

## ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

*Гетероциклічними сполуками називають групу органічних речовин, цикли яких містять у своєму складі разом з атомами Карбону один або кілька атомів інших елементів — гетероатомів (O, N, S, P, Si тощо).*

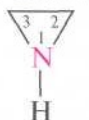
Найбільш вивчені і розповсюджені нітрогено-, оксигено- і сульфуровмісні гетероцикли. Близько 2/3 відомих природних і синтетичних речовин є сполуками гетероциклічної природи. Гетероцикли входять до складу вітамінів, алкалоїдів, антибіотиків, природних пігментів, нуклеїнових кислот, ферментів тощо. Багато гетероциклічних сполук мають високу біологічну активність, тому не випадково більше половини всіх лікарських речовин містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти.

У попередніх главах було розглянуто деякі гетероциклічні сполуки (етиленоксид, лактони (см. с. 469), лактами (с. 488), ангідриди двохосновних карбонових кислот (с. 426) тощо). Їхні хімічні властивості практично не відрізняються від властивостей аналогів ациклічної будови (етерів, амінів тощо).

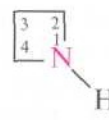
## 30.1. КЛАСИФІКАЦІЯ

В основу класифікації гетероциклів покладено такі ознаки:

➤ розмір циклу (три і більше атомів):



азиридин;  
етиленімін



азетидин;  
триметиленімін

➤ природа гетероатома (O, S, N, P, Si, Bi, Te тощо):



фуран;  
оксол



тіофен;  
тіол

➤ кількість гетероатомів (один, два, три тощо):



піридин;  
азин



піримідин;  
1,3-діазин



1,3,5-триазин

➤ міра насиченості циклу (насичені, ненасичені, ароматичні гетероцикли):



піролідин

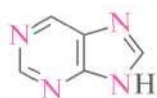


3-піролін

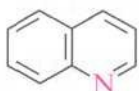


пірол

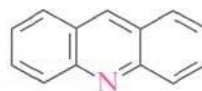
В особливу групу виділені *конденсовані системи*:



пурин



хінолін



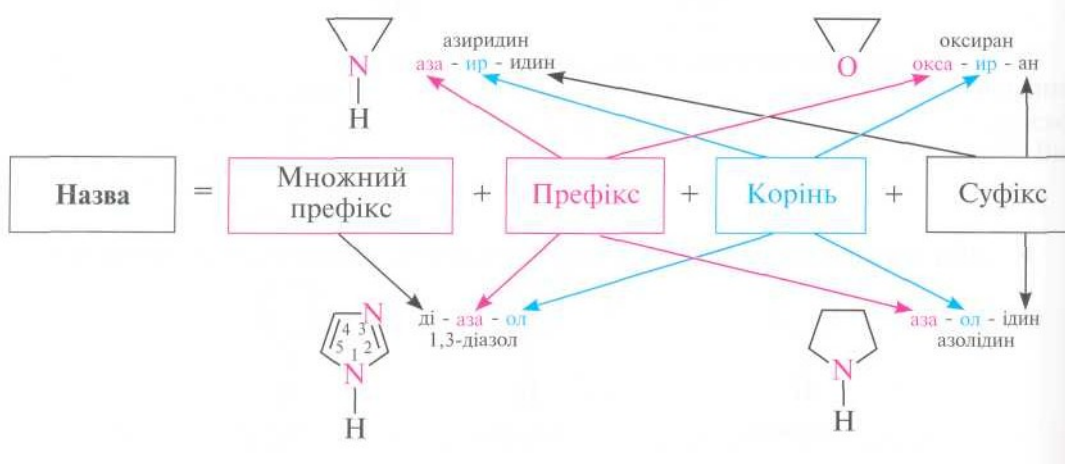
акридин

## 30.2. НОМЕНКЛАТУРА

Для гетероциклічних сполук застосовують тривіальні та систематичні назви. *Тривіальні назви прийняті номенклатурою IUPAC і в більшості випадків краці.*

При побудові систематичних назв гетероциклів за *номенклатурними правилами IUPAC* враховується *природа і кількість гетероатомів*, а також *розмір циклу і міра його насиченості*. При цьому природа гетероатома відображається в префіксі, розмір циклу — у корені, а міра насиченості — у суфіксі назви. Для позначення гетероатомів використовують префікси *окса-* (O), *тіа-* (S), *аза-* (N) тощо. Розмір циклу позначається коренями *-тр-* (три-), *-ет-* (чотири-), *-ол-* (п'яти-), *-ин-* (шести-), *-еп-* (семичленний), а міра насиченості — суфіксами *-идин (-ідин)* (насичений цикл з атомом Нітрогену), *-ан* (насичений цикл без атома Нітрогену), *-ин (-ін)* (ненасичений цикл). У назві гетероциклів з максимально можливою кількістю подвійних зв'язків у циклі суфікс не вказується. Для частково гідрованих сполук використовують префікси *дигідро-*, *тетрагідро-* із указівкою номерів атомів, до яких приєднаний Гідроген. Якщо атом Гідрогену приєднаний тільки до одного атома циклу, то в назві вказується номер гідрованого атома і символ **H**. У шести- і семичленних нітрогеновмісних гетероциклах повна насиченість циклу позначається префіксом *пергідро-*. Кількість гетероатомів одного виду вказують у назві множними префіксами *ди-* (ді-), *три-*, *тетра-* і т. д. Якщо гетероцикл містить кілька різних гетероатомів, то називають їх у певній послідовності: *окса-*, *тіа-*, *аза-* тощо.

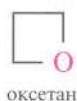
При складанні назви в цілому допускаються спрощення. Приклади систематичних і тривіальних назв деяких гетероциклів:



Тричленні гетероциклічні сполуки<sup>1</sup>:



Чотиричленні гетероциклічні сполуки:



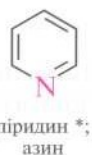
П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами:



Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами:



<sup>1</sup> Знаком (\*) відмічено тривіальні назви. Першими наведено найбільш поширені назви.

Семичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



азепін

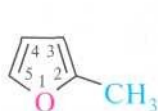


оксепін

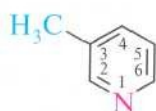


тієпін

Нумерацію атомів у гетероциклі зазвичай починають з гетероатома і проводять у тому напрямі, щоб замісники одержали якомога менші номери.

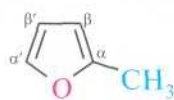
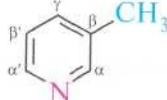
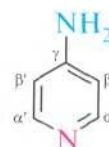


2-метилфуран



3-метилпіридин

У п'яти- і шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом атоми Карбону іноді позначають грецькими буквами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .

 $\alpha$ -метилфуран $\beta$ -метилпіридин $\gamma$ -амінопіридин

У гетероциклах з кількома рівноцінними гетероатомами нумерацію проводять таким чином, щоб гетероатоми одержали найменші з можливих номерів:



1,2-діазин



1,3-діазин

Якщо в гетероциклі є кілька різних гетероатомів, то нумерацію починають з того, який у ряду O, S, NH, N розміщений лівіше; проводять у такому напрямі, щоб інші гетероатоми одержали якомога менші номери:



1,3-оксазол



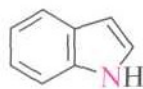
1,3-тіазол



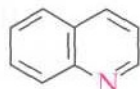
1,3-діазол

Для деяких гетероциклів існує особливий порядок нумерації.

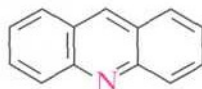
Велику групу складають гетероциклічні сполуки з двома і більше конденсованими циклами. Системи можуть складатися з одного гетероциклічного та одного або кількох бензенових кілець, а також з кількох гетероциклічних ядер. Зазвичай для таких гетероциклів використовують тривіальні назви:



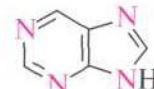
індол



хінолін



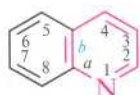
акридин



пурін

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

При побудові назв конденсованих систем, що складаються з одного гетероциклічного та одного або двох бензенових ядер, до назви гетероциклу приєднують префікс **бенз-** (бензо-) або **добенз-** (добензо-) із указівкою латинськими літерами *a*, *b*, *c*, *d* і так далі зв'язку гетероциклу, уздовж якого відбувається конденсація. Позначення зв'язків починають від гетероатома:

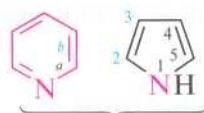


бензо[*b*]піридин

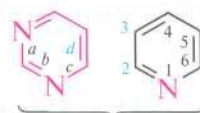


добензо[*b,e*]піридин

Якщо конденсована система складається з двох гетероциклів, за основу назви беруть назву циклу, більшого за розміром; при однаковому розмірі — циклу з більшою кількістю гетероатомів, і, нарешті, якщо за першими двома критеріями цикли рівнозначні, то нітрогеновмісний цикл має перевагу перед оксигеновмісним, а останній — перед сульфуровмісним. За допомогою літер указують зв'язок основного циклу, що є спільним для обох циклів, а за допомогою цифр — спільний зв'язок другого циклу з основним:



піроло[2,3-*b*]піридин



піридо[2,3-*d*]піримідин

## Глава 31

### ТРИ- І ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Три- і чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні циклопропану та циклобутану, в яких угруповання  $-\text{CH}_2-$  заміщене на гетероатом.



оксиран



оксетан



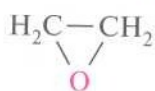
азиридин



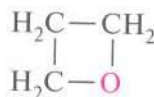
азетидин

Ці гетероциклічні сполуки мають низку спільних методів добування і мають подібну реакційну здатність, зумовлену наявністю в структурі напружених три- і чотиричленного кілець. Цим пояснюється їх *схильність до реакцій приєднання, які проходять з розривом зв'язку гетероатом—Карбон*. Тричленні гетероцикли порівняно з чотиричленними менш стійкі і більш реакційноздатні.

