**

Сильні мінеральні кислоти розкладають солі уратної кислоти – урати. Це зумовлює вивільнення уратної кислоти – кристалічного осаду, майже не розчинного у воді. Відкладання скупчень кристалів уратної кислоти в різних ділянках організму людини й тварин спостерігається при окремих проявах патології нуклеїнового обміну. Зокрема, з патологією нуклеїнового обміну пов'язаний патогенез сечокам'яної хвороби, при якій у нирках та сечовивідних шляхах відкладаються солі уратної кислоти та інші речовини. Утворюються камені. Часто такі порушення виявляються у вигляді подагри, коли в різних ділянках організму (особливо в суглобах) відкладаються вузлики кристалів уратної кислоти. Для лікування цих хвороб використовують багато лікарських засобів, у тому числі деякі мінеральні води, зокрема на зразок трускавецької. Такі засоби сприяють розчиненню патологічних утворів (наприклад, препарати, що містять цитратну кислоту й цитрати), їхньому розпаду та видаленню з організму.

*Хід роботи.* На предметне скло піпеткою наносять 1–2 краплі каламутного розчину урату амонію, додають 1–2 краплі 2 н розчину хлоридної кислоти. Осад розчиняється.

*Хімізм.* У реакціях з основами уратна кислота виступає як двохосновна, утворюючи солі біля 2-го і 8-го карбонових атомів пуринового ядра. Під дією хлоридної кислоти така сіль розкладається до уратної кислоти:



### ◆ Контрольні запитання і завдання

1. Які органічні речовини називають гетероциклічними, або гетероциклами? Чим вони відрізняються від карбоциклічних?
2. Яке значення мають гетероциклічні сполуки? Наведіть приклади.
3. У чому виявляється ароматичність гетероциклічних сполук? Наведіть приклади.
4. Як класифікують гетероциклічні сполуки? Наведіть структурні формули основних представників окремих груп гетероциклів.
5. Порівняйте електронну будову тіофену, фурану, піролу і бензолу.
6. Як добувають тіофен, фуран і пірол за Ю.К. Юрьєвим? Накресліть схему взаємних перетворень цих гетероциклів.
7. Напишіть структурні формули відомих вам п'ятичленних гетероциклів з одним і двома гетероатомами. Наведіть структурні формули їх похідних, що мають загальнобіологічне значення та використовуються як ліки.
8. Напишіть структурні формули хлорофілів і геміну. Яке їх значення?
9. Напишіть структурні формули відомих вам гетероциклів з шестичленним ядром, з одним і двома гетероатомами. Яке значення цих сполук?
10. Чим зумовлені основні властивості піролу й піридину? Наведіть рівняння відповідних хімічних реакцій.
11. Напишіть структурні формули й назви основних гетероциклів з конденсованими ядрами.
12. Які гетероциклічні сполуки належать до групи індолу? Напишіть структурні формули їх головних представників.
13. Що таке кубове фарбування? Наведіть його хімізм на прикладі фарбування тканин індигокарміном.
14. Що таке пурин? Що таке пуринові основи? Яке вони мають значення? Напишіть структурні формули таких основ (енольні й кетонні форми).
15. Що таке піримідин? Що таке піримідинові основи? Напишіть їх структурні формули (енольні й кетонні форми).
16. Що таке нуклеозиди, нуклеотиди й нуклеїнові кислоти? Напишіть динуклеотиди ДНК і РНК.
17. Наведіть структурні формули таких похідних пурину: гіпоксантину (6-оксипурину), ксантину (2,6-діоксипурину) й уратної кислоти (2,6,6'-триоксипурину). Яке їх значення?

18. Яке застосування в медицині й ветеринарії мають похідні гетероциклів? Наведіть приклади.

## ТЕРПЕНИ

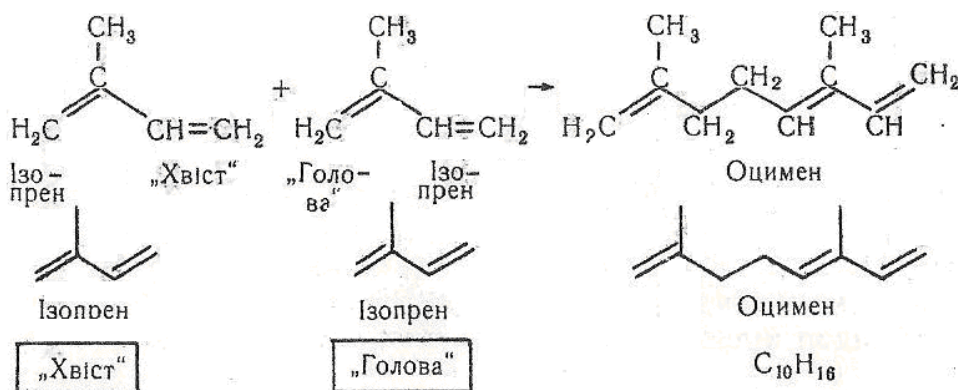
1. Загальна характеристика терпенів.
2. Методи синтезу.
3. Фізико-хімічні властивості терпенів.

**Основні поняття:** ізопрен, таутомерія, методи синтезу терпенів, реакція окиснення.

Терпени (від гр. *terebinthos* – терпенове дерево) – велика група вуглеводнів, побудованих з фрагментів ізопрену  $C_5H_8$  (2-метилбутадієну-1,3). Загальна формула терпенів –  $(C_5H_8)_n$ , де  $n$  може дорівнювати 2, 3, 4 і т. д. Терпени поділяються на ациклічні (аліфатичні – відкриті карбонові ланцюги з трьома подвійними зв'язками – мірцен і оцимен) і циклічні (наприклад, група ментану, пінену, карану, камфану). За кількістю мономерних ланок терпени поділяються на ряди: монотерпени  $C_{10}H_{16}$ , або  $(C_5H_8)_2$ , – власне терпени; полуторні терпени (сесквітерпени)  $C_{15}H_{24}$ , або  $(C_5H_8)_3$ , наприклад фарнезол; дитерпени  $C_{20}H_{32}$ , або  $(C_5H_8)_4$ , наприклад геранілгераніол; тритерпени  $C_{30}H_{42}$  і політерпени  $(C_5H_8)_n$ , наприклад сквален.

Близькими до терпенів за будовою молекул є терпеноїди. Це похідні терпенів, у молекулах яких атоми водню заміщені на спиртову, карбонільну або карбоксильну групу, – терпенові спирти, альдегіди, кетони й карбонові кислоти. Прикладом спирту може бути гераніол, альдегіду – цитраль, кетону – камфора.

У молекулах терпенів ізопренові ланки сполучаються між собою за «ізопреновим правилом». Так, вуглеводневий скелет монотерпену складається з двох молекул ізопрену, сполучених між собою за принципом «голова до хвоста». За цим правилом при формуванні молекули терпену перший атом карбону («голова») однієї терпенової ланки сполучається з останнім атомом карбону («хвостом») другої ланки. Виникає з'єднання на зразок «голова – хвіст». Це можна проілюструвати на прикладі утворення молекули оцимену:



Терпени і терпеноїди містяться в соках, смолі хвойних дерев та ефірних оліях багатьох рослин. *Ефірні олії* – основне джерело для добування терпенів і терпеноїдів. Вони виробляються спеціальними клітинами ефіроолійних рослин, мають сильний приємний запах. Здатність виробляти такі олії мають близько 3000 видів рослин. Промислове значення мають лише 150 – 200 видів. Ефірні олії містяться в корі, стовбурах і листках (наприклад, у герані), пелюстках квіток (тройанди, фіалки, конвалії), насінні (аніс, кмин, гірчиця). Ефірні



олії використовують у парфумерії (наприклад, трояндова та жасминова), харчовій промисловості (коріандрова й анісова), медицині й ветеринарії (м'ятна й евкаліптова).

Цінним джерелом добування таких сполук є *живиця*, або *терпентин*, – смола, яку добувають з різних порід хвойних дерев методом надрізів на корі (підсочування), що зумовлює витікання рідкої смоли. В живиці міститься в середньому 64,5 % твердих і 35,5 % рідких компонентів. Вона складається з твердих смоляних кислот і рідкої суміші легких терпенових вуглеводнів, серед яких 5–20 % становлять сескві- і дитерпени. З живиці добувають скипидар і каніфоль.

*Скипидар* добувають перегонкою живиці або соснової деревини. Нерідко застосовують і метод екстракції, або сульфатне варіння деревини. Скипидар – безбарвна рідина, іноді трохи жовтувата, має смолистый запах, є сумішшю моно-, сескві- і дитерпенів, кипить при 150–170 °С, густина – 0,852–0,864, не розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках. Використовується в медицині й ветеринарії як зовнішній місцевий подразнювальний лікарський засіб (основа мазей і лініментів, які використовують для лікування невралгії та простудних захворювань). Є сировиною, з якої добувають терпінеол, терпінгідрат, багато медикаментів, пестициди тощо.

Терпени – ненасичені вуглеводні. Вони здатні приєднувати гідроген, галогени, галогеноводні, легко вступають у реакції окиснення, можуть підвищувати активність кисню повітря з утворенням озону. Останнє пояснює лікувальний вплив хвойних лісів при захворюваннях легень та антимікробну дію ефірних олій.

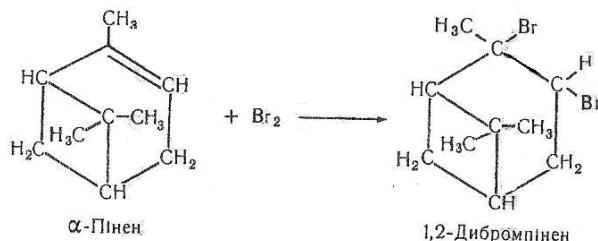
### Лабораторні роботи

#### Робота 1. Приєднання бромиду до $\alpha$ -пінену

*Пінен* – хімічна основа скипидару й багатьох ефірних олій. Широко використовується як розчинник лаків, фарб і восків, у виробництві виробів парфумерії й медикаментів, фотореагентів, інсектицидів та інших продуктів хімічного синтезу. Кипить при 155–156°C, густина – 0,858–0,860, оптично активний (правий і лівий оптичні ізомери обертають площину поляризації світла на +50,6° і -50,6°).

*Хід роботи.* У пробірку наливають 2–3 мл бромної води і додають кілька крапель скипидару. Суміш збовтують і спостерігають за зміною забарвлення суміші (вона з часом стає безбарвною).

*Хімізм.* Пінен, як і всі терпени, вступає в реакцію приєднання бромиду:



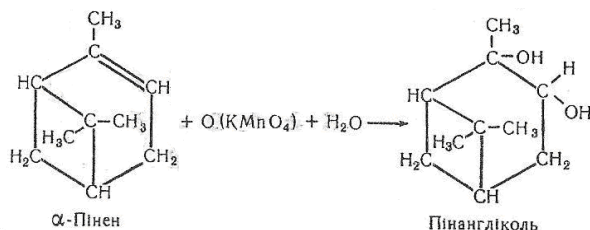
#### Робота 2. Окиснення терпенів розчином перманганату калію

Терпени легко вступають у реакції окиснення, оскільки їх молекули містять подвійні зв'язки.

*Хід роботи.* У пробірку поміщають 3–4 мл 1 % розчину перманганату калію і кілька крапель скипидару. Суміш збовтують. Поступово зникає рожеве забарвлення і на дні

пробірки випадає бурий осад оксиду мангану (IV). Для прискорення реакції можна долити 1 мл 1 % розчину карбонату натрію.

*Хімізм.* Як зазначалося вище, хімічною основою скипидару є  $\alpha$ -пінен. Під впливом атомарного кисню розривається подвійний зв'язок і утворюється двоатомний спирт:

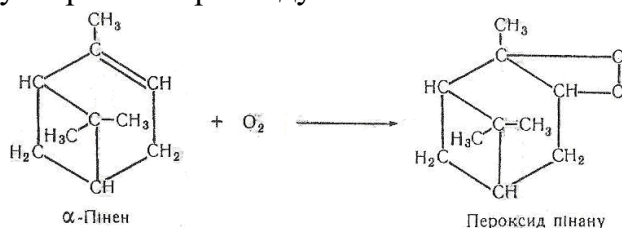


### Робота 3. Окиснення $\alpha$ -пінену скипидару киснем повітря

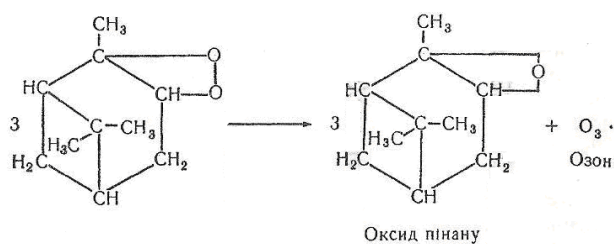
Характерною особливістю терпенів є їх властивість підвищувати активність кисню повітря з утворенням озону. Це пов'язано з наявністю в молекулах терпенів подвійного зв'язку.