#### 31.1. ОКСИРАН ТА ОКСЕТАН



оксиран;  
етиленоксид;  
епоксиетан



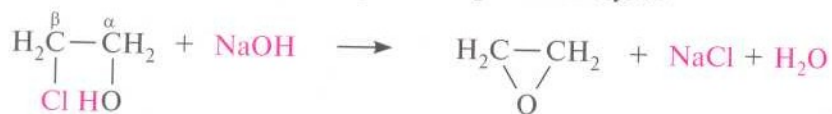
оксетан;  
триметиленоксид

##### 31.1.1. СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Спільним способом одержання оксирану та оксетану є **циклізація галогено-спиртів**.

Оксиран і його похідні добувають *циклізацією  $\beta$ -галогеноспиртів*.

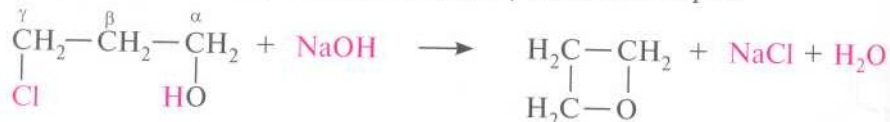
Реакція перебігає при дії концентрованих розчинів лугів:



$\beta$ -хлоретиловий спирт

оксиран

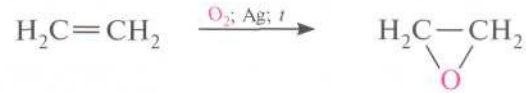
Для добування оксетану використовують  $\gamma$ -галогеноспирти.



$\gamma$ -хлоропропіловий спирт

оксетан

У промисловості оксиран добувають переважно окисненням етилену киснем повітря при температурі 300—400 °С над срібним каталізатором.



### 31.1.2. ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

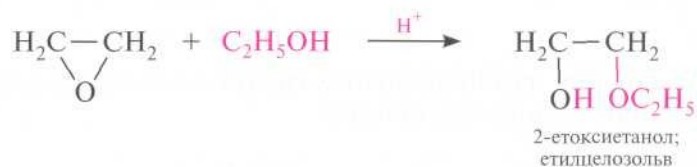
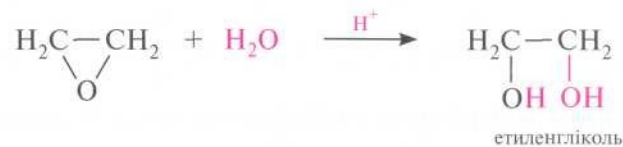
*Оксиран* — безбарвний газ з ефірним запахом (т. кип. 10,7 °С), добре розчиняється у воді та органічних розчинниках.

*Оксетан* — рідина (т. кип. 47,8 °С), добре розчиняється у воді, в етиловому спирті і діетиловому етері.

### 31.1.3. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

У хімічному відношенні оксиран та оксетан дуже реакційноздатні сполуки. Це пов'язано з кутовим і торсійним напруженням циклів (подібно до циклопропану і циклобутану), а також наявністю полярних зв'язків С—О. При дії електрофільних і нуклеофільних реагентів відбувається розрив С—О-зв'язку і приєднання молекули реагенту за місцем розриву циклу. Особливо легко ці реакції проходять за умов кислотного каталізу.

Так, у присутності сульфатної або фосфатної кислот оксиран легко приєднує воду та спирти:



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

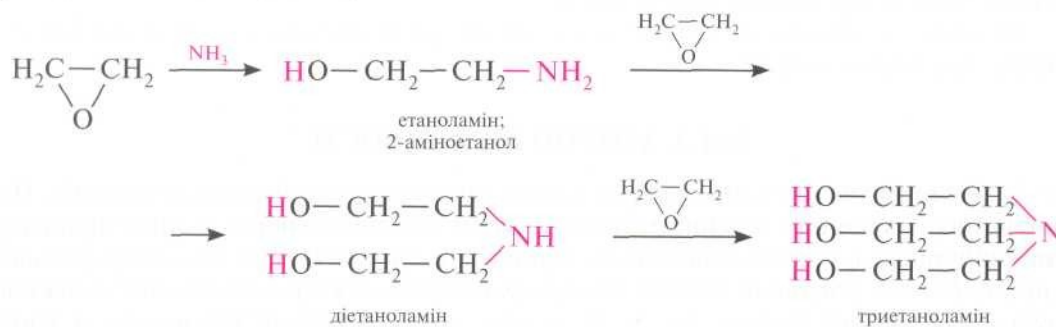


Аналогічним чином оксиран приєднує галогеноводні:

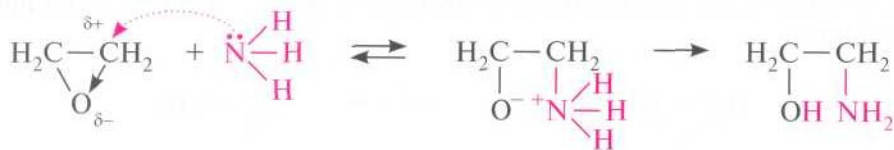


Оксиран досить легко реагує із сильними нуклеофілами — амоніаком, амінами та металорганічними сполуками.

При взаємодії оксирану з амоніаком залежно від співвідношення реагентів утворюються моно-, ді- і триетаноламіни:



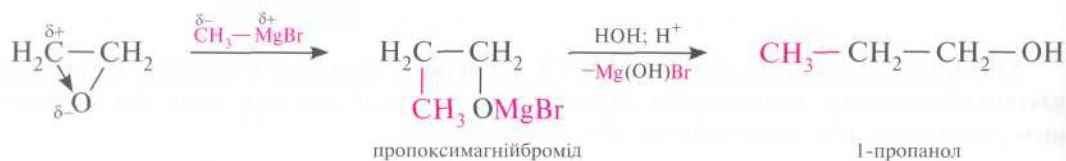
Механізм реакції:



При дії на оксиран аліфатичних амінів утворюються N-алкіламіноетаноли:



Продукти приєднання магнійорганічних сполук до оксирану легко піддаються гідролізу з утворенням відповідних спиртів:



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



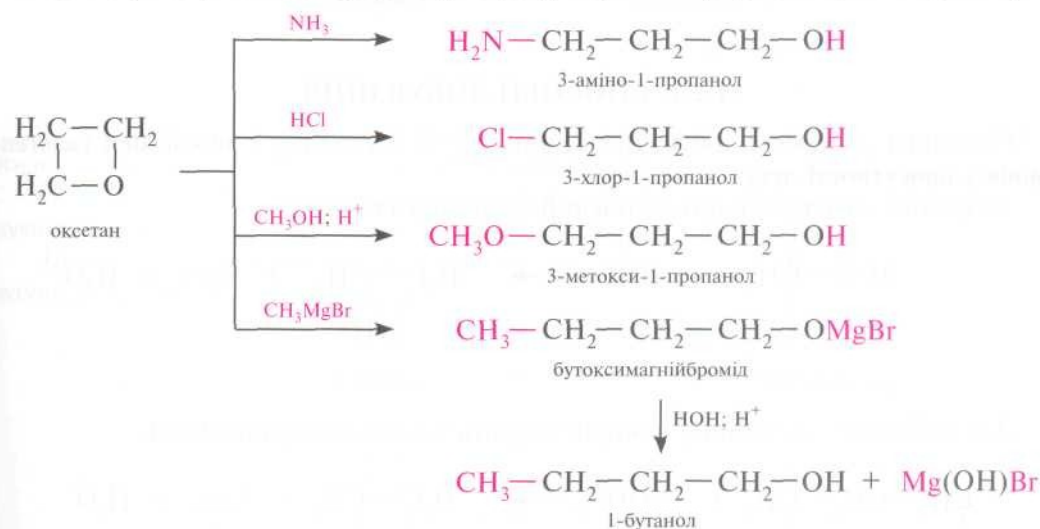
Поліетиленгліколь залежно від молекулярної маси має різний агрегатний стан. Полімер з молекулярною масою 400 є рідиною, добре розчинний у багатьох органічних розчинниках. Використовується у фармації як розчинник лікарських



речовин, основа для мазей і супозиторіїв, а також як зв'язуюча речовина у виробництві таблеток.

Оксетан за хімічними властивостями подібний до оксирану і вступає в характерні реакції приєднання з розкриттям циклу. Проте менший ступінь напруження в чотиричленному циклі сприяє тому, що ці реакції перебігають набагато повільніше.

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

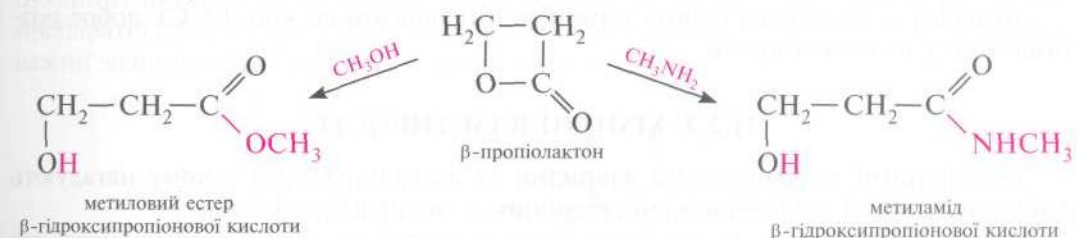


### 31.1.4. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ОКСИРАНУ ТА ОКСЕТАНУ

**Епіхлорогідрин** (3-хлор-1,2-епоксипропан). Безбарвна рідина з запахом хлороформу (т. кип. 116,1°C), добре розчинна в органічних розчинниках. Використовують епіхлорогідрин у виробництві епоксидних смол, для одержання гліцерину і як розчинник естерів целюлози.