*Хід роботи.* У пробірку поміщають 4–5 крапель скипидару, додають 4–5 крапель крохмального клейстеру і кілька крапель 0,5 % розчину йодиду калію. Вміст пробірки сильно збвтують – спостерігається посиніння суміші. Виділяється чистий йод, який адсорбується молекулами крохмалю та спричиняє його посиніння.

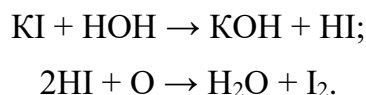
*Хімізм.* Реакції активізації кисню повітря терпенами скипидару відбуваються в кілька етапів. Спочатку кисень повітря сполучається з  $\alpha$ -піненом, що зумовлює утворення пероксиду останнього:



Пероксид - нестійка органічна сполука: він розщеплюється до оксиду пінану, а атоми кисню сполучаються між собою з утворенням озону:



Крім того, атомарний кисень може взаємодіяти з йодидом калію з утворенням вільного йоду. Останній адсорбується молекулами крохмалю, спричиняючи його посиніння:



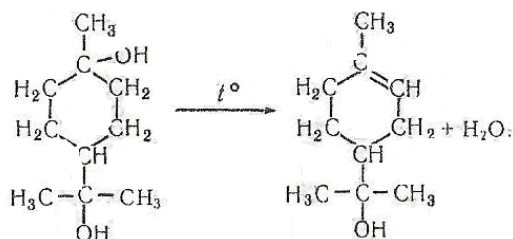
### Робота 4. Добування терпінеолу з терпінгідрату

*Терпінеол і терпінгідрат* – похідні монотерпену ментану. Вони є типовими терпеноїдами, що входять до складу деяких ефірних олій, бальзамів та смол. Терпінгідрат – відхаркувальний засіб, що широко використовується в медицині й ветеринарії для лікування

захворювань легенів і бронхів. Терпенеол міститься в невеликих кількостях у скипидарі, камфорній та геранієвій оліях. Це запашна речовина (запах бузку), використовується в парфумерії, як органічний розчинник, пластифікатор, флотоагент, сировина для добування терпінілацетату та інших запашних речовин.

*Хід роботи.* У пробірку насипають 0,1 г терпінгідрату і 0,2 г сульфату калію, нагрівають на слабкому вогні. Утворюється терпенеол, що має запах бузку.

*Хімізм.* Під дією сульфату калію від молекули терпінгідрату відщеплюється молекула води, що зумовлює утворення терпенеолу:



### **Контрольні запитання і завдання**

1. Що таке терпени і терпеноїди? Назвіть основні з них і напишіть структурні формули.
2. Дайте характеристику природних джерел, з яких добувають основні терпени.
3. Які способи добування терпенів вам відомі? Коротко охарактеризуйте їх.
4. Наведіть приклади ациклічних терпенів. Напишіть їх структурні формули.
5. Напишіть структурні формули терпенів, які відповідають молекулярним формулам  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  і  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$ .
6. Напишіть структурні формули відомих вам моно- і біциклічних терпенів.
7. Напишіть схему добування камфори синтетично.

## Тести

1. До якої групи ліпідів належать терпени?

- 1) простагландини; 2) ізопреноїди; 3) жири; 4) воски; 5) фосфоліпіди;  
6) гліколіпіди.

2. До терпенових вуглеводнів належать ненасичені сполуки складу  $(C_5H_8)_n$ , де  $n$  – число фрагментів ізопренів. Яку назву носить група терпенових вуглеводнів, якщо  $n = 3$ ?

- 1) монотерпени; 2) сесквітерпени; 3) дитерпени; 4) тритерпени;  
5) тетратерпени; 6) політерпени.

3. До терпенових вуглеводнів належать ненасичені сполуки складу  $(C_5H_8)_n$ , де  $n$  – число ізопренових фрагментів. Яку назву носить група терпенових вуглеводнів, якщо  $n = 3$ ?

- 1) монотерпени; 2) сесквітерпени; 3) дитерпени; 4) тритерпени;  
5) тетратерпени; 6) політерпени.

4. До терпенових вуглеводнів належать ненасичені сполуки складу  $(C_5H_8)_n$ , де  $n$  – число ізопренових фрагментів. Яку назву носить група терпенових вуглеводнів, якщо  $n = 4$ ?

- 1) монотерпени; 2) сесквітерпени; 3) дитерпени; 4) тритерпени;  
5) тетратерпени; 6) політерпени.

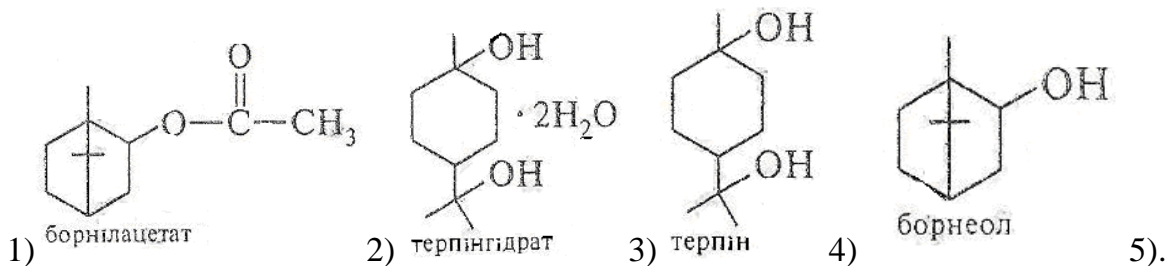
5. До терпенових вуглеводнів належать ненасичені сполуки складу  $(C_5H_8)_n$ , де  $n$  – число ізопренових фрагментів. Яку назву носить група терпенових вуглеводнів, якщо  $n = 6$ ?

- 1) монотерпени; 2) сесквітерпени; 3) дитерпени; 4) тритерпени;  
5) тетратерпени; 6) політерпени.

6. До терпенових вуглеводнів належать ненасичені сполуки складу  $(C_5H_8)_n$ , де  $n$  – число ізопренових фрагментів. Яку назву носить група терпенових вуглеводнів, якщо  $n = 8$ ?

- 1) монотерпени; 2) сесквітерпени; 3) дитерпени; 4) тритерпени;  
5) тетратерпени; 6) політерпени.

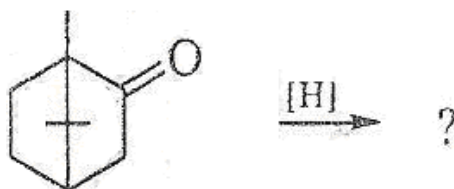
7. Серед наведених нижче сполук оберіть ті, які можуть бути використані для отримання камфори:



8. Серед наведених назв виберіть ті, взаємодія з якими характеризує камфору як кетон:

- 1)  $HNO_3$ ; 2)  $Br_2$ ; 3)  $NH_2OH$ ; 4)  $CH_3OOH$ ; 5)  $C_6H_5NHNH_2$ .

9. З наведених назв виберіть ті, які відповідають продукту реакції:

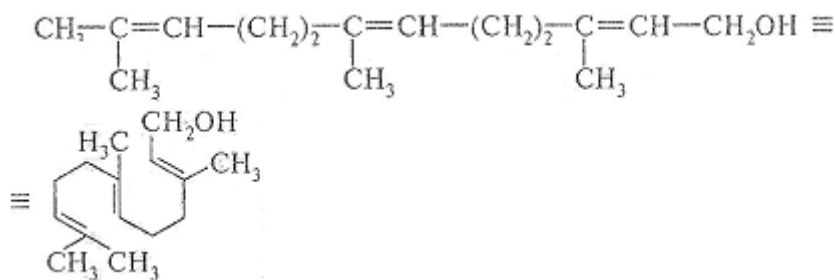


1) борнеол; 2) альфа-пінен; 3) терпін; 4) терпінгідрат; 5) камфен.

10. Відомо, що скипидар володіє ненасиченим характером. Ненасичений характер скипидару можна довести реакціями:

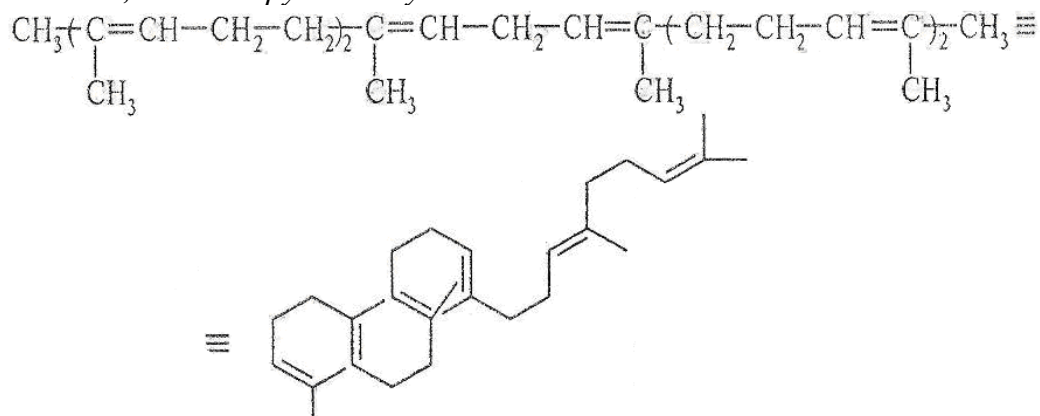
1) окиснення на повітрі; 2) з бромною водою; 3) з  $\text{HNO}_3$ ; 4)  $\text{HNO}_2$ ; 5) з водним розчином  $\text{KMnO}_4$ .

11. Визначте, до якої групи сполук належить фарнезол:



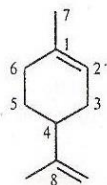
1) біциклічний спирт; 2) моноциклічний спирт; 3) поліеновий спирт; 4) біциклічний кетон; 5) насичений спирт.

12. Визначте, до якої групи сполук належить сквален:



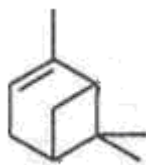
1) біциклічний альдегід; 2) полієн; 3) біциклічний алкан; 4) моноциклічний спирт; 5) моноциклічний алкан.

13. Визначте, до якої групи сполук належить лимонен:



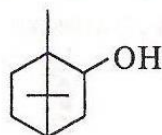
1) моноциклічний дієн; 2) аліфатичний кетон; 3) циклоалкан; 4) біциклічний альдегід; 5) циклополієн.

14. Визначте, до якої групи сполук належить альфа-пінен:



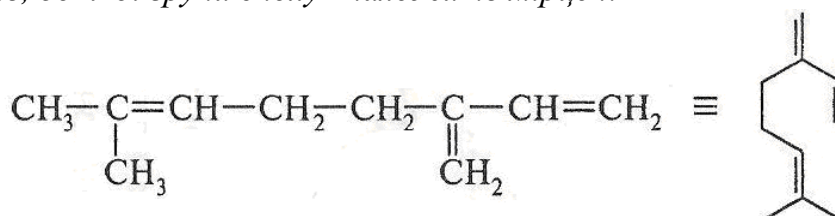
- 1) моноциклічний алкен; 2) ароматичний вуглеводень;  
3) біциклічний полієн; 4) біциклічний спирт; 5) циклоалкан.

15. Визначте, до якої групи наведених сполук належить борнеол:



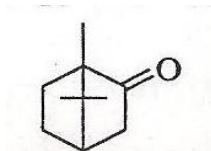
- 1) аліфатичний спирт; 2) біциклічний кетон; 3) поліциклічний полієн; 4) біциклічний спирт; 5) циклоалкан.

16. Вкажіть, до якої групи сполук належить мірцен:



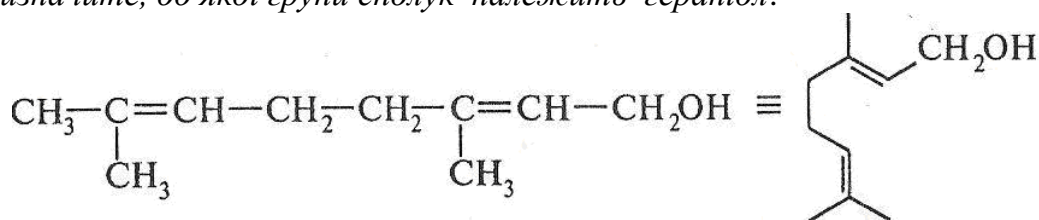
- 1) аліфатичний спирт; 2) аліфатичний полієн; 3) моноциклічний альдегід; 4) біциклічний альдегід; 5) циклоалкан.