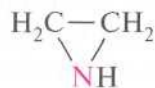
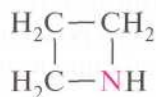
**β-Пропіолактон** (лактон β-гідроксипропіонової кислоти). Безбарвна рідина з різким запахом (т. кип. 155°C), розчиняється в органічних розчинниках, швидко гідролізується до β-гідроксипропіонової кислоти.

β-Пропіолактон легко взаємодіє зі спиртами та амінами з розкриттям циклу:



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

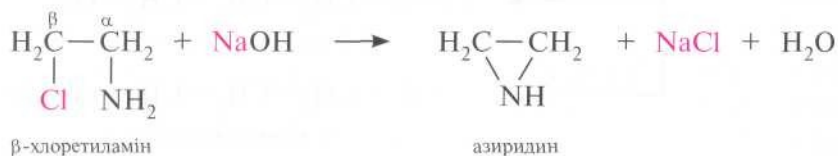
## 31.2. АЗИРИДИН ТА АЗЕТИДИН

азиридин;  
етиленіміназетидин;  
триметиленімін

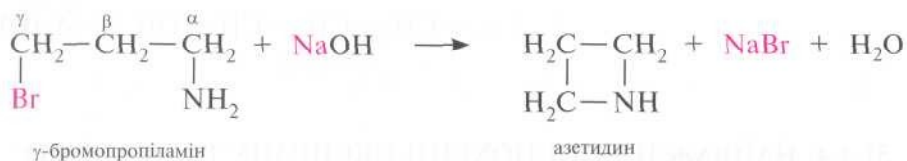
## 31.2.1. СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Спільним способом добування азиридину та азетидину є **циклізація галогенамінів у присутності луку**.

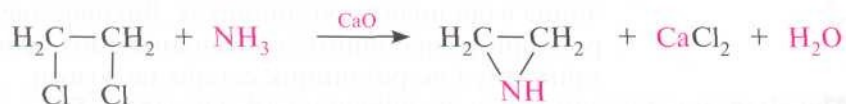
Азиридин одержують циклізацією  $\beta$ -галогенетиламінів:



Для добування азетидину використовують  $\gamma$ -галогенопропіламіни.



У промисловості азиридин виробляють **взаємодією 1,2-дихлоретану з амоніаком** у присутності кальцій оксиду  $\text{CaO}$ .



## 31.2.2. ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

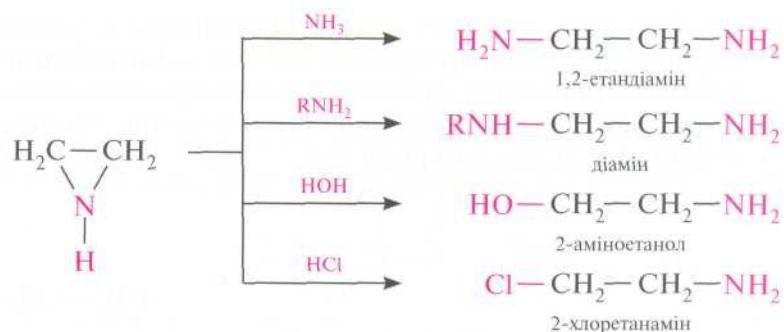
*Азиридин* — безбарвна рідина (т. кип.  $55^\circ\text{C}$ ), добре розчиняється у воді та органічних розчинниках.

*Азетидин* — безбарвна рідина з амоніачним запахом (т. кип.  $63^\circ\text{C}$ ), добре розчиняється у воді та спиртах.

## 31.2.3. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

За хімічними властивостями азиридин та азетидин багато в чому нагадують раніше розглянуті оксигеновмісні гетероцикли оксиран та оксетан.

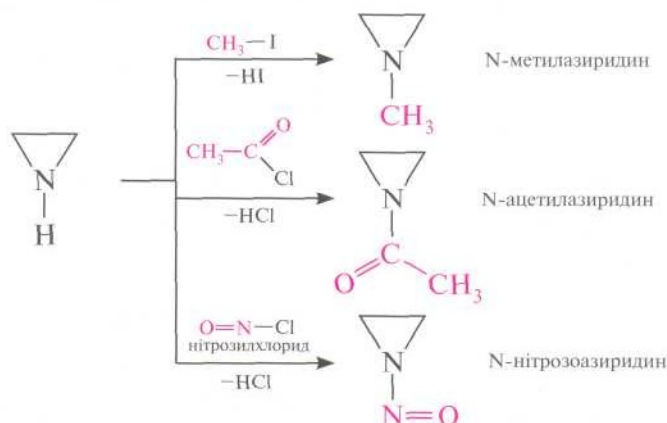
Подібно до оксирану та оксетану, для них характерні реакції приєднання, які перебігають з розкриттям циклу. Так, азиридиновий цикл розкривається під дією амоніаку, амінів, галогеноводнів, води.



Азиридин та азетидин, на відміну від оксигеновмісних гетероциклів, виявляють низку *специфічних властивостей*, характерних для вторинних амінів.

Основні властивості азиридину ( $pK_{\text{BH}^+} = 7,48$ ) та азетидину ( $pK_{\text{BH}^+} = 11,29$ ) зумовлені наявністю неподіленої пари електронів на атомі Нітрогену.

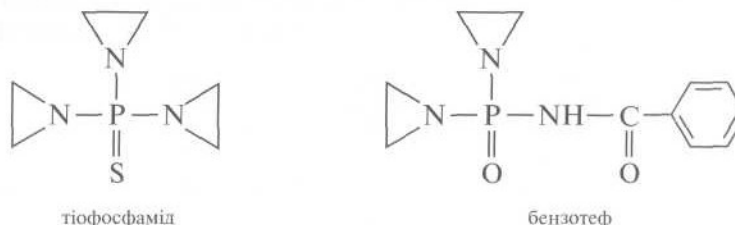
Подібно до вторинних амінів, азиридин та азетидин вступають у реакції алкілювання, ацилювання і нітרוзування:

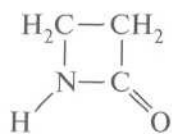


Ці реакції зазвичай проводять у присутності основ (часто використовується надлишок триетиламіну) для зв'язування галогеноводню, що виділяється, або інших продуктів кислотної природи, здатних розкривати цикл.

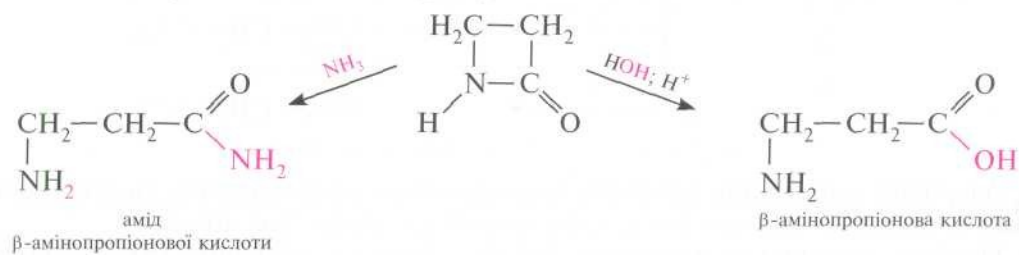
#### 31.2.4. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ АЗИРИДИНУ ТА АЗЕТИДИНУ

Серед похідних азиридину виявлені речовини, що мають виражену протипухлинну активність, на основі яких створено групу протипухлинних лікарських препаратів (тіофосфамід, бензотэф, флуоробензотэф тощо). Усі вони містять переважно залишки фосфатної та тіофосфатної кислот.





З похідних азетидину важливе значення має внутрішньомолекулярний амід  $\beta$ -амінопропіонової кислоти — **2-азетидион** ( $\beta$ -лактам). Синтезують шляхом термічної циклізації  $\beta$ -амінопропіонової кислоти. При дії водних розчинів кислот і лугів, амоніаку та амінів  $\beta$ -лактамне кільце розкривається.



2-Азетидион входить до складу антибіотиків групи пеніциліну (див. с. 564).

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

З великої кількості п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук з одним і двома гетероатомами в цій главі розглядаються гетероцикли з гетероатомами O, N і S, що мають ароматичні властивості. Такі речовини за своєю стійкістю і хімічними властивостями багато в чому нагадують бензен і тому отримали назву «*гетероциклічні ароматичні*», або «*гетероароматичні сполуки*».

Найважливіші представники цієї групи сполук:

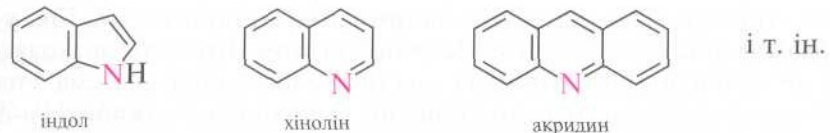
### ➤ п'ятичленні гетероцикли



### ➤ шестичленні гетероцикли



### ➤ конденсовані гетероциклічні системи



### 32.1. АРОМАТИЧНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Як відомо, ознакою ароматичності сполуки є наявність плоскої циклічної системи, що має замкнений ланцюг кон'югації, який містить  $(4n + 2)$   $\pi$ -електронів.

Ароматичність п'ятичленних гетероциклів із двома  $\pi$ -зв'язками зумовлена тим, що в кон'югацію з  $\pi$ -електронами подвійних зв'язків вступає неподілена пара електронів гетероатома  $\dot{N}$ ,  $\ddot{O}$  або  $\ddot{S}$ .