17. Вкажіть, до якої групи сполук належить камфора:



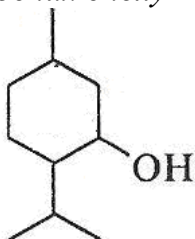
- 1) аліфатичний кетон; 2) біциклічний кетон; 3) біциклічний алкен;  
4) аліфатичний спирт; 5) циклоалканол.

18. Визначте, до якої групи сполук належить гераніол:



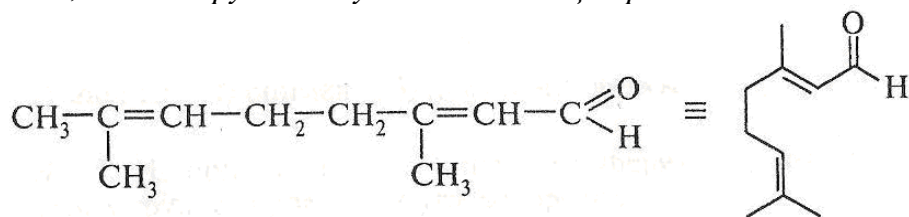
- 1) дієновий альдегід; 2) дієновий спирт; 3) моноциклічний дієн;  
4) аліфатичний спирт; 5) біциклічний дієн.

19. Визначте, до якої групи наведених сполук належить ментол:



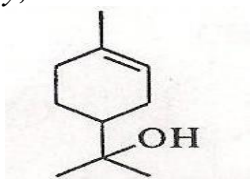
- 1) біциклічний спирт; 2) моноциклічний спирт; 3) циклоалкан;  
4) аліфатичний спирт; 5) біциклічний кетон.

20. Визначте, до якої групи сполук належить цитраль:

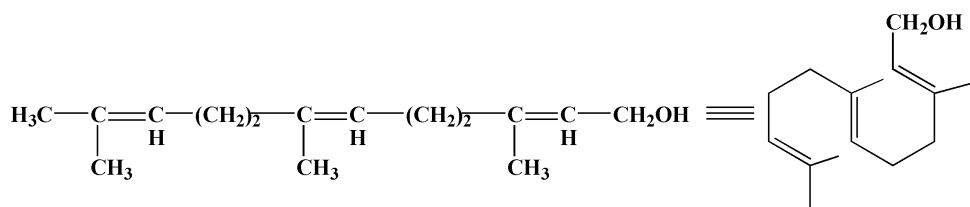


- 1) моноциклічний альдегід; 2) біциклічний спирт; 3) аліциклічний альдегід; 4) дієновий спирт; 5) дієновий альдегід.

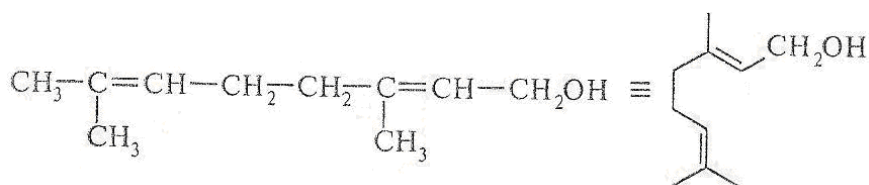
21. З наведених назв виберіть ту, яка відповідає даному терпеноїду :



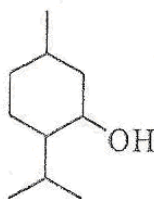
- 1) гераніол; 2) нерол; 3) фарнезол; 4) альфа-терпінеол; 5) ментол. № 22. 22. 3 наведених назв, виберіть ту, яка відповідає даному терпеноїду:



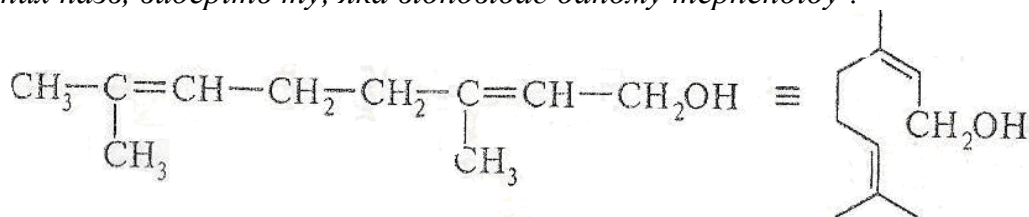
- 1) гераніол; 2) нерол; 3) фарнезол; 4) альфа-терпінеол; 5) ментол.  
23. З наведених назв, виберіть ту, яка відповідає даному терпеноїду :



- 1) гераніол; 2) нерол; 3) фарнезол; 4) альфа-терпінеол; 5) ментол.  
24. З наведених назв виберіть ту, яка відповідає даному терпену:



- 1) гераніол; 2) нерол; 3) фарнезол; 4) альфа-терпінеол; 5) ментол.  
25. З наведених назв, виберіть ту, яка відповідає даному терпеноїду :




- 1) гераніол; 2) нерол; 3) фарнезол; 4) альфа-терпінеол; 5) ментол.

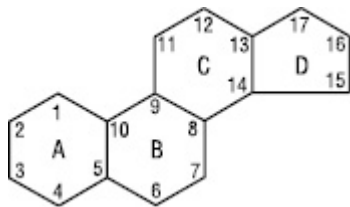
## СТЕРОЇДИ ТА АЛКАЛОЇДИ

1. Загальна характеристика стероїдів.
2. Загальна характеристика алкалоїдів.
3. Методи синтезу.

**Основні поняття:** таутомерія та номенклатура стероїдів, методи синтезу, фізико-хімічні властивості.

### 15.1 Стероїди

 *Стероїди* (грец. *steros* – твердий + *eidos* – вигляд) – клас органічних сполук, в основі структури яких лежить циклопентанпергідрофенантрен, або стеран. Ця система складається з трьох конденсованих циклогексанових кілець (А, В та С) і циклопентанового кільця D.



Стеран

З точки зору стереохімії стеран може існувати у трьох просторових конфігураціях кілець А, В, С і D: група 5  $\alpha$  має орієнтацію цис-транс-транс; група 5  $\beta$  – стероїди з конфігурацією транс-транс-транс; група кардіостероїдів з цис-транс-цис розташуванням кілець, що відрізняє аглікони серцевих глікозидів від інших природних стероїдів, в яких кільця С/D займають транс-положення.



Цис-транс-транс



Транс-транс-транс



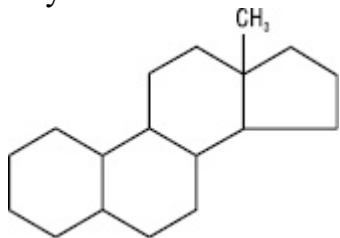
Цис-транс-цис

Стероїди – речовини тваринного чи рослинного походження з високою біологічною активністю. Стероїди утворюються у природі з ізопреноїдних попередників. Особливістю будови стероїдів є наявність конденсованої тетрациклічної системи гонану. Ядро гонану у стероїдах може бути насиченим чи частково насиченим, містити алкільні й деякі функціональні групи – гідроксильні, карбонільні чи карбоксильну.

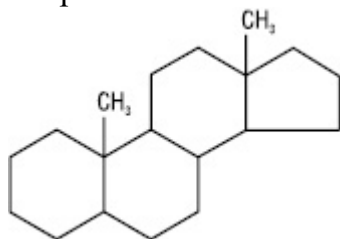
Подібно до інших ізопреноїдів, біосинтез стероїдів відбувається з ацетил-КоА через мевалонову кислоту, з якої утворюються ізопренові фрагменти. Загальний біогенетичний попередник стероїдів – сквален; епоксид останнього циклізується, окиснюється з подальшим відщепленням декількох атомів вуглецю й перетворюється на



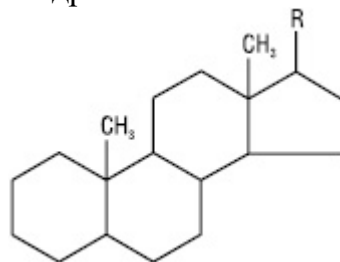
ланостерол у тварин або циклоартенол у рослин. Основна маса стероїдів знаходиться в мікросомах (мембранах ендоплазматичного ретикулуму) і в мітохондріях. Різні види стероїдів широко розповсюджені в природі і зустрічаються в мікроорганізмах, рослинах і у тварин. Більшість стероїдів містить  $-CH_3$ -групи в положеннях С-10 і С-13,  $-OH$ -групу (або кетогрупу) біля атома С-3 і бічний ланцюг – у С-17. Залежно від характеру замісників біля С-17 і наявності  $-CH_3$ -груп розрізняють похідні естрану, андростану, прегнану, холану та холестану.



Естран



Андростан



Прегнан –  $R=CH_2CH_3$ ;

холан –  $R=CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ;

холестан –  $R=CH(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$

Стероїди – порівняно неполярні (гідрофобні) сполуки. Завдяки окремим полярним групам, гідрокси- чи оксогрупі вони можуть виявляти амфіфільні властивості. Найбільше ці властивості виражені в солях жовчних кислот. Майже всі стероїди – кристалічні речовини, оптично активні, краще розчиняються в органічних сполуках, ніж у воді. Характерною особливістю вторинних спиртів групи С27–С29 тваринного або рослинного походження є їх існування у кристалічному вигляді з Тпл у межах 100–200 °С.

До стероїдів належать стероли; жовчні кислоти та жовчні спирти містять карбоксильну або гідроксильну групу в бічному ланцюгу, сприяють перетравлюванню їжі в кишечнику хребетних; сигнальними речовинами, які регулюють обмін речовин, ріст і репродуктивні функції організму, є стероїдні гормони, зокрема статеві гормони (прогестерон, андрогени, естрогени) і кортикостероїди (гормони кори надниркових залоз), подібні сигнальні стероїди зустрічаються в рослинах; стероїдні сапогеніни характерні для рослин родин лілійних, пасльонових, ранникових, діоскорейних, агавових та інших, у вигляді глікозидів вони проявляють поверхнево-активні й гемолітичні властивості; кардіостероїди – геніни серцевих глікозидів, які містять у С-17 ненасичений п'ятичленний (карденоліди) або шестичленний (буфадієноліди) лактонний цикл, проявляють кардіотонічну дію; стероїдні алкалоїди; вітаміни групи D є ненасиченими похідними стеринів, які беруть участь у регуляції обміну кальцію й формуванні скелета у хребетних;

екдистероїди – більш рання щодо еволюції форма похідних холестерану, до яких належать екдизони, або гормони линяння комах, що посилюють процеси білкового обміну, мають психостимулюючу та адаптогенну дію. Стероїдними лактонами рослинного походження є вітаноліди та брасиноїди; деякі стероїди амфібій та голкошкірих є досить сильними нервово-паралітичними отрутами (батрахотоксин, буфотоксин з групи буфадієнолідів, гонотурин А).

Досить популярними наразі є анаболічні стероїди, що являють собою групу лікарських засобів. Їх використання спортсменами досягло епідемічного розмаху.

*Анаболічні стероїди* користуються великою популярністю серед спортсменів, оскільки вони проявляють ефекти, аналогічні ефектам природного чоловічого полового гормону - тестостерону.

Тестостерон в організмі проявляє два основних ефекти: андрогенний та анаболічний, які найбільшою мірою виявляються у хлопчиків у період полового дозрівання. Андрогенні зміни проявляються в таких вторинних половых ознаках, як ріст волосся по чоловічому типі, огрубіння голосу й завершення розвитку половых залоз. Анаболічні зміни торкаються росту й розвитку багатьох тканин організму, і найбільш вираженою зміною в пубертатному періоді є швидкий приріст м'язової маси.

Анаболічні стероїди на цілком законних підставах використовуються в медицині. Їхнє застосування може сприятливо впливати на лікування деяких форм анемії й остеопорозу, а також слугувати засобом попередження м'язової дистрофії при деяких захворюваннях.

Фізіологічні й психологічні ефекти. Спортсмени можуть приймати анаболічні стероїди з різних причин, як фізіологічних, так і психологічних. Однак у день змагань вони приймають стероїди не для одержання гострого ефекту, а використовують їх як атрибут у своєму тренувальному процесі протягом декількох місяців до змагань. У цьому випадку стероїди призначаються для забезпечення анаболічного ефекту як перед тренувальними впливами, так і після них.

Сьогодні застосування анаболічних стероїдів значною мірою має під собою фізіологічну основу (хоча мотивації для цього можуть носити зовсім інший характер), що полягає у прагненні збільшити м'язову масу для поліпшення фізичних можливостей або підвищення спортивного результату.

Однак анаболічні стероїди здатні також стимулювати продукцію еритроцитів, у зв'язку із чим вони можуть становити певний інтерес для спортсменів, що тренуються в розвитку аеробної витривалості, як засоби, що сприяють поліпшенню перенесення кисню до м'язів. Крім того, анаболічні стероїди обумовлюють більш швидке протікання відбудовних процесів після напружених фізичних навантажень, у зв'язку із чим вони можуть потрапити у сферу уваги представників різних видів спорту.

Один з ергогенних ефектів анаболічних стероїдів - підвищена дратівливість і агресивність. Ці фізіологічні зміни дозволяють спортсменам тренуватися більш інтенсивно й ширше розвивати свої функціональні можливості.

Цілком очевидно, що анаболічні стероїди можуть сприяти приросту м'язової маси, але чи можуть вони сприяти збільшенню м'язової сили?

У більш ніж 50 % проведених у лабораторних умовах дослідженнях була виявлена ефективність використання анаболічних стероїдів для прояву силових показників та появи показників міцності.

Хоча анаболічні стероїди й можуть сприяти збільшенню продукції еритроцитів у хворих з деякими різновидами анемії, все-таки вони не проявляють ефекту в людей з нормальним їхнім рівнем. Крім того, як було показано в декількох роботах, застосування

стероїдів не впливає на показники МПК та аеробної витривалості. Не було отримано підтверджень і щодо їхнього сприятливого впливу на швидкість протікання відновних процесів у бігунів на довгі дистанції в період виконання ними значних тренувальних навантажень.

Імовірність ризику для здоров'я, пов'язаного із застосуванням анаболічних стероїдів, ґрунтується на результатах спостережень за пацієнтами, які застосовували ці препарати протягом багатьох років. Часто можливість прояву негативних наслідків застосування анаболічних стероїдів ігнорується спортсменами, які помилково вважають, що їх це омине. Однак останні дані свідчать про те, що в осіб, що самостійно приймала стероїди, виникають серйозні проблеми зі здоров'ям. Деякі з них несуттєві й не вимагають проведення лікувальних заходів, у той час як інші є небезпечними.

Анаболічні стероїди впливають на зовнішні ознаки, які, хоча й не становлять небезпеки для здоров'я, можуть викликати в деяких людей відчуття дискомфорту. До таких змін належать: поява вугрів, запальні зміни сальних залоз, облісіння, ріст волосся на тілі, накопичення води в організмі, збільшення грудних залоз у дорослих чоловіків і дітей обох статей, а в дорослих жінок - зменшення їхніх розмірів, а також збільшення клітора й огрубіння голосу. Проявляються помірні зміни властивостей особистості, як, наприклад, підвищення агресивності. Однак, відповідно до деяких повідомлень, в окремих людей агресивність і ворожість набувають вираженого характеру.

Найбільш серйозні проблеми зі здоров'ям, викликані застосуванням стероїдів, пов'язані з ушкодженням печінки й розвитком коронарної недостатності. Деякі побічні ефекти цих засобів підвищують ймовірність передчасного розвитку атеросклерозу - головної причини коронарної недостатності й інфаркту міокарда. Стероїди можуть обумовити накопичення рідини й натрію в організмі й тим самим призвести до підвищення кров'яного тиску, що є провідним чинником ризику при атеросклерозі.

*Стероли (стерини)* – це високомолекулярні циклічні спирти, що у вільному стані або у вигляді складних ефірів містяться в організмі людини, більшості тварин і рослин. Усі стерини містять β-гідроксильну групу при С-3 і один чи кілька подвійних зв'язків у кільці В та бічному ланцюзі при С-17. У молекулах стеринів відсутні карбоксильні й карбонільні групи. Вільні стероли та їх похідні входять до складу клітинних мембран усіх організмів (за винятком бактерій) та використовуються для утворення фізіологічно активних речовин. Найпоширенішими з тваринних стеролів, з яких утворюються жовчні кислоти, є гормони кори надниркової залози та статеві гормони. Рослинні стероли (фітостерини) за хімічною будовою дещо відрізняються від тваринних. До них належать ситостероли і стигмастерол, що є в рослинних жирних оліях. Серед групи ситостеролів найважливішим є малотоксичний β-ситостерол. Він перешкоджає згортанню холестеролу у крові, має протизапальну та противиразкову дію, у вільному стані та у вигляді глікозидів міститься у фітопрепаратах з коренів кропиви (*Radices Urticae*) і насіння гарбуза (*Semina Cucurbitae*), які застосовують при запаленні передміхурової залози. У дріжджах і грибах міститься ергостерол, після УФ-опромінювання він перетворюється на кальциферол (вітамін D2).

Стероли застосовують у медицині, ветеринарії та тваринництві. Наразі освоєні хімічні та мікробіологічні технології напівсинтезу стероїдних гормонів із природної сировини (стеринів, жовчних кислот, сапонінів, глікоалкалоїдів), а також методи їх повного хімічного синтезу. Велике значення має синтез штучних стероїдних гормонів із спеціалізованою фізіологічною дією (контрацептивною, анаболічною і т.д.). Фармацевтична промисловість випускає велику кількість препаратів на основі серцевих глікозидів, стероїдних сапонінів, стероїдних алкалоїдів, екдистероїдів та ін.

## Алкалоїди

*Алкалоїди* (від пізньолат. Alkali – луг і eidos – вид) – складні органічні азотовмісні сполуки лужної реакції переважно рослинного походження, також є продуктом життєдіяльності грибів та деяких нижчих тварин (молюски, жаби). Назву – перекладається як «подібні до лугів» – отримали через лужну реакцію водних розчинів перших ізольованих представників. Майже всі алкалоїди мають високу біологічну активність, що обумовлено їх захисною функцією в рослинах. Вони нелеткі, гіркі на смак, фізіологічно і фармакологічно дуже активні, часом отруйні або діють як наркотики. До них належать ще схожі за будовою сполуки, що не мають лужних властивостей, наприклад кофеїн (кава, чай), теобромін (чай), ефедрин. При реакції з кислотами утворюють солі. Більшість алкалоїдів у чистому вигляді – кристали, а деякі – рідини.

Зараз відомо понад 5000 різноманітних алкалоїдів (з них тваринного походження лише близько 50). За хімічною будовою алкалоїди поділяють на похідні: піридину, піролідину, хіноліну, індолу й пурину. Більшість алкалоїдів виявляє сильну фізіологічну дію на організм людини і тварин. У великих дозах – це отрути, в малих багато з них – цінні лікарські препарати. Деякі алкалоїди використовують для боротьби зі шкідниками сільськогосподарських культур (інсектициди – нікотин і анабазин).

Алкалоїди – це складні гетероциклічні сполуки, за допомогою яких відбувається перетворення і збереження азоту в рослинах (їх називають також азотовмісними сполуками). Вміст їх в рослинах невеликий (від 1–2% до тисячної частки відсотка). Кількість алкалоїдів та їхній склад неоднакові не тільки в різних видах рослин, а й у різних частинах тих самих рослин. Найбільше їх у плодах, листках та корінні рослин – від слідів до 2–3, дуже рідко (лише у корі хінного дерева) вміст алкалоїдів може досягати 10–15%. В одній і тій самій рослині, як правило, міститься кілька різних алкалоїдів. Крім того, вміст алкалоїдів залежить від пори року та природних умов місцевості (складу ґрунту, вологості, клімату і т. ін.). Як правило, в рослині міститься не один, а декілька подібних за хімічною будовою алкалоїдів. Іноді ця кількість може досягати понад 20. У рослинах алкалоїди перебувають у сполуках солей численних органічних (винної, лимонної, яблучної, мурашиної, цитринової, шавлевої, маленової, янтарної, молочної, оцтової та ін.), іноді неорганічних кислот (сірчаної, фосфорної). Солі алкалоїдів добре розчиняються у воді (у вільному стані алкалоїди, як правило, не розчинні у воді).

Найбільше алкалоїдів у рослинах таких родин: макових, пасльонових, жовтецевих, метеликових.

Найвідоміші алкалоїди, що знаходять застосування в медицині, містяться в таких рослинах: у головках маку снотворного - морфін, у беладоні лікарській - атропін, у тютюнових листках - нікотин, у листках чаю китайського і зернах кави - кофеїн.

*Дія на людський організм.* Ліки, виготовлені з алкалоїдних рослин, чинять складну й різнобічну дію на живий організм. Вони активізують поділ клітин, підвищують артеріальний тиск, посилюють загальний обмін речовин, поліпшують секрецію травних залоз.

У медицині знайшли застосування такі алкалоїдні рослини, як чай, барбарис звичайний, чистотіл звичайний, головатень, маткові ріжки та ін.

Наприклад, алкалоїд хелідонін, який міститься в чистотілі звичайному, розслабляє гладенькі м'язи кровоносних судин, знижуючи артеріальний тиск. Інші алкалоїди чистотілу – гемохелідонін і метоксихелідонін – впливають на обмін речовин та поділ клітин, завдяки чому перешкоджають росту й розвитку пухлин, тобто є антимиітозними засобами.

Алкалоїд тирамін, виділений з омели білої та грициків, навпаки, викликає звуження судин і підвищення артеріального тиску.

Атропін, екстрагований з дурману звичайного, блекоти чи беладони, вибірково блокує М-холінорецептори. Після вживання атропіновмісних рослин зменшується секреція залоз травного апарату, розширюються зіниці очей, пульс прискорюється, знижується тонус гладеньких м'язів. Перебільшення допустимої дози атропіну може спричинити гостре отруєння: різке рухове збудження («лізе на стіни, мов блекоти об'ївся»), надмірне розширення зіниць, тахікардія, сухість шкіри та слизових оболонок.

У практичній роботі лікаря ветеринарної медицини виникає необхідність провести аналіз кормів і тваринницької продукції на наявність у них певних алкалоїдів. Для цього використовують алкалоїдні реакції, за допомогою яких можна виявити або осадити алкалоїди з розчинів. Використання алкалоїдних реактивів ґрунтується на утворенні ними з алкалоїдами нерозчинних простих солей (реакції з таніном, пікриною кислотою, фосфатно-вольфраматною і фосфатно-молібдатною кислотами) та утворенні подвійних (комплексних) солей (реакції з сулемою, сумішшю розчинів йодидів вісмуту й калію, сульфатною і нітратною кислотами та інші кольорові реакції на алкалоїди).

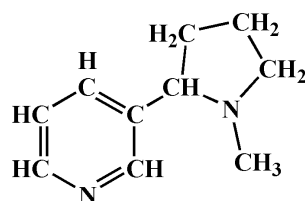
### *Лабораторні роботи*

#### *Робота 1. Добування і властивості нікотину*

*Нікотин* (фр. nicotine – від імені французького дипломата Ж. Ніко, який першим у 1560 р. привіз у Францію тютюн), або 1-метил-2-(3-піридил)-піролідин – безбарвна, оліїста рідина, на повітрі швидко окиснюється і набуває темного кольору, кипить при 246 °С, має запах тютюну, леткий, легко розчиняється у воді, водні розчини обертають площину поляризації світла вправо. Дуже отруйний – смертельна доза для людини становить 40 мг. Має основні властивості. У вигляді нікотин-сульфату використовується для боротьби зі шкідниками сільського господарства.

*Хід роботи.* В колбу місткістю 50-100 мл вносять 2-3 г махорки або тютюну, додають 20-30 мл води і 2-3 мл 10% розчину сульфатної кислоти. Кип'ятять протягом 10-15 хв. Охолоджують і фільтрують. Суміш нейтралізують лугом до появи лужної реакції (контролюють лакмусовим папірцем). Фільтрат ділять на 4 однакові частини, розливають у відповідні пробірки. В першу пробірку додають кілька крапель розчину Люголя – випадає червоно-бурий осад, в другу пробірку додають кілька крапель 10% розчину таніну – випадає білий осад. У третю пробірку додають кілька крапель насиченого розчину пікринової кислоти – випадає жовтий осад. У четверту пробірку додають кілька крапель 1% розчину хлориду меркурію (I) в розчині йодиду калію – утворюється жовтий осад.

*Хімізм.* Нікотин екстрагується з махорки або тютюну водою, підкисленою сульфатною кислотою. Кислота нейтралізується лугом, а алкалоїдні реактиви, які додають у кожную з чотирьох пробірок, утворюють з нікотинном прості нерозчинні солі, оскільки він, маючи два атоми нітрогену у складі своєї молекули, виявляє яскраво виражені основні властивості:



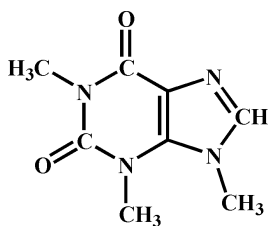
Нікотин

*Примітка.* Реакція з таніном має практичне застосування при отруєнні алкалоїдами. Людині чи тваринам, що отруїлися, дають випити розчин таніну чи міцного чаю (в ньому є танін та інші дубильні речовини). У травному каналі алкалоїд зв'язується в нерозчинну і мало отруйну сполуку. Подальше промивання шлунка сприяє виведенню отрути з організму.