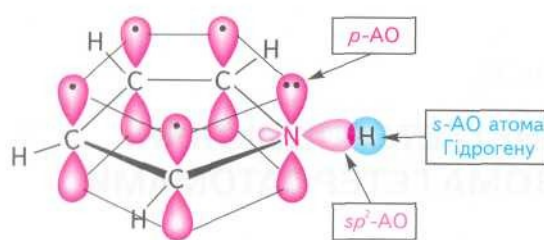


Рис. 32.1. Електронна будова молекули піролу

Унаслідок утворюється замкнена кон'югована система, в якій число успільнених електронів відповідає правилу Гюккеля ( $4n + 2$ ). У молекулі *піролу* (рис. 32.1) атоми Карбону та атом Нітрогену знаходяться в стані  $sp^2$ -гібридизації. За рахунок  $sp^2$ -гібридних орбіталей кожен атом, що входить до складу циклу, утворює три  $\sigma$ -зв'язки, розташовані в площині кільця. При цьому в атомів Карбону та атома Нітрогену залишається по одній негібридизованій  $p$ -орбіталі, які розміщені паралельно одна одній у площині, перпендикулярній площині кільця. Кожна з  $p$ -АО атомів Карбону має один електрон, а на  $p$ -орбіталі атома Нітрогену знаходиться неподілена пара електронів. При перекриванні  $p$ -орбіталей утворюється єдина шестиелектронна хмара, що охоплює всі атоми циклу.

**Атом Нітрогену в  $sp^2$ -гібридизації, що має електронну конфігурацію, в якій неподілена пара електронів займає негібридизовану  $p$ -атомну орбіталь, називається пірольним.**

Аналогічно утворюється кон'югована система і в інших п'ятичленних гетероциклах із двома  $\pi$ -зв'язками, зокрема, у молекулах *фурану* і *тіофену*. Як і атом Нітрогену в піролі, гетероатоми ( $-\ddot{O}-$  і  $-\ddot{S}-$ ) вносять в ароматичний секстет неподілену пару  $p$ -електронів. За аналогією з піролом:

**гетероатом, який вносить у  $\pi$ -електронну систему два електрони, що займають  $p$ -атомну орбіталь, і утворює з іншими атомами тільки  $\sigma$ -зв'язки, прийнято називати гетероатомом пірольного типу.**



піридин

У ряду шестичленних гетероциклів ароматичні властивості характерні для структур, які є гетероциклічними аналогами бензену. Так, у молекулі *піридину* (рис. 32.2) всі атоми Карбону та атом Нітрогену знаходяться в стані  $sp^2$ -гібридизації. Замкнена шести- $\pi$ -електронна система утворюється п'ятьма  $p$ -орбіталями атомів Карбону (по одній від кожного) і  $p$ -орбіталлю атома Нітрогену. Тобто в молекулі піридину, як і в молекулі бензену, кожен атом циклу вносить в ароматичний секстет по одному  $p$ -електрону.

Неподілена пара електронів атома Нітрогену в молекулі піридину, на відміну від молекули піролу, займає  $sp^2$ -гібридну орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету.

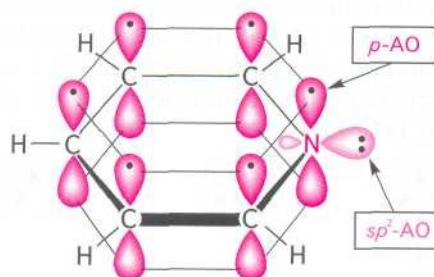
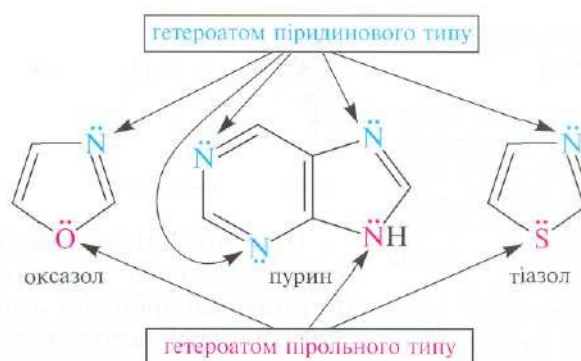


Рис. 32.2. Електронна будова молекули піридину

Атом Нітрогену в  $sp^2$ -гібридації, що має електронну конфігурацію, в якій неподілена пара електронів займає  $sp^2$ -гібридизовану орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету, називається *піридиновим*. Гетероатом наведеної електронної конфігурації, у цьому разі атом Нітрогену, ще умовно називають *гетероатомом піридинового типу*.

Гетероатом піридинового типу, маючи більшу електронегативність порівняно з атомом Карбону, знижує електронну густину на атомах Карбону ароматичного кільця.

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



Розподіл гетероатомів на атоми пірольного і піридинового типів дозволив А. Альбертові 1958 року ввести поняття « $\pi$ -надлишковості» і « $\pi$ -дефіцитності» гетероароматичних сполук.

**Гетероцикли**, у молекулах яких гетероатом є донором неподіленої пари електронів і, отже, збільшує електронну густину на атомах Карбону ароматичного циклу, називають  *$\pi$ -надлишковими*.

До них належать п'ятичленні гетероароматичні сполуки, які містять гетероатоми пірольного типу (фуран, пірол, тіофен тощо).

**Гетероцикли**, у молекулах яких гетероатом знижує електронну густину на атомах Карбону ароматичного кільця, називають  *$\pi$ -дефіцитними*.

До  $\pi$ -дефіцитних гетероциклічних систем належать гетероцикли, які містять гетероатоми піридинового типу (піридин, піримідин, піразин тощо).

### 32.2. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Кислотні та основні властивості гетероциклічних сполук зумовлені електронною будовою гетероатомів.

У молекулі піролу неподілена пара електронів гетероатома, розміщена на негібридизованій  $p$ -орбіталі, бере участь в утворенні  $\pi$ -електронної ароматичної системи. Тому пірольний атом Нітрогену не здатний приєднувати протон, тобто



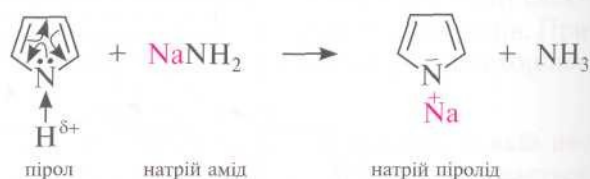
Юрій Костянтинівч ЮР'ЄВ  
(1896—1965)

Радянський хімік-органік. Закінчив (1925) Московський університет. Основні наукові дослідження проведені в галузі хімії гетероциклічних сполук. Здійснив (1929—1937) каталітичні реакції гідро- і дегідрогенізації N-заміщених піролу, піролідину і декагідрохіноліну. Відкрив (1936) і вивчив реакції взаємного каталітичного перетворення піролу, тіофену і селенофену. Розробив методи синтезу 1,4-діоксану, дитіану і тіоксану з етиленоксиду (1945—1950), *біс*-функціональних похідних фурану.

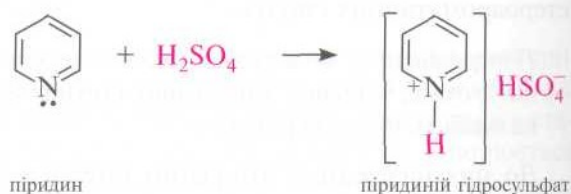
Лауреат Державної премії СРСР (1946).

не може бути центром основності. З цієї ж причини фуран і тіофен також не виявляють основних властивостей.

Однак участь пірольного атома Нітрогену в кон'югації сприяє поляризації зв'язку N—H і тим самим збільшує рухливість атома Гідрогену, що приводить до виявлення в піролу властивостей слабкої NH-кислоти. При дії лужних металів і сильних основ (NaOH, NaNH<sub>2</sub>) відбувається заміщення атома Гідрогену при пірольному атомі Нітрогену на метал.

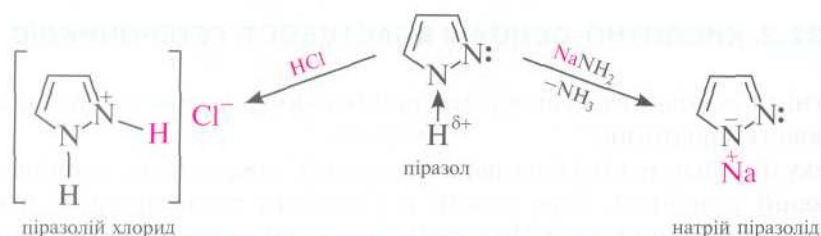


При атомі Нітрогену піридинового типу неподілена пара електронів перебуває на *sp*<sup>2</sup>-гібридній орбіталі і не бере участь в утворенні ароматичного секстету. За рахунок цієї електронної пари атом Нітрогену піридинового типу здатний приєднувати протон, тобто виявляти основні властивості.



Таким чином, *кислотні властивості нітрогеновмісних ароматичних гетероциклів зумовлені наявністю в їх структурі атома Нітрогену пірольного типу, а основні — атома Нітрогену піридинового типу.*

Гетероциклічні сполуки, які містять у своєму складі атоми Нітрогену пірольного і піридинового типів, виявляють *амфотерні властивості* (піразол, імідазол, пурин тощо).





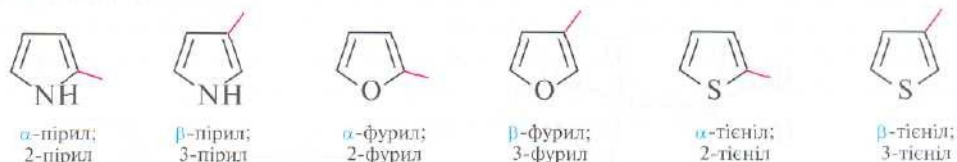
32.3. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ  
З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

П'ятичленні гетероароматичні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні бензену, в якому угруповання  $\text{—CH=CH—}$  заміщене на гетероатом.