## **Робота 2. Добування кофеїну та вивчення його властивостей**

*Кофеїн* (1,3,7-триметилксантин) – алкалоїд, похідний пурину. Кофеїн – безбарвна кристалічна (у вигляді голчастих кристалів) речовина, плавиться при 234-235 °С, добре розчиняються у воді та органічних розчинниках, гірка на смак, має нейтральну реакцію. Найчастіше його добувають з листків чаю (масова частка кофеїну становить до 5% загальної сухої маси), зерен кави (1,5%), горіхів коли (2-4%). Розроблені методи синтетичного добування кофеїну. Кофеїн – медикамент, що стимулює діяльність серця, збуджує центральну нервову систему, підвищує працездатність, тонус посмугованих м'язів, сильний сечогінний засіб.

*Хід роботи.* В невеличкий тигель вносять 0,5-1 г чайного листя і накривають годинниковим склом. Поміщають на азбестову сітку й обережно нагрівають. Через кілька хвилин виділяється вода, після чого сублимується кофеїн у вигляді ніжних блискучих кристалів:



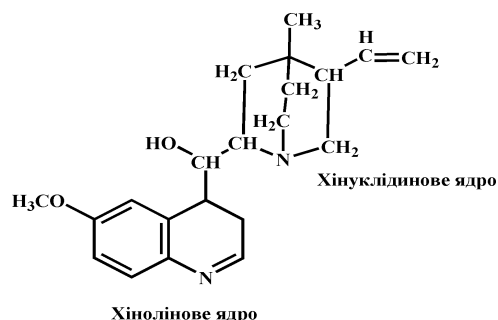
Кілька кристалів кофеїну, добутого сублимацією, поміщають у суху чисту пробірку, додають 8-10 крапель води і 2-5 крапель 10% розчину таніну. Утворюється білий нерозчинний у воді осад.

На годинникове скло до кристаликів кофеїну додають 3-4 краплі концентрованої нітратної кислоти і обережно (*під тягою*) нагрівають до повного випаровування рідини. До сухого осаду додають кілька крапель концентрованого розчину аміаку. З'являється яскраво-червоне забарвлення: утворився мурексид.

*Хімізм.* На першому етапі роботи відбувається виділення кофеїну з листя чаю методом сублимації – явища суто фізичного. На другому етапі кофеїн з таніном утворює просту нерозчинну сіль. На третьому етапі під дією нітратної кислоти і подальшої дії аміаку утворюється мурексид.

## **Робота 3. Хінін та його властивості**

*Хінін* – кисневий алкалоїд, білий кристалічний порошок, дуже гіркий на смак, погано розчиняється у воді, добре – в етанолі, плавиться при 177 °С. Уперше був виділений з кори хінного дерева харківським хіміком І. Гізе (1816). Синтез здійснено Р. Вудвордом і В. Дерингом (1944). До складу молекули хініну входять сполучені між собою ядра хіноліну та хіноклідину:



Розчини хініну виявляють сильну флуоресценцію і обертають площину поляризації світла вліво. Хінін використовують (в основному у вигляді солей з хлоридної та іншими кислотами) для лікування малярії, миготливої аритмії серця, пароксизмальної тахікардії, екстрасистолії, аритмії серця, що супроводжується тромбозами коронарних судин, тощо. В аналітичній хімії використовують як індикатор.

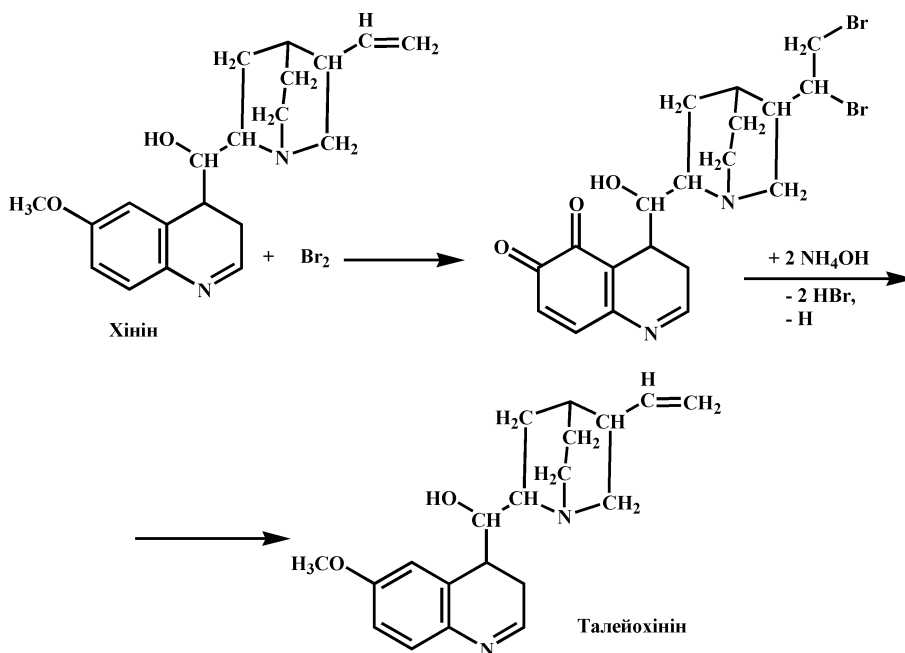
*Хід роботи.* На годинникове скло наносять на певній відстані одна від одної чотири краплі 0,2% розчину хлориду хініну. До першої краплі додають одну краплю 0,5% розчину таніну, до другої – реактиву Люголя, до третьої – насиченого розчину пікринової кислоти, до четвертої – насиченого розчину сулеми. Випадають чотири осаді, що свідчать про осадження алкалоїдними реактивами алкалоїдів.

Молекула хініну містить подвійні зв'язки. Для їх виявлення в пробірку вносять 1-2 краплі 1% розчину сульфату або хлориду аніліну, додають кілька крапель бромної води і 10% розчину аміаку. З'являється зелене забарвлення.

Розбавлений розчин сульфату хініну флуоресцює. Для виявлення флуоресценції беруть 5-6 крапель 1% розчину хлориду хініну і додають таку саму кількість 10% розчину сульфатної кислоти. При освітленні пробірки збоку сонячним світлом спостерігається синя флуоресценція.

*Хімізм.* Хінін – типовий алкалоїд. При дії на нього алкалоїдних реактивів (таніну, реактиву Люголя, пікринової кислоти та сулеми) утворюються нерозчинні прості солі.

Під час взаємодії хініну з бромною водою і розчином аміаку спочатку руйнуються подвійні зв'язки і врешті утворюється талейохінін – речовина смарагдово-зеленого кольору:



Під час взаємодії хлориду хініну з сульфатною кислотою утворюється сульфат хініну, для якого характерна вторинна флуоресценція при сонячному освітленні. Сульфат хініну

виявляє світіння, що виникає після поглинання ним енергії збудження. Для цієї сполуки характерне світіння дискретних центрів, якими в молекулі хініну є атоми, а також сама молекула, яка випромінює надлишок поглинутої сонячної енергії у вигляді синьої флуоресценції.

#### **Робота 4. Кольорові реакції на виявлення морфіну**

*Морфін* – алкалоїд, безбарвна кристалічна речовина (кристали мають вигляд ромбів або голок, плавиться з розкладанням при 254 °С, важко розчиняється у воді (1:500), краще - в органічних розчинниках. Добувають найчастіше з опійного маку, рідше - методами органічного синтезу. Має виражені основні властивості: утворює з кислотами міцні та стійкі солі, що добре кристалізуються. У медицині й ветеринарії морфін використовують у вигляді хлориду. Малі дози морфіну виявляють болезаспокійливу дію. Часто морфін використовують як снодійний препарат. Часте й тривале використання морфіну як ліків може спричинити звикання до нього – морфінізм, один з найтяжчих видів наркоманії.

*Хід роботи.* У пробірку вносять 5-6 крапель 0,1% розчину морфіну та додають 2-3 краплі 1% розчину хлориду феруму (III). З'являється сине забарвлення. Кольорова реакція зумовлена наявністю в молекулі морфіну гетероциклічних ядер, які з хлоридом феруму (III) утворюють забарвленні в синій колір подвійні комплексні солі.

У другу хімічно чисту суху пробірку поміщають кристалик морфіну, додають декілька крапель 40% розчину формальдегіду і 1 мл концентрованої сульфатної кислоти. З'являється фіолетове забарвлення.

*Хімізм.* Деталі хімізму обох кольорових реакцій вивчені мало, але їх походження пов'язане з гетероциклічною природою алкалоїду й наявністю в його молекулі гідроксильних груп, за якими відбувається така взаємодія реагентів, як і при виконанні кольорових реакцій на виявлення фенолів. Молекула морфіну має складну структуру:



#### **Робота 5. Кольорові реакції на виявлення кодеїну**

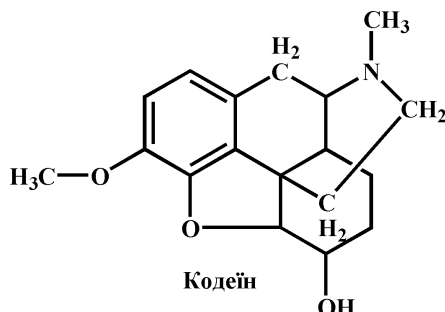
*Кодеїн* – метиловий естер морфіну. Це білий кристалічний порошок, важко розчиняється у воді (1:150), краще в кип'ятку (1:17), добре в етанолі та хлороформі. Плавиться при 154-157 °С. Добувають його з опійного маку – соломки і головок (його масова частка досягає тут 0,2-2%). Використовується в медицині й ветеринарії та як протикашльовий і анальгетичний засіб. Часте й тривале вживання спричиняє кодеїнову наркоманію.

*Хід роботи.* На годинникове скло вміщують кілька кристаликів кодеїну, додають 5-6 крапель 40% розчину формальдегіду й кілька крапель концентрованої сульфатної кислоти. Утворюється сіль фіолетового кольору.



У пробірку поміщають кілька крапель 0,1% розчину кодеїну, додають 1 мл концентрованої сульфатної кислоти і перемішують. Потім у суміш додають 1-2 краплі 1% розчину хлориду феруму (III) і обережно нагрівають. З'являється синє забарвлення.

*Хімізм.* Кодеїн – алкалоїд, що має гетероциклічну будову, містить два гідроксили: один (фенольний) – сполучений з метильною групою, інший – вільний. Вони і можуть взаємодіяти з хлоридом феруму (III), утворюючи комплексні феноляти тривалентного феруму, що сильно дисоціюють і дають кольорові реакції, типові для фенолів:



#### ◇ Контрольні запитання і завдання

1. Що являють собою стероїди? Яка їх будова?
2. Біологічна активність стероїдів та їх представники?
3. Що являють собою анаболічні стероїди, які їх ефекти на організм та чим вони небезпечні для здоров'я людини?
4. Що являють собою стероли?
5. Що таке алкалоїди? Яке їх значення?
6. Як класифікують алкалоїди? Напишіть структурні формули основних представників кисневих і безкисневих алкалоїдів.
7. Як добувають алкалоїди? Дайте коротку характеристику основних способів добування алкалоїдів.
8. Коротко охарактеризуйте загальні властивості алкалоїдів.
9. Що таке алкалоїдні реактиви? З якою метою їх застосовують? Який механізм дії алкалоїдних реактивів?
10. Напишіть структурні формули, дайте коротку характеристику фізичних і хімічних властивостей анабазину, коніїну та нікотину. Яке значення цих алкалоїдів?
11. Напишіть структурні формули, дайте коротку характеристику фізичних і хімічних властивостей кофеїну, теоброміну, атропіну, хініну, морфіну та кодеїну. Яке застосування цих алкалоїдів?
12. Напишіть структурні формули алкалоїдів, які найчастіше спричиняють отруєння і смерть людини і тварин. Як їх виявити у продуктах харчування і кормах? Як запобігти отруєнню?
13. Напишіть структурні формули алкалоїдів, які використовують як медикаменти. Коротко охарактеризуйте їх як ліки.
14. Напишіть структурні формули алкалоїдів, які використовують у сільському господарстві й побуті як інсектициди.
15. Напишіть структурні формули алкалоїдів, вживання яких викликає наркоманію. Охарактеризуйте наркоманію як соціальне зло для держави в цілому та для людини зокрема.

Висновки:

1. Загальна характеристика антибіотиків.
2. Методи добування антибіотиків.
3. Загальна характеристика вітамінів.
4. Методи добування.

**Основні поняття:** класифікація та номенклатура, методи синтезу антибіотиків та вітамінів, нуклеозиди, цефалоспорины, пептидні антибіотики.

## Антибіотики

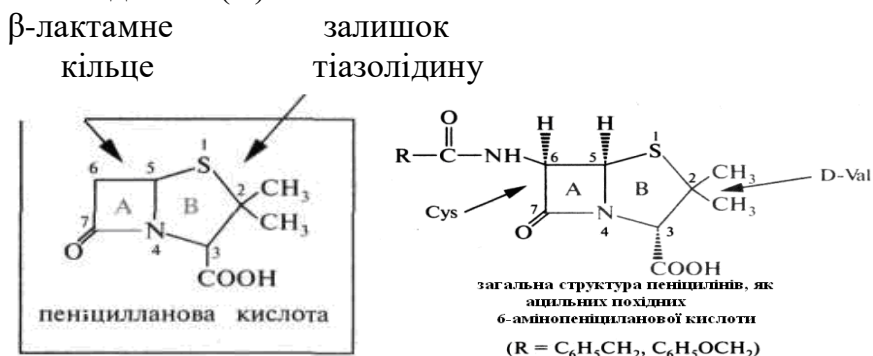
Антибіотиками називають речовини, що синтезуються мікроорганізмами і здатні перешкоджати розвитку інших мікроорганізмів.

Відкриття антибіотиків пов'язане з іменами англійських дослідників А. Флемінга (1929), якому вперше вдалося спостерігати протимікробну активність зеленої цвілі, і Х. Флоріна (1940), що виділив з цієї цвілі натрієву сіль пеніциліну. Вже через два роки в нашій країні був отриманий перший вітчизняний пеніцилін.

На сьогодні описано більше 2000 антибіотиків, але тільки близько 3% з них знайшли застосування в медицині. За хімічною структурою антибіотики належать до різних класів органічних сполук. Більша частина їх має складну гетероциклічну структуру.

Синтез антибіотиків важкий, тому в промислових масштабах їх отримують мікробіологічним шляхом. Широко розвинене також виробництво напівсинтетичних антибіотиків. Воно ґрунтується на хімічній модифікації сполуки, яка виділяється з культуральної рідини, що виробляється певним штамом мікроорганізмів. Так, з цвілевих грибів *Penicillium chrysogenum* виділяють 6-амінопеніциланову кислоту, яку використовують для отримання напівсинтетичних пеніцилінів шляхом її ацилювання звичайними хімічними методами.

**Пеніциліни.** В основі структури пеніцилінів лежить пеніциланова кислота, що містить два конденсованих гетероциклічних кільця – чотирьох членні β-лактамі (А) і п'ятичленні тіазолідинові (В).



Природні та напівсинтетичні пеніциліни є N-ацильованими різними ацильними радикалами похідних 6-амінопеніциланової кислоти. Природа радикала в ацильних групі враховується в назві пеніциліну. Наприклад, сполуку з R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> називають бензилпеніциліном, а з R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub> - феноксиметилпеніциліном.

6-Амінопеніциланова кислота може розглядатися як дипептид, у складі якого містяться залишки D-валіну і L-цистеїну.

Основна особливість будови пеніцилінів, що довгий час перешкоджала встановленню їх правильної структури, полягає в наявності чотиричленного β-лактамного кільця, що не зустрічалося раніше в природних сполуках. β-лактамне кільце надзвичайно лабільне. У м'яких умовах воно піддається гідролізу з розривом зв'язку С-7-N-4, що призводить до втрати біологічної активності.

Природні пеніциліни мають досить вибірккову дію, напівсинтетичні – мають набагато ширший спектр антимікробної дії.

**Хімічна основа антибактеріальної дії пеніцилінів.** Пеніциліни гальмують одну з останніх стадій у будові пептидогліканової структури клітинної стінки бактерій. Ця стадія полягає у взаємодії пентагліцину з кінцевим фрагментом D-Ala-O-Ala пептидних ланцюгів, з'єднаних з муреїном. Реакція проходить за участю ферменту карбокси-пептидази з відщепленням однієї ланки D-аланіну (у наведеній нижче реакції карбоксипептидаза позначена буквою К).



Пеніцилін має структурну подібність з конформацією субстрату, тобто фрагментом D-Ala-D-Ala, тому може займати у активному центрі карбоксипептидази місце, призначене для субстрату. Таке блокування ферменту призводить до порушення процесу побудови бактеріальної клітинної стінки, що викликає загибель бактерій. Пеніцилін інгібує фермент тільки у мікроорганізмів. Ферментна система тваринного організму, що нездатна використовувати амінокислоти D-ряду, не зачіпається.

**Цефалоспорицини.** Цефалоспорицинові антибіотики подібні за будовою до пеніцилінів і також містять β-лактамні кільця. В основі їх структури лежить цефалоспорицинова кислота, що утримує два конденсованих гетероциклічних кільця - частково гідровані шестичленні 1,3-тіазинові (А) і чотиричленні β-лактамні (В).

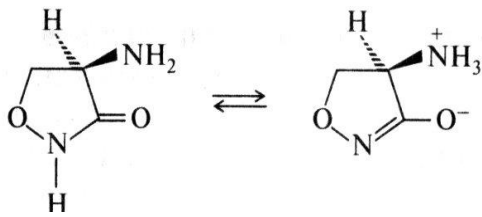


цефалоспорицинова кислота

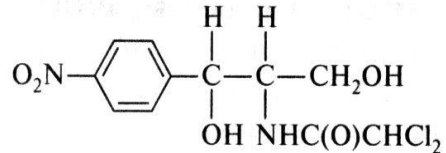
загальна структура цефалоспорицинів

Антибіотики цефалоспорицинової групи є похідними 7-аміоцефалоспорицинової кислоти. Вони мають широкий спектр дії та гальмують ріст деяких штамів бактерій, стійких до пеніциліну.

Широкий спектр антибактеріальної дії, зокрема стосовно до мікобактерій туберкульозу, проявляє циклосерин, що є похідним 3-ізоксазолідинону. У розчині для циклосерину можна припустити рівновагу між нейтральною і діполярною формами.



циклосерин (D-4-аміно-3-ізооксазолідинон)

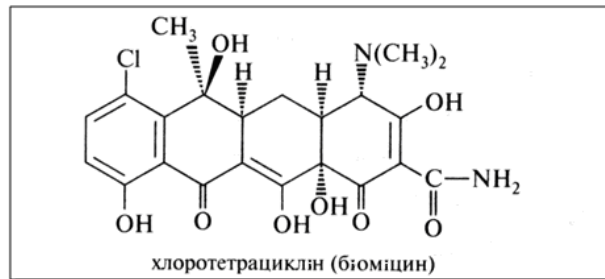
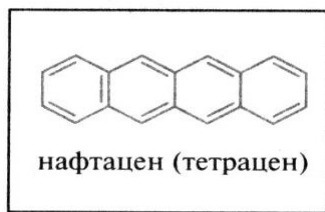


левоміцетин

Дослідження в галузі антибіотиків постійно стимулюють відкриття нових класів цих сполук. Стає зрозумілим, що антибіотики за хімічною структурою можуть належати не тільки до гетероциклічних, а й до інших класів органічних сполук. Наприклад, левоміцетин (хлороміцетин) є похідним амінодіолу.

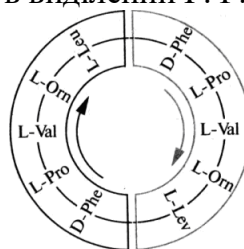
Циклосерин і левоміцетин є рідкісними прикладами антибіотиків, отриманих повністю синтетичним шляхом.

**Тетрацикліни.** Ці антибіотики являють собою похідні частково гідрованого нафтацену - сполуки, що складається з чотирьох лінійно конденсованих шестичленних карбоциклів. Тетрацикліни мають широкий спектр антимікробної дії та можуть бути використані навіть при вірусних захворюваннях



Прикладом тетрациклінового антибіотика є біоміцин - ефективний препарат при захворюваннях, викликаних мікроорганізмами, стійкими до пеніциліну та стрептоміцину.

**Пептидні антибіотики.** Деякі пептиди проявляють антибактеріальну дію й використовуються як лікарські засоби. Так, граміцидин С - циклічний декапептид, що має антибактеріальну дію на стрептококи, пневмококи та інші мікроорганізми, продукується споровою паличкою *Bacillus brevis*. Він був виділений Г.Ф. Гаузе і М.Г. Бражниковим (1942).



граміцидин С

До складу граміцидину С поряд з раніше відомими  $\alpha$ -амінокислотами входить L-орнітин  $H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$ , який в організмі людини утворюється з аргініну в метаболічному циклі сечовини, але у складі білків людського організму не міститься.

Граміцидин здатний бути іонофором, тобто переносником іонів через мембрани. Зокрема, з його допомогою через мембрану переносяться іони K, Na та інші одновалентні катіони.

Іонофором є й інший циклічний пептид - валіноміцин, здатний специфічно зв'язувати і переносити іони калію. У валіноміцину поряд з пептидними містяться і складнофірні групи, в утворенні яких беруть участь  $\alpha$ -гідроксикислоти - молочна (2-

гідроксипропанова)

i

α-гідроксиізовалеріанова (2-гідрокси-3-метилбутанова).

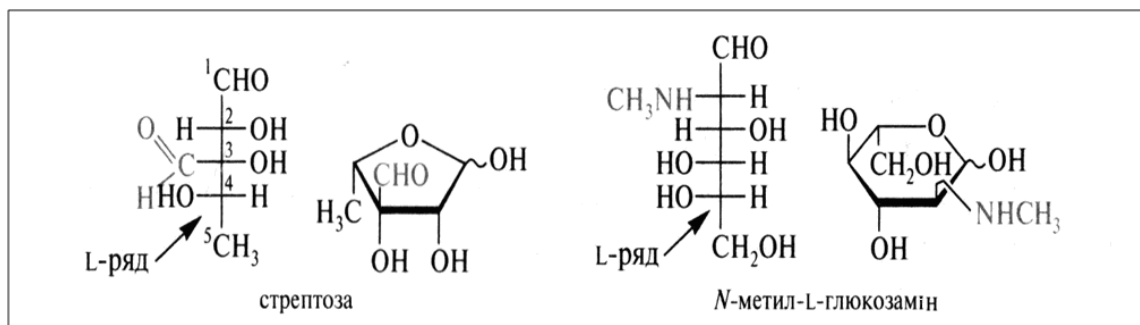
Циклічна молекула валіноміцину побудована з трьох ідентичних фрагментів, до складу кожного з яких послідовно входять залишки D-валін, L-молочної кислоти, L-валіну і D-гідроксиізовалеріанової кислоти.

Конформація валіноміцину нагадує браслет, внутрішня порожнина якого точно відповідає іонному радіусу іона K, який таким чином виявляється «оповитим» гідрофобною оболонкою валіноміцину й легко переноситься через мембрани. З іонами Na валіноміцин практично не взаємодіє.

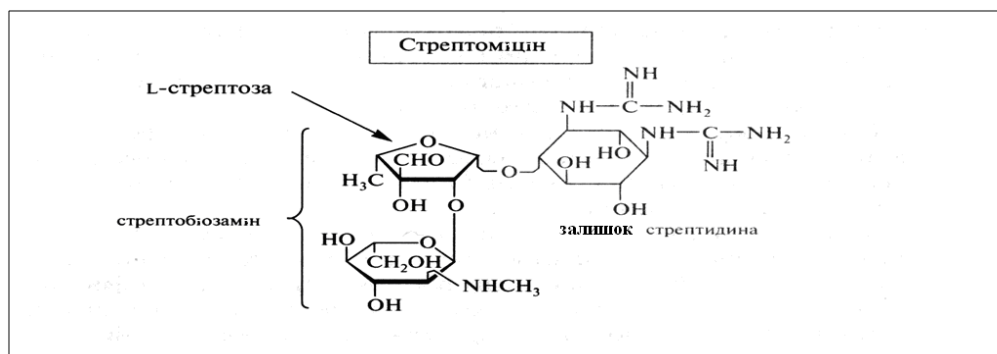
У галузі мембранології проводяться широкі дослідження з пошуку синтетичних іонофорів, серед яких найбільшої уваги заслуговують краун-ефіри.

Роботи академіка М. М. Шемякіна і його співробітників стали основою для встановлення принципу функціонування антибіотика валіноміцину як іонофору. Тому не випадково перед будівлею Інституту біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна і Ю. А. Овчинникова РАН у Москві піднята оригінальна скульптура калієвого комплексу валіноміцину.

**Антибіотики-аміноглікозиди.** Цей вид антибіотиків продукується бактеріями. До їх складу входять вуглеводні фрагменти, обов'язково включають аміносахари. Типовий представник - стрептоміцин - є O-глікозидом стрептобіозаміну. Цей дисахарид складається із залишків двох незвичайних моносахаридів - стрептози, що має у складі додаткову альдегідну групу, і алкілованого за аміногрупою N-метил-L-глюкозаміну. Обидва компоненти належать до L-ряду, що характерно для моносахаридів бактеріального походження.