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



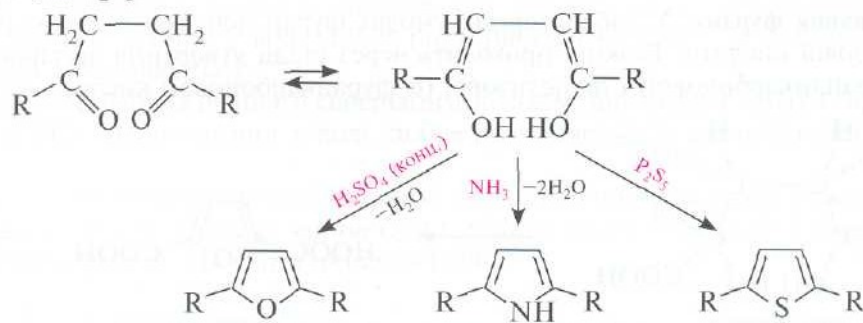
Назви одновалентних залишків наведених гетероциклів утворюють за допомогою суфікса **-ил** (**-іл**), указуючи цифрою або літерою грецького алфавіту положення вільної валентності.



## 32.3.1. СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

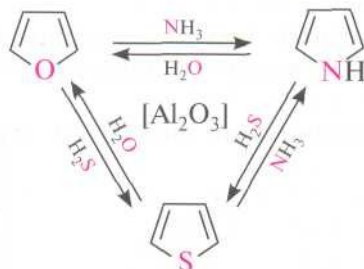
## ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ ДОБУВАННЯ ПІРОЛУ, ФУРАНУ І ТІОФЕНУ

**Циклізація 1,4-дикарбонільних сполук (синтез Паала—Кнорра).** Для добування фурану та його похідних на 1,4-дикарбонільні сполуки діють водовіднімаючими реагентами (концентрована  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ), для синтезу піролу та його гомологів — амоніаком, для одержання тіофену та його похідних застосовують фосфор пентасульфід  $\text{P}_2\text{S}_5$ .



**Взаємні перетворення фурану, піролу та тіофену (цикл реакцій Юр'єва).** Реакції взаємних перетворень фурану, піролу та тіофену були відкриті 1936 року російським хіміком-органіком Юрієм Костянтиновичем Юр'євим. При каталітичній дії алюміній оксиду і нагріванні ( $\sim 450^\circ\text{C}$ ) фуран у присутності амоніаку перетворюється в пірол, а в присутності гідросульфиду — у тіофен. Під дією води за цих же

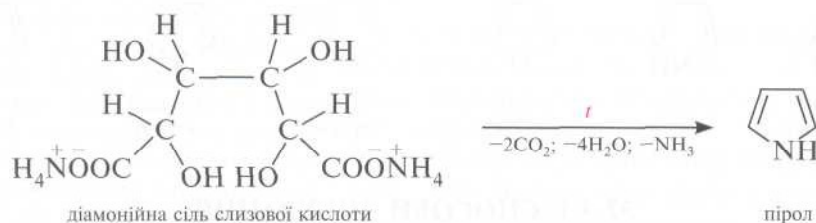
умов піролу і тіофен утворюють фуран. Аналогічно тіофен у присутності амоніаку перетворюється в піролу, а піролу у присутності гідросульфїду — у тіофен.



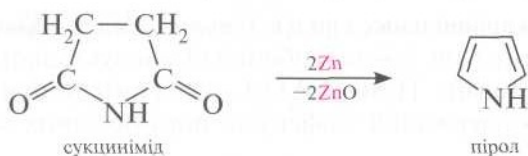
Слід зазначити, що з наведених реакцій з високим виходом проходять тільки перетворення фурану в піролу і тіофен.

#### СПЕЦИФІЧНІ СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

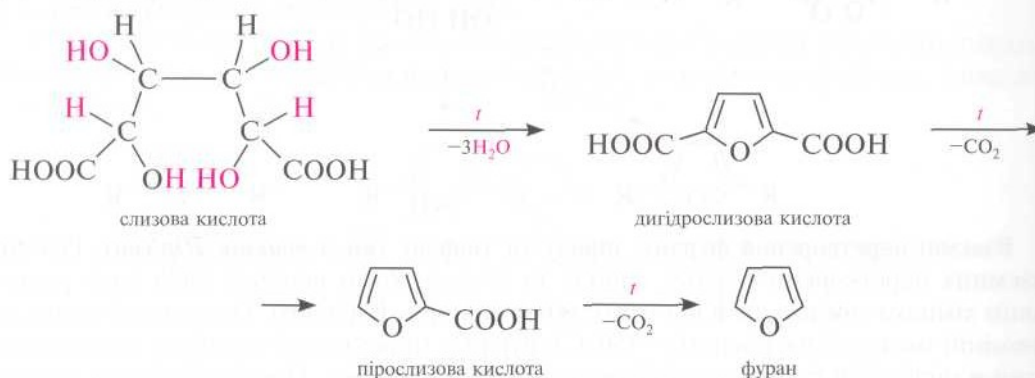
**Добування піролу.** У незначних кількостях піролу міститься в кам'яновугільній смолі. Синтетично його одержують нагріванням діамонійної солі слизової кислоти:



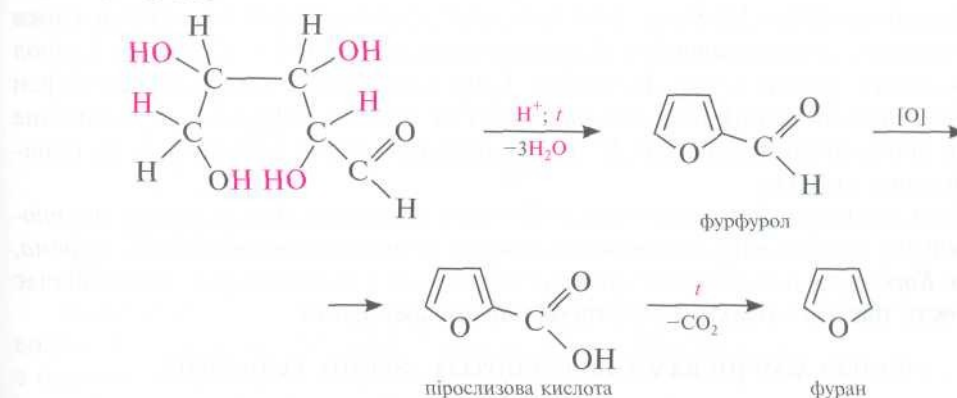
Використовують також метод перегонки сукциніміду з цинковим пилом:



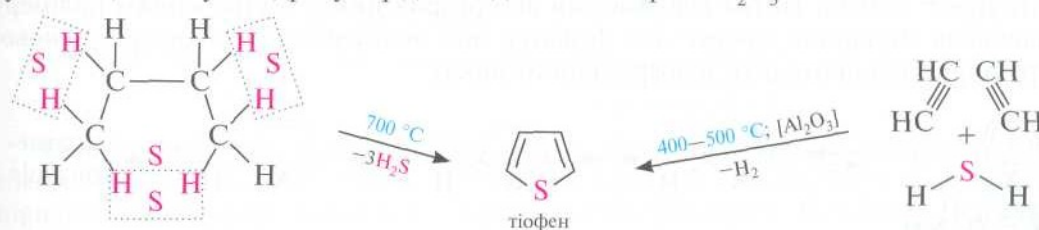
**Добування фурану.** У лабораторних умовах фуран добувають сухою перегонкою слизової кислоти. Реакція проходить через стадії утворення дегідрослизової ( $\alpha, \alpha'$ -фурандикарбонової) і пірослизової ( $\alpha$ -фуранкарбонової) кислот.



У промисловості фуран одержують з альдопентоз. При нагріванні з водовіднімаючими засобами альдопентози циклізуються, утворюючи фурфурол, який окисненням переводять у пірослизову кислоту, і далі, термічним декарбоксілюванням, — у фуран:



**Добування тіофену.** Тіофен був відкритий випадково 1882 року професором Берлінського університету Віктором Мейером як домішка в бензені, добутому з кам'яновугільної смоли. У промисловості тіофен одержують у результаті парофазної циклізації бутану із сіркою, а також за реакцією Чичибабіна при пропусканні суміші ацетилену із гідросульфідом над каталізатором  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .



### 32.3.2. ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

**Пірол** — безбарвна рідина з запахом, що нагадує запах хлороформу (т. кип.  $130^\circ\text{C}$ ). Малорозчинний у воді, добре розчиняється в етанолі та бензені. На повітрі темніє і осмолюється.

**Фуран** — безбарвна рідина зі своєрідним запахом, що нагадує запах хлороформу (т. кип.  $32^\circ\text{C}$ ). Нерозчинний у воді, добре розчиняється в етанолі і діетиловому етері.

**Тіофен** — безбарвна рідина зі слабким запахом сірчистих сполук (т. кип.  $84^\circ\text{C}$ ). Нерозчинний у воді, добре розчиняється в етанолі, етері та бензені. Стійкий до дії високої температури. На світлі окиснюється.

### 32.3.3. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Реакційна здатність піролу, фурану та тіофену визначається наявністю в їх структурі циклу з  $\pi$ -електрононадлишковою ароматичною системою (шість  $p$ -електронів припадає на  $n$  'ять атомів циклу). Проте ступінь ароматичності зазначених гетероциклів нижчий, ніж у бензену, і залежить від природи гетероатома.

Оскільки електронегативність атома Сульфуру менша за електронегативність атомів Нітрогену та Оксигену, частка участі неподіленої пари електронів атома Сульфуру в утворенні ароматичного секстетету молекули тіофену більша, ніж атома Нітрогену в піролі та атома Оксигену у фурані. Так, якщо для бензену *енергія резонансу* становить  $\sim 150$  кДж/моль, то в ряду *пірол, фуран, тіофен* вона зменшується у міру збільшення електронегативності гетероатома: тіофен ( $\sim 130$  кДж/моль), пірол ( $\sim 110$  кДж/моль), фуран ( $\sim 90$  кДж/моль). Тому з наведених гетероциклів тіофен за своєю хімічною поведінкою найбільше нагадує бензен, а фуран має найменше виражений ароматичний характер. У деяких реакціях фуран поводить, як ненасичена (дієнова) сполука.

Унаслідок електронегативності гетероатома в молекулах *піролу, фурану та тіофену*, на відміну від бензену, *електронна густина розподілена нерівномірно, зокрема, на атомах Карбону в  $\alpha$ -положенні густина вища, ніж у  $\beta$ -положенні*, що визначає направленість перебігу реакцій електрофільного заміщення.

#### ЗАГАЛЬНІ ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПІРОЛУ, ФУРАНУ ТА ТІОФЕНУ

**Взаємодія з мінеральними кислотами.** У присутності сильних мінеральних кислот пірол і фуран осмоляються, утворюючи полімерні продукти темного кольору. Ця властивість отримала назву «*ацидофобність*», що означає «кислотобоязнь» (від лат. *acidum* — кислота і грец. *фобос* — страх). Ацидофобність зумовлена приєднанням протона, переважно до  $\alpha$ -атома Карбону циклу, що приводить до порушення ароматичності кільця. Потім відбувається або розрив циклу з утворенням полімеру (найбільш імовірний процес для фурану), або полімеризація утвореної дієнкової структури, яка проходить зі збереженням циклу.



X = O; NH

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

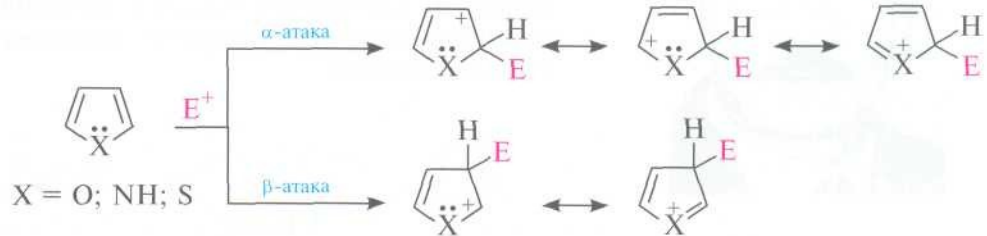
**Реакції електрофільного заміщення ( $S_E$ ).** Будучи  $\pi$ -надлишковими ароматичними системами, пірол, фуран і тіофен легко вступають у характерні для ароматичних сполук реакції електрофільного заміщення. Ці реакції перебігають значно легше, ніж у бензену. Зазначені гетероцикли за активністю в реакціях з електрофільними реагентами розташовуються в ряд:



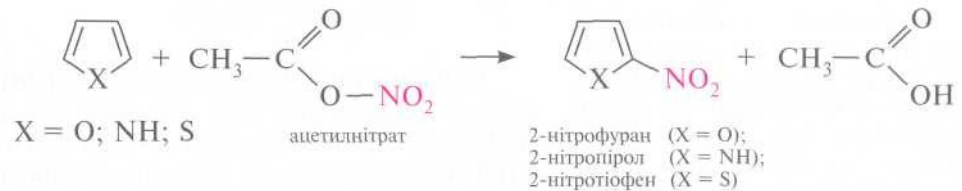
Активність гетероциклів у  $S_E$ -реакціях



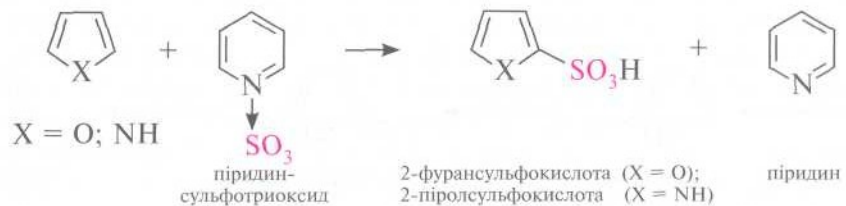
У першу чергу заміщується атом Гідрогену при  $\alpha$ -атомі Карбону і тільки в разі, якщо це положення зайняте, заміщення відбувається в  $\beta$ -положенні. Така напрямленість заміщення зумовлена тим, що за участі  $\alpha$ -атомів Карбону утворюється стійкіший  $\sigma$ -комплекс, завдяки більшій можливості для делокалізації позитивного заряду.



**Нітрування.** Нітрування фурану та піролу, з огляду на їх ацидофобність, проводять не самою нітратною кислотою, а продуктом взаємодії нітратної кислоти з оцтовим ангідридом — *ацетилнітратом*  $CH_3COONO_2$  (див. с. 441). Тіофен не-ацидофобний, тому його можна пронітрувати нітратною кислотою в м'яких умовах, однак частіше в реакції нітрування тіофену також застосовують ацетилнітрат. Унаслідок нітрування утворюються  $\alpha$ -нітросполуки.



**Сульфування.** Для сульфування фурану і піролу (*ацидофобні гетероцикли*) як електрофільний реагент замість сульфатної кислоти використовують комплекс піридину із сульфур(VI) оксидом — *піридинсульфотриоксид*  $C_5H_5N \cdot SO_3$ . Цей сульфуючий реагент був запропонований російським хіміком Олександром Петровичем Терентьевим 1947 року. Сульфування проходить по  $\alpha$ -положенню з утворенням сульфокислот.



Тіофен легко сульфується концентрованою сульфатною кислотою. Реакція проходить на холоді, майже з кількісним виходом. У цій реакції тіофен значно більш реакційноздатний, ніж бензен, який із сульфатною кислотою в зазначених умовах не реагує. Цю реакцію використовують при очищенні технічного бензену від домішки тіофену.





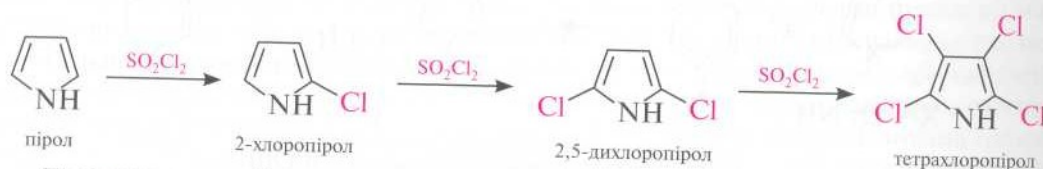
Олександр Петрович ТЕРЕНТЬЄВ  
(1891—1970)

Радянський хімік-органік. Закінчив Московський університет (1913). У 1914—1919 роках викладав хімію в середніх школах. Професор Московського університету (з 1936).

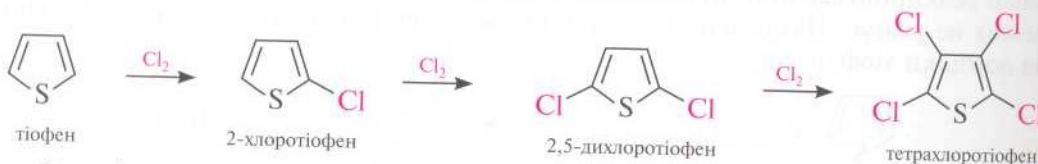
Основні наукові дослідження присвячені синтезу і функціональному аналізу гетероциклічних сполук. Запропонував (1947) селективно діючий сульфуючий реагент — піридинсульфотриоксид для сульфування ацидофобних гетероциклів. Розробив методи синтезу похідних фурану, піролу, тіофену, індолу.

Лауреат Державної премії СРСР (1948).

Фурилхлориду  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  відбувається поступове заміщення атомів Гідрогену на атоми галогену.

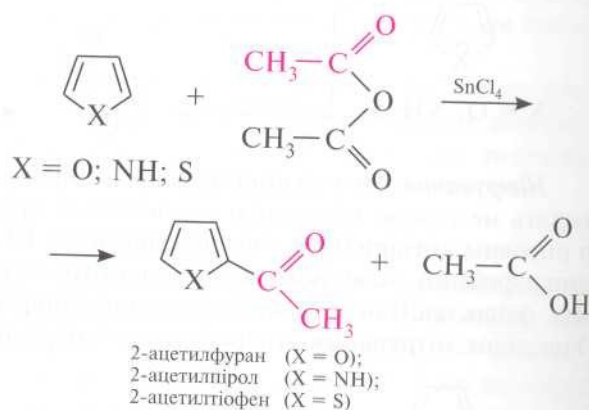


Галогенування тіофену проводять безпосередньою дією галогену (хлору або бром). Реакція відбувається на холоді з утворенням моно-, ди-, три- і тетразамішених похідних тіофену.



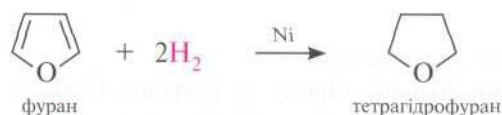
Реакція з йодом проходить повільно в присутності каталізатора  $\text{HgO}$ .

**Ацилювання.** Для ацилювання фурану і піролу як електрофільні реагенти використовують *ангідриди кислот* у присутності кислот Льюїса, частіше  $\text{SnCl}_4$  або  $\text{ZnCl}_2$ . Тіофен ацилюється не тільки ангідридами, але і хлорангідридами карбонових кислот у присутності алюміній хлориду. Заміщення здійснюється по  $\alpha$ -положенню.



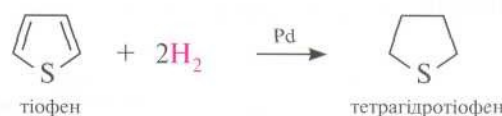
**Галогенування.** Галогенування фурану перебігає досить складно. Залежно від умов проведення реакції поряд із заміщенням атомів Гідрогену на атоми галогену утворюються також продукти 2,5-приєднання. Пірол з галогенами реагує досить легко, утворюючи тетрагалогенопіроли. Для одержання моногалогенозамішених похідних піролу потрібні спеціальні умови. Так, при дії на пірол *суль-*

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

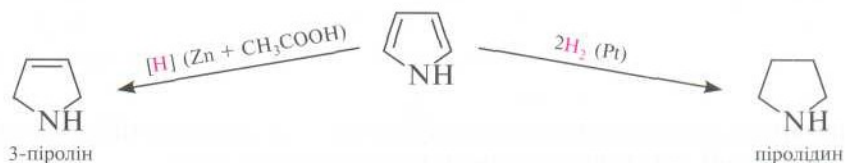


За хімічною будовою тетрагідрофуран — циклічний етер. Це малореакційно-здатна сполука широка використовується в органічному синтезі як розчинник.