Агліконом стрептоміцину є дигуанідинопохідна інозиту - стрептидин. Гуанідинові фрагменти обумовлюють основні властивості, і в медичній практиці стрептоміцин використовується у вигляді сульфату.



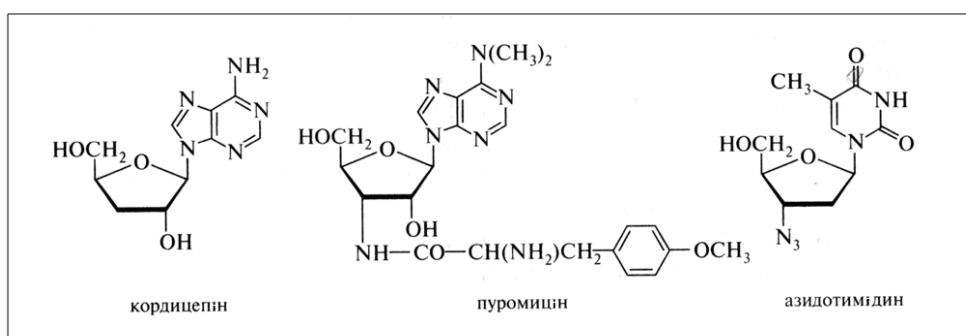
Група аміноглікозидних антибіотиків включає понад 100 природних сполук. Як аглікони всі вони містять амінопохідну інозиту. Належні до цієї групи відомі антибіотики - неоміцин, канаміцин, сізоміцин та інші - мають широкий спектр дії.

**Антибіотики-нуклеозиди.** У клітинах у вільному стані містяться деякі нуклеозиди, які не є компонентами нуклеїнових кислот. Ці нуклеозиди мають антибіотичну активність і набувають все більшого значення при лікуванні злоякісних утворень. Відомо кілька десятків таких нуклеозидів, виділених з мікроорганізмів, а також з рослинних і тваринних тканин.

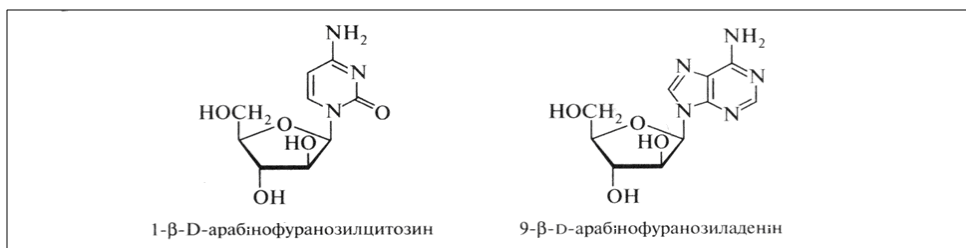
Нуклеозиди-антибіотики відрізняються від звичайних нуклеозидів певними деталями будови або вуглеводної частини, або гетероциклічної основи. Напевно, це дозволяє їм виступати в ролі антиметаболітів. Нуклеозидні антибіотики піримідинового ряду часто подібні до цитидину, пуринового ряду - аденозину. Наприклад, виділений з грибниці *Cordyceps militaries* антибіотик кордицепін відрізняється від аденозину тільки відсутністю у вуглеводному залишку 3'-ОН-групи. Сильними антибіотичними властивостями володіє пуроміцин, виділений з культуральної рідини *Streptomyces alboniger*.

Пуроміцин являє собою 3'-аміно-3'-дезоксі-N, N-диметиладенозин, ацильований за 3'-аміногрупою залишком O-метилтирозину. Він є інгібитором рибосомального синтезу білка.

Вираженою дією на вірус СНІДу, що знижує його розмноження, має азидотимідин.



Деякі мікроорганізми виділяють речовини нуклеозидної природи, до складу яких замість рибози входить її епімер по атому С-2 - β-D-арабіноза. Наприклад, сильними антивірусними і антигрибковими властивостями володіють арабінозилцитозин і арабінозиладенін.



Як видно з наведених вище прикладів, наявної «невеликої» різниці в будові або конфігурації одного атома вуглецю (С-2) у вуглеводному залишку достатньо, щоб речовина виконувала роль інгібітора біосинтезу ДНК. Цей принцип використовується при створенні нових лікарських засобів методом молекулярної модифікації природних моделей.

## Вітаміни

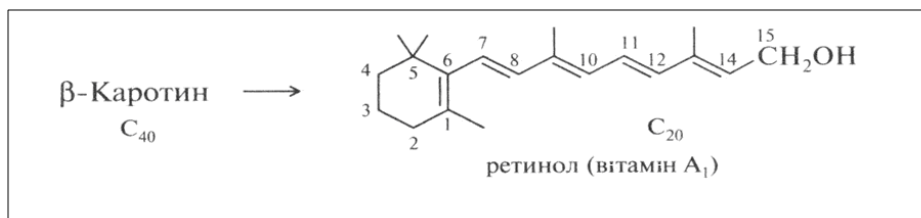
Вітамінами зазвичай називають органічні речовини, присутність яких в невеликій кількості в їжі людини і тварин є необхідною для їх нормальної життєдіяльності.

Це класичне визначення у наш час використовується з певними застереженнями. Термін «вітаміни», тобто «аміни життя» (від лат. *vita* - життя), своїм виникненням зобов'язаний тому, що перші виділені вітаміни належали до класу амінів. Однак пізніше

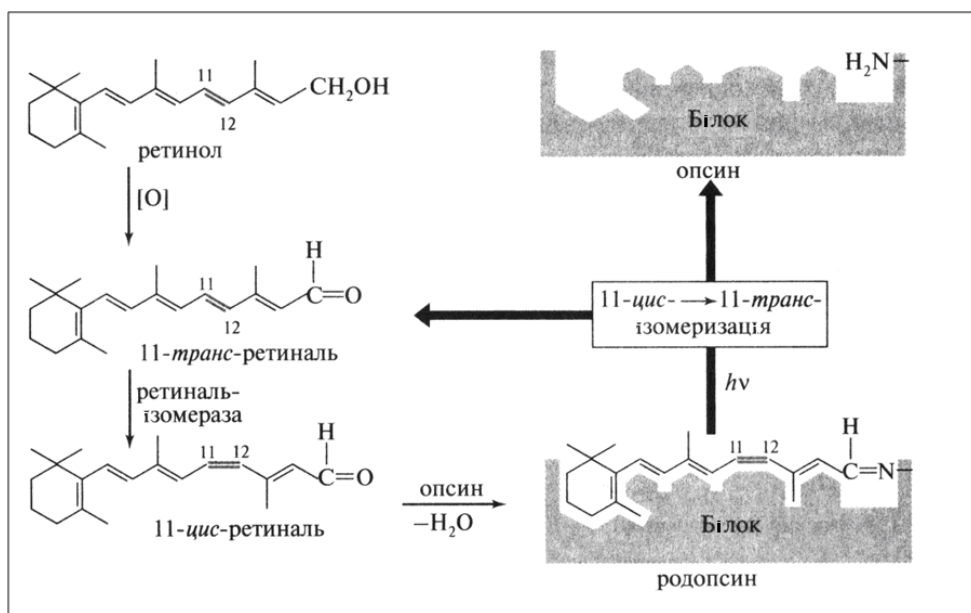
з'ясувалося, що присутність аміногрупи у вітамінах необов'язкова. Вітаміни діляться на дві великі групи - водорозчинні та жиророзчинні. Багато водорозчинних вітамінів: тіамін, або вітамін В, нікотинова кислота, або вітамін РР, аскорбінова кислота, або вітамін С, біотин, або вітамін Н.

Крім цих груп вітамінів виділяються вітаміноподібні речовини, наприклад холін, інозит, а також оротова, і амінобензойна, лінолева, ліноленова кислоти та ін.

**Ретинол.** Одним із жиророзчинних вітамінів є вітамін А<sub>1</sub>, ретинол, що утворюється в організмі з β-каротину.



Вітаміни групи А вважаються факторами зростання. Їх нестача в їжі викликає схуднення, висихання роги́вки ока (курячу сліпоту), знижує опірність організму інфекції.



Роль ретинолу в процесі зорового сприйняття вивчена досить добре. В організмі ретинол окислюється в альдегід - 11-транс-ретиналь, який під впливом ферменту ретинальізомерази перетворюється в 11-цис-ретиналь, а потім зв'язується з білком посинів паличок сітківки ока в іміносполуки з утворенням світлочутливого пігменту родопсину. При поглинанні світла в результаті фотоізомеризації ретинальний компонент родопсину переходить в 11-транс-ретиналь, його конформація істотно змінюється, і він відокремлюється від опсину. Ця реакція слугує пусковим механізмом, що забезпечує збудження паличок сітківки ока.

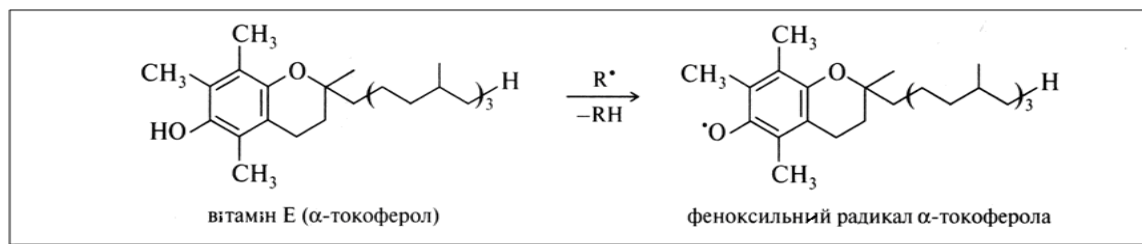
На відміну від вітамінів групи А, що безпосередньо належать до терпенів, у структурах вітамінів груп Е і К присутні ще й ароматичні фрагменти.

**Вітаміни групи Е.** Цю групу вітамінів називають також токоферолами. Вони містяться в рослинних оліях.

Стосовно до ненасичених ліпідів токоферолі є одними з найактивніших антиоксидантів, які інгібують процес пероксидного окислення і визначають їх стійкість до шкідливої дії пероксидного окислення.



Серед вітамінів цієї групи найбільш важливим є вітамін Е,  $\alpha$ -токоферол. Він являє собою похідну двохатомного фенолу гідрохінону з ізопреноїдним бічним ланцюгом, пов'язаним одночасно з атомом кисню однієї з фенольних груп і сусіднім атомом вуглецю бензольного кільця. Решта атомів водню бензольного кільця заміщені на метильну групу. Останні частково або повністю відсутні в  $\beta$ -,  $\gamma$ -або  $\delta$ -токоферолу.



Антиокислююча функція токоферолів визначається їх здатністю пов'язувати в клітинах активні вільні радикали у відносно стійкі і тому нездатні до продовження ланцюга феноксильні радикали.

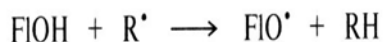
Іншу важливу групу природних антиоксидантів становлять флавоноїди.

*Біофлавоноїди та їх медико-біологічне значення.* Флавоноїди широко розповсюджені в рослинному світі. Вони містяться у всіх фруктах, плодах, овочах, злаках, горіхах, чаю, червоному вині та є невід'ємними компонентами їжі.

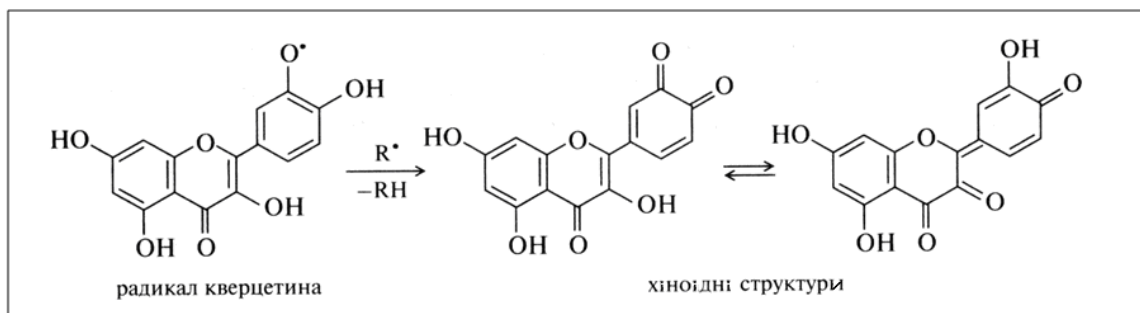
Флавоноїдні сполуки мають широкий спектр біологічної активності, звідси походить їх назва - біофлавоноїди. Ця назва була введена на заміну терміну «вітамін Р». Біофлавоноїди становлять інтерес як речовини, що проявляють антиоксидантну дію і здатні інактивувати різні види АФК. Поряд з ендегенними антиоксидантами ( $\alpha$ -токоферол, убіхінон, аскорбінова кислота та ін.), флавоноїдні сполуки, що надходять з їжею або ліками, беруть участь у захисті організму від оксидативного стресу та займають провідне місце серед екзогенних природних антиоксидантів.