Приєднання атома Гідрогену до тіофену в присутності паладієвого каталізатора відбувається значно легше, ніж до фурану (при кімнатній температурі і тиску 2—4 атм). У процесі відновлення утворюється тетрагідротіофен:



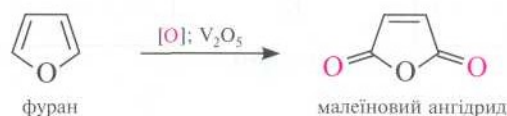
Пірол, на відміну від фурану і тіофену, гідрується воднем у момент виділення (дією цинку в оцтовій кислоті). При цьому відбувається *часткове відновлення* кільця з утворенням ненасиченого гетероциклу — 2,5-дигідропіролу (3-піролін). *Повне відновлення* пірольного циклу відбувається при гідруванні над платиновим або паладієвим каталізатором і приводить до утворення тетрагідропіролу (піролідину):



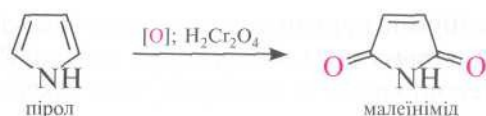
Піролін і піролідин є циклічними амінами і суттєво відрізняються за хімічними властивостями від піролу.

У молекулі піроліну неподілена пара електронів атома Нітрогену не кон'югована з  $\pi$ -елекtrонами подвійного зв'язку, тому він виявляє властивості амінів і ненасичених сполук. Піролідин — типовий представник вторинних циклічних амінів і належить до насичених сполук. Піролідиновий цикл входить до складу багатьох природних сполук (алкалоїди *нікотин*, *кокаїн*, *атропін* тощо, гл. 33).

**Реакції окиснення.** Фуран і пірол дуже чутливі до дії окисників і окиснюються вже киснем повітря. При окисненні відбувається розрив гетероциклічного ядра, і утворюються полімерні сполуки. Проте пропускання суміші фурану з повітрям над каталізатором  $\text{V}_2\text{O}_5$  при температурі 320°C приводить до утворення ангідриду малеїнової кислоти.



При окисненні піролу хромовою кислотою утворюється імід малеїнової кислоти.

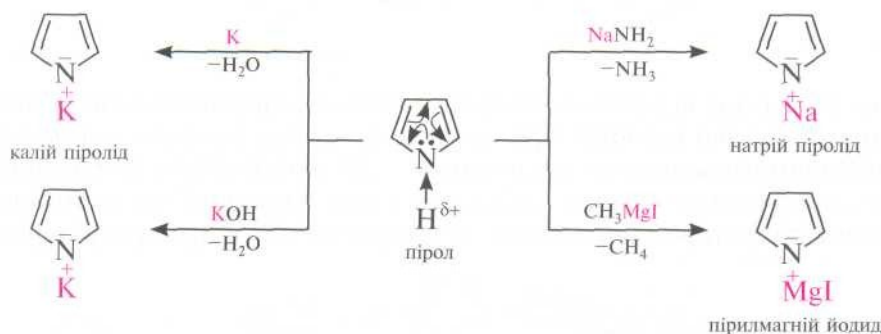


Тіофен окиснюється дуже важко.

**Взаємні перетворення фурану, піролу та тіофену.** Реакція перебігає при температурі 450°C у присутності каталізатора  $Al_2O_3$  (див. с. 530).

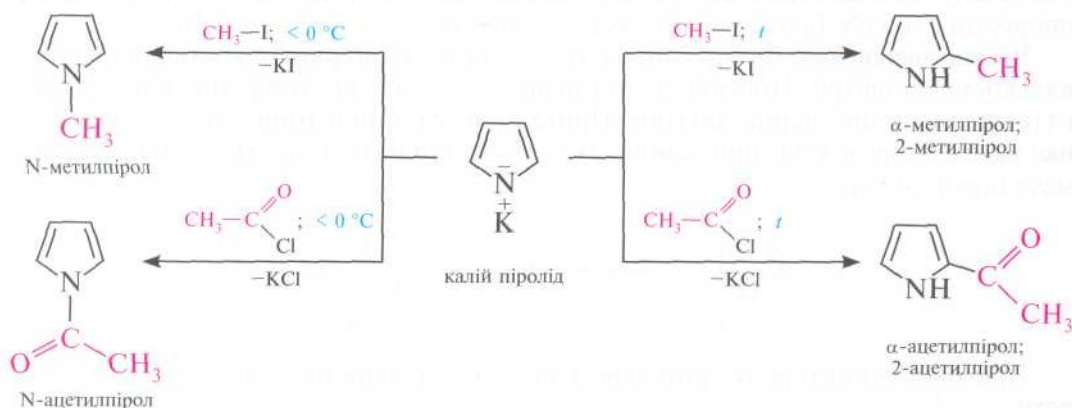
#### СПЕЦИФІЧНІ ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПІРОЛУ І ФУРАНУ

**Пірол та його похідні.** Пірол, будучи слабкою NH-кислотою ( $pK_a \sim 17,5$ ), взаємодіє з металічним калієм, безводним калій гідроксидом, металічним натрієм і літієм у рідкому амоніаку, з калій і натрій амідами, а також магнійорганічними сполуками, утворюючи солі.



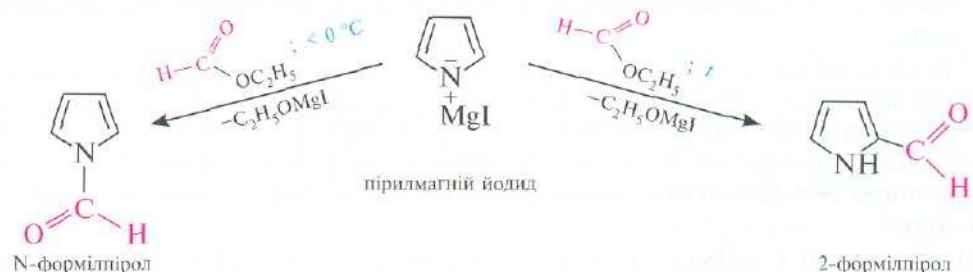
Піролід-аніон, який входить до складу солей, — достатньо стійка частинка внаслідок делокалізації негативного заряду по пірольному ядру.

*Солі піролу* — реакційнодатні сполуки, широко використовуються в органічному синтезі для введення в молекулу піролу алкільних та ацильних замісників. Напрямок реакцій алкілювання та ацилювання залежить від температури. При температурі нижчій 0°C утворюються N-алкіл- і N-ацилпіроли, а при нагріванні — відповідно  $\alpha$ -алкіл- і  $\alpha$ -ацилпіроли:





У реакціях ацилювання поряд із хлорангідрідами карбонових кислот можна використовувати естери. Так, при дії етилформиату на пірилмагніййодид на холоді утворюється N-форміліпірол, при нагріванні —  $\alpha$ -форміліпірол.



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



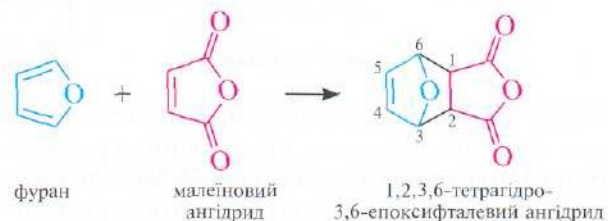
Пірол при взаємодії з хлороформом у лужному середовищі піддається не тільки формілюванню (див. *реакція Реймера—Тімана*, с. 355), але і зазнає розширення циклу:



Натрій піролід карбоксилюється карбон(IV) оксидом (див. *реакція Кольбе—Шмітта*, с. 355) з утворенням 2-піролкарбонової кислоти:



**Фуран та його похідні.** Займаючи проміжне положення між ароматичними сполуками та 1,3-дієнами, фуран вступає в характерну для кон'югованих дієнів реакцію Дільса—Альдера. Так, з малеїновим ангідридом він легко утворює відповідний продукт приєднання.



### 32.3.4. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПІРОЛУ, ФУРАНУ І ТІОФЕНУ

Можливість виявлення гетероциклічних сполук за допомогою хімічних методів обмежена.

Для ідентифікації піролу та фурану застосовують простий і доступний метод — забарвлення *соснової скіпки*. Пари піролу забарвлюють соснову скіпку, змочену хлоридною кислотою, у червоний колір, а фурану — в інтенсивно-зелений.

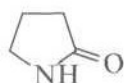
Якісною реакцією на тіофен слугує *індофенінова реакція*: суміш ізатину з концентрованою сульфатною кислотою навіть від слідів тіофену забарвлюється в синій колір.

Пірол, фуран і тіофен також можна ідентифікувати за фізичними константами (температурою кипіння, показником заломлення тощо) та спектральними характеристиками. Оскільки ці гетероцикли є кон'югованими системами, вони поглинають в ультрафіолетовій ділянці спектра. В УФ-спектрах спостерігається високоінтенсивне поглинання в ділянці 180—210 нм ( $\lambda_{\text{max}}$ , нм: для тіофену — 190, фурану — 200, піролу — 209) і низькоінтенсивне поглинання (за винятком фурану) в ділянці 230—270 нм.

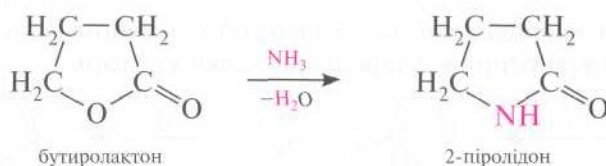
У ПМР-спектрах піролу, фурану і тіофену сигнали протонів зв'язку С—Н спостерігаються в інтервалі 6,2—7,3 млн<sup>-1</sup>.

### 32.3.5. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ПІРОЛУ, ФУРАНУ ТА ТІОФЕНУ

#### ПОХІДНІ ПІРОЛУ



**2-Піролідон** — лактам  $\gamma$ -аміноасляної кислоти. У промисловості його добувають взаємодією бутиролактону з амоніаком.



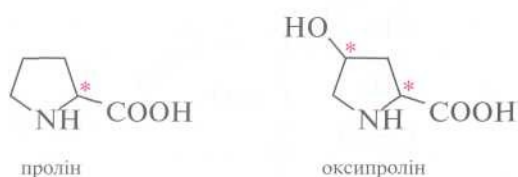
При конденсації 2-піролідону з ацетиленом утворюється *N*-вініл-2-піролідон, який легко полімеризується, утворюючи *полівінілпіролідон* (ПВП).



Низькомолекулярний ПВП (молекулярна маса 12 000—13 000) утворює колоїдні розчини у воді і використовується для приготування кровозамінника «Гемодез», середньомолекулярний ПВП (молекулярна маса 35 000—40 000) — у фармацевтичній промисловості як зв'язуючий засіб у виробництві таблеток.

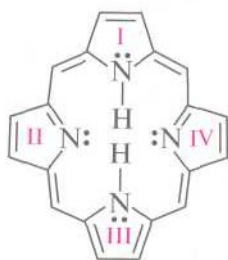
При кополімеризації вінілпіролідону, акриламід у етилакрилату добувають біорозчинний полімер для очних лікарських плівок, який забезпечує тривалу дію лікарських речовин (продовжуючий ефект).

**Пролін** (2-піролідинкарбонова кислота) і **оксипролін** (4-гідрокси-2-піролідинкарбонова кислота) — це  $\alpha$ -амінокислоти гетероциклічного ряду, в яких спільний  $\alpha$ -амінокислотний фрагмент  $\text{—NH—CH(COOH)—}$  включений у піролідиновий цикл.



Пролін має один асиметричний атом Карбону і тому існує у вигляді двох оптично активних ізомерів і одного рацемата. Оксипролін містить два хіральні центри, а отже, може існувати у вигляді двох пар енантіомерів і двох рацематів. *L*-Пролін і *L*-оксипролін входять до складу білків. Особливо багатий ними колаген.

**Порфін** — кристалічна речовина темно-червоного кольору. За хімічною структурою є макроциклічною кон'югованою системою, яка складається з пірольного (III), піролінового (I) і двох ізопірольних (II, IV) ядер, зв'язаних між собою метиновими групами  $\text{=CH—}$ .



Порфін — ароматична сполука. Він має плоску будову молекули, містить замкнену кон'юговану систему з кількістю  $\pi$ -електронів, рівною 26 (11  $\pi$ -зв'язків і дві пари неподілених електронів при атомах Нітрогену), що відповідає правилу Гюккеля ( $4n + 2$ ,  $n = 6$ ). Похідні порфіну отримали загальну назву «порфірини». У вигляді комплексів з металами порфірини входять до складу таких важливих природних сполук, як *гемоглобін* і *хлорофіл*.

**Гемоглобін** — барвна речовина крові, що міститься в еритроцитах. Це складний білок — хромопротеїд, який складається з білка *глобіну* та забарвленої в червоний колір небілкової частини — *гему*. За хімічною структурою гем є комплексом порфіну з Fe(II). При кислотному гідролізі гемоглобіну вільний гем легко окиснюється на повітрі з утворенням *геміну*, що має ту ж структуру, що і гем, але містить Fe(III).

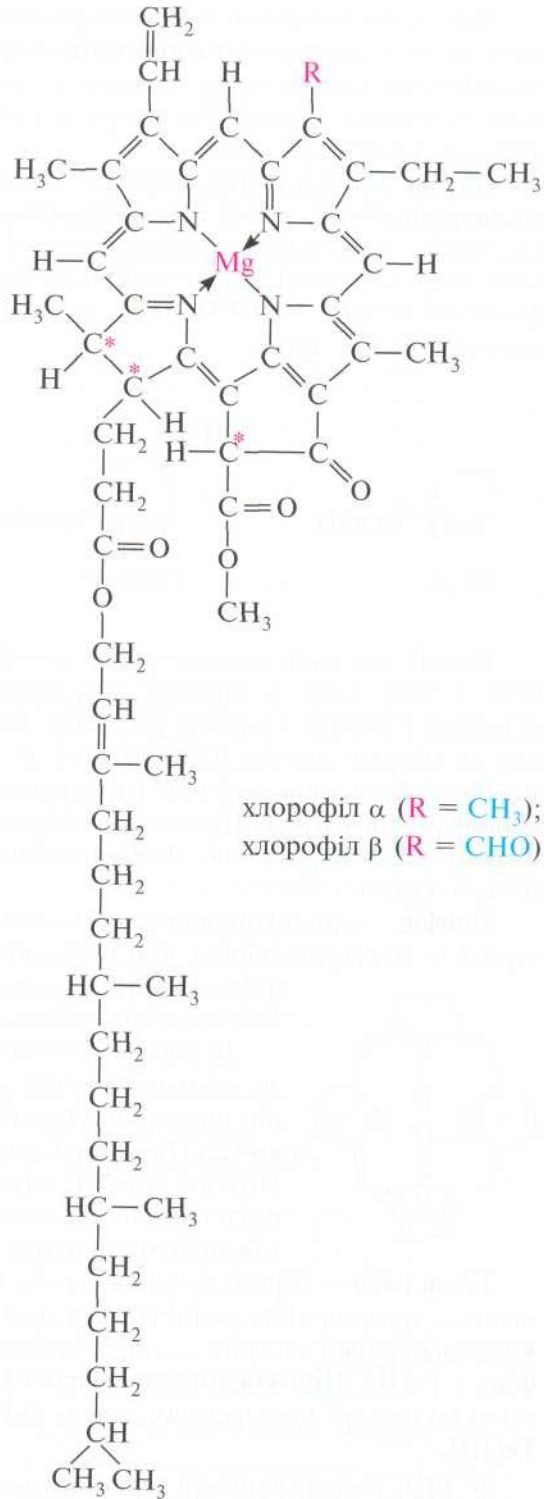
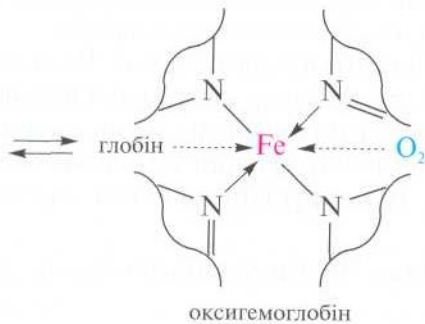
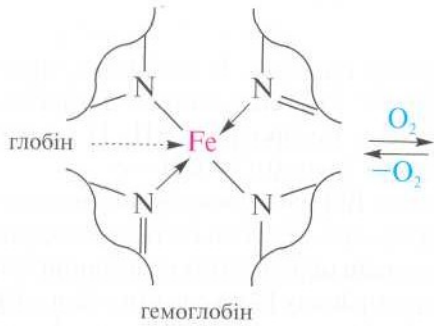
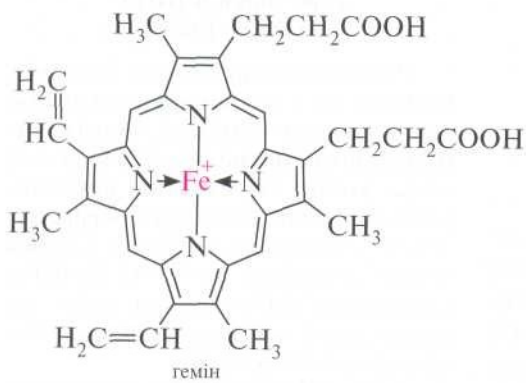
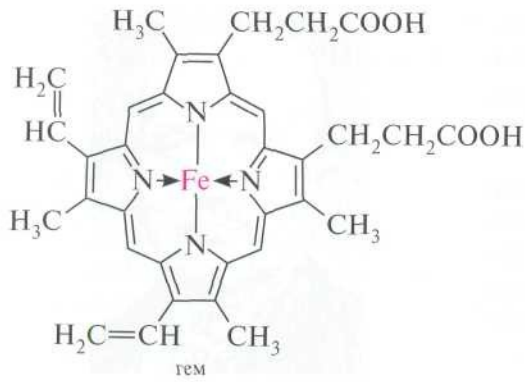
У 1929 році німецький вчений Ганс Ейген Фішер установив будову геміну і здійснив його синтез.



**Ганс Эйген ФІШЕР**  
(1881—1945)

Німецький хімік-органік і біохімік. Основні дослідження присвячені хімії піролу та його похідних. Вивчав пірольні пігменти, які входять до складу крові, жовчі і які містяться в зелених рослинах. Здійснив синтез порфірину (1927) і білірубіну (1931), установив будову хлорофілів  $\alpha$  (1939) і  $\beta$  (1940). Синтезував (1929) гемін і довів, що в його складі — білок глобін і ферумовмісний комплекс гемін.

Лауреат Нобелівської премії (1930).



Гем, координаційно сполучений з глобіном (за рахунок координаційного зв'язку між  $\text{Fe}^{2+}$  та імідазольним фрагментом гістидину білкової молекули), утворює гемоглобін.

Гемоглобін в організмі виконує роль переносника кисню з легень у тканини. Молекула кисню оборотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну.