Базова хімічна структура флавоноїдів С6-С3-С6 є конденсованою системою бензольного кільця і шестичленного кисневмісного гетероциклу  $\gamma$ -піролу з боковим фенольним замісником. Різноманітність біофлавоноїдів забезпечується наявністю в базовій структурі гідроксильних, алкоксильних і глікозилкоксильних замісників, що розрізняються числом і положенням в молекулі. Одним з відомих представників є кверцетин (3,5,7,3',4'-пента-гідроксифлавонон), вперше виділений з кори дуба *Quercus velutina*. Він став родоначальником безлічі лікарських препаратів рослинного походження, які називаються фітопрепаратами.

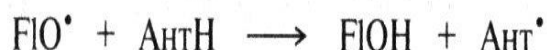
Наявність у структурі флавоноїдних сполук поліфенольних фрагментів обумовлює їх здатність брати участь в окисно-відновних реакціях гомолітичного (радикального) типу. В таких реакціях молекула флавоноїду FIOH виступає в ролі відновника (донора електронів) стосовно до якого-небудь радикального субстрату R', переходячи при цьому в окислену (радикальну) форму FIO'.



Утворений на цій стадії флавоксильний радикал FIO', подібно до токоферольного радикала, характеризується відносно високою стійкістю за рахунок розосередження електронної щільності по всій сполученій системі молекули і здатністю стабілізуватися за рахунок утворення ізомерних хіноїдних структур.



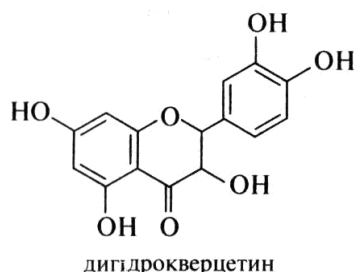
В організмі флавоксильний радикал біофлавоноїдів як учасник каскаду окислювально-відновних процесів може відновлюватися за рахунок взаємодії з  $\alpha$ -токоферолом, аскорбіною кислотою та іншими ендogenous антиоксидантами, що мають більш низькі значення редокс-потенціалів порівняно з системою FIO, H + / FIOH.



де AntH - ендogenous антиоксидант.

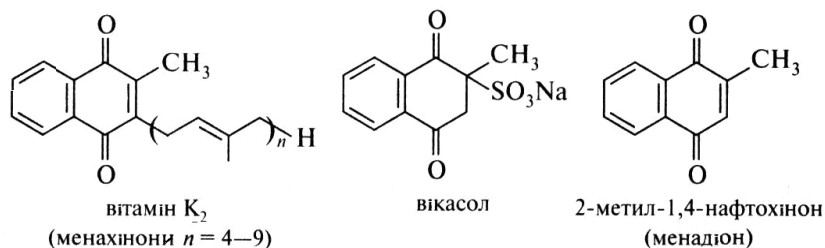
Численними дослідженнями встановлено позитивні ефекти біофлавоноїдів при лікуванні та профілактиці серцево-судинних захворювань, порушень функцій печінки, атеросклерозу, гіпертонії, діабету, різних запальних процесів, катаракти та інших, що об'єднуються в наш час терміном «хвороби окислативного стресу». Вченими ММА ім. І. М. Сеченова (проф. Н.А. Тюкавкін і співроб.) і ВІЛАР (акад. В. А. Биков, проф. В. К. Колхір і співроб.) розроблений і впроваджений у медичну практику оригінальний фітопрепарат «диквертин» капіляррозміцнюючої та антиоксидантної дії.

Основою цього препарату є виділений з деревини сибірської модрина біофлавоноїд дигідрокверцетин (3,5,7,3', 4'-пентагідроксифлаванон).



**Вітаміни групи К.** Вітаміни цієї групи необхідні для забезпечення нормального згортання крові (антигеморагічний фактор). Вони є похідними 1,4-нафтохінону і містять ізопреноїдний бічний ланцюг.

Є два сімейства вітамінів цієї групи: філохінони - вітаміни К1, що зустрічаються в рослинах, і менахінони - вітаміни К2, наявні у тварин та бактерій.



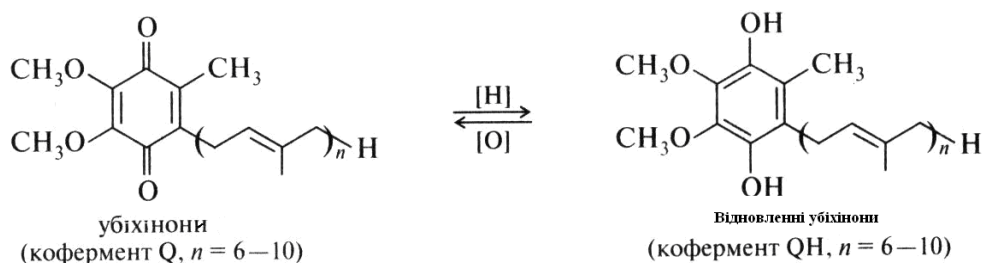
Філохінони відрізняються від менахінонів наявністю лише одного подвійного зв'язку в ізопреновому фрагменті, найближчому до кільця. У лікувальній практиці застосовується

синтетичний водорозчинний аналог вітамінів групи К - 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат натрію, вікасол, підвищує здатність крові до згортання.

Для прояву біологічної активності вітамінів цієї групи важлива наявність метильного замісника в положенні 2 хінонового кільця. Про це свідчить висока К-вітамінна активність 2-метил-1,4-нафтохінону - менадіону. Можливо, в організмі менадіон перетворюється у сполуку з ізопреноїдним бічним ланцюгом.

**Убіхінони.** Ці вітаміни близькі за структурою до вітамінів груп Е і К (в перекладі убіхінон означає «всюдисущий хінон»). Вони присутні в ліпідній фазі всіх клітинних мембран і беруть участь в окисно-відновних процесах, що супроводжуються перенесенням електронів. У наведеній нижче формулі убіхінон, який називається також коферментом Q, число n варіює від 6 до 10. З хімічної точки зору ці сполуки є похідними 1,4-бензохінону, що містять ізопреноїдний бічний ланцюг. Крім того, в хіноновому кільці присутні метоксигрупи, а по сусідству з ізопреноїдним угрупованням (як у вітамінах К) - метильна група.

В організмі убіхінон може легко й оборотно відновлюватися в гідрохінон, що і визначає його участь у процесі перенесення електронів.



### ◇ Контрольні запитання

1. Які речовини називають антибіотиками?
2. Які антибіотики знайшли застосування у медицині?
3. Яку будову мають пеніциліни? На чому ґрунтується біологічна дія пеніцилінів?
4. Які особливості будови цефалоспоринів та тетрациклінів?
5. Які вам відомі пептидні, аміноглікозидні та нуклеозидні антибіотики?
6. Яка роль вітамінів у живому організмі?
7. Водорозчинні вітаміни, їх будова та функції.
8. Жиророзчинні вітаміни, їх будова та функції.

## Тести

1. Який з гетероциклів не відноситься до ароматичних?
  - а) тiazол
  - б) тiaфан
  - в) піролідин
  - г) тiофен
2. Який з гетероциклів не відноситься до ароматичних?
  - а) піридин
  - б) піперидин
  - в) піролідин
  - г) піразол
3. Який з гетероциклів не відноситься до шестичленних з одним гетероатомом?
  - а) піридин
  - б) пірол
  - в) піперидин
  - г) піразол
4. Який з гетероциклів відноситься до шестичленних ароматичних з одним гетероатомом?
  - а) піридин
  - б) акридин
  - в) пірол
  - г) хiнолін
5. Який з гетероциклів відноситься до п'ятичленних ароматичних з одним гетероатомом?
  - а) піридин
  - б) фуран
  - в) пірол
  - г) імідазол
6. Який з гетероциклів відноситься до шестичленних ароматичних з двома гетероатомами?
  - а) імідазол
  - б) пурин
  - в) піразол
  - г) піримідин
7. Хiнолінову систему отримують:
  - а) реакцією Вагнера
  - б) синтезом Кнора
  - в) реакцією Кольбе
  - г) синтезом Скраупа
8. Акридинову систему отримують за допомогою:
  - а) реакції Вагнера
  - б) реакції Ульмана
  - в) реакції Кольбе

г) реакції Скраупа

9. Для піридину характерні реакції:

- а) реакція Вагнера
- б) реакція кватернізації
- в) реакція Дільса-Альдера
- г) реакція діазотування

10. підчас гідрування фурану отримують:

- а) оксол
- б) фурфурол
- в) тетрагідрофуран
- г) тіофан

11. Тривіальна назва азолу:

- а) тіол
- б) пірол
- в) оксол
- г) азолін

12. В піролі атом азоту знаходиться в стані:

- а)  $sp$  гібридизації
- б)  $sp^2$  гібридизації
- в)  $sp^3$  гібридизації
- г) інша відповідь

13. До  $\pi$ -дефіцитних гетероциклічних систем відносять:

- а) фуран
- б) тіофен
- в) пірол
- г) піридин

14. В якій молекулі неподільна пара електронів азоту не бере участь в утворенні ароматичного секстету?

- а) піримідин
- б) пурин
- в) піридин
- г) пірол.

15. Який з п'ятичленних ароматичних гетероциклів містить гетероатом S:

- а) фуран
- б) тіофен
- в) піперидин
- г) пірол

16. Отримання фурану шляхом циклізації це:

- а) синтез Паале-Кнора
- б) реакція Вагнера

- в) синтез Скраупа
- г) реакція Дільса-Альдера

17. Взаємоперетворення фурану, тіофену, піролу були відкриті:

- а) Кнором
- б) Скраупом
- в) Юр'євим
- г) Мейером

18. Піролідин отримують з:

- а) піролу
- б) піридину
- в) пурину
- г) тіофену

19. Сульфування фурану та піролу відбувається за допомогою:

- а)  $\text{H}_2\text{SO}_3$
- б)  $\text{H}_2\text{SO}_4$
- в)  $\text{SO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{N}$
- г)  $\text{SO}_2$

20. Під час електрофільного заміщення в ядрі фурану в основному утворюються:

- а)  $\gamma$ -ізомери
- б)  $\beta$ -ізомери
- в)  $\alpha$ -ізомери
- г)  $\delta$ -ізомери

21. При окисленні піролу хромовою кислотою утворюється:

- а) малеїновий ангідрид
- б) малеїнімід
- в) піролідин
- г) пурин

22. Безпосереднє сульфування  $\text{H}_2\text{SO}_4$  відбувається під час взаємодії з:

- а) піридином
- б) піролом
- в) фураном
- г) тіофеном

23. Ароматичний п'ятичленний гетероцикл з двома гетероатомами N:

- а) пірол
- б) тiazол
- в) імідазол
- г) піридоксам

24. Кільце імідазолу входить до складу:

- а) гліцину
- б) гістидину

- в) аланіну
- г) цистеїну

25. Фурфурол – це похідна

- а) фурану
- б) тіофену
- в) піролу
- г) піридину

26. Яка сполука не є ароматичним п'ятичленним гетероциклом:

- а) піролідин
- б) піридин
- в) пірол
- г) тiazол

27. Під час гідрування тіолу утворюється:

- а) тетрагідрофуран
- б) хлорфуран
- в) тіофан
- г) тiazол

28. Назва піролу за ІЮПАК

- а) азин
- б) 1,3-оксазол
- в) піперидин
- г) азол

29. Ароматичний п'ятичленний гетероцикл з двома гетеро атомами:

- а) піролідин
- б) піридин
- в) тiazол
- г) тіол

30. В молекулі піролу вуглець знаходиться у стані:

- а)  $sp$  гібридизації
- б)  $sp^2$  гібридизації
- в)  $sp^3$  гібридизації
- г) інша відповідь

31. При наявності в гетероциклі одного атома кисню і одного атома азоту використовують префікс:

- а) діокса-
- б) тiazа-
- в) оксаза-
- г) діаза-

32. До насичених гетероциклічних сполук належить:

- а) фуран

- б) піридин
- в) тіофан
- г) 1,3-тіазол

33. Який з гетероциклів є неацидофобним:

- а) пірол
- б) фуран
- в) тіофен
- г) всі гетероцикли ацидофобні

34. Більш активним в реакціях з електрофільними реагентами є:

- а) фуран
- б) тіофен
- в) пірол
- г) гетероцикли мають однакову активність

35. Азол має схожі властивості з:

- а) піперидином
- б) піролідином
- в) діетиламіном
- г) тетрагідрофураном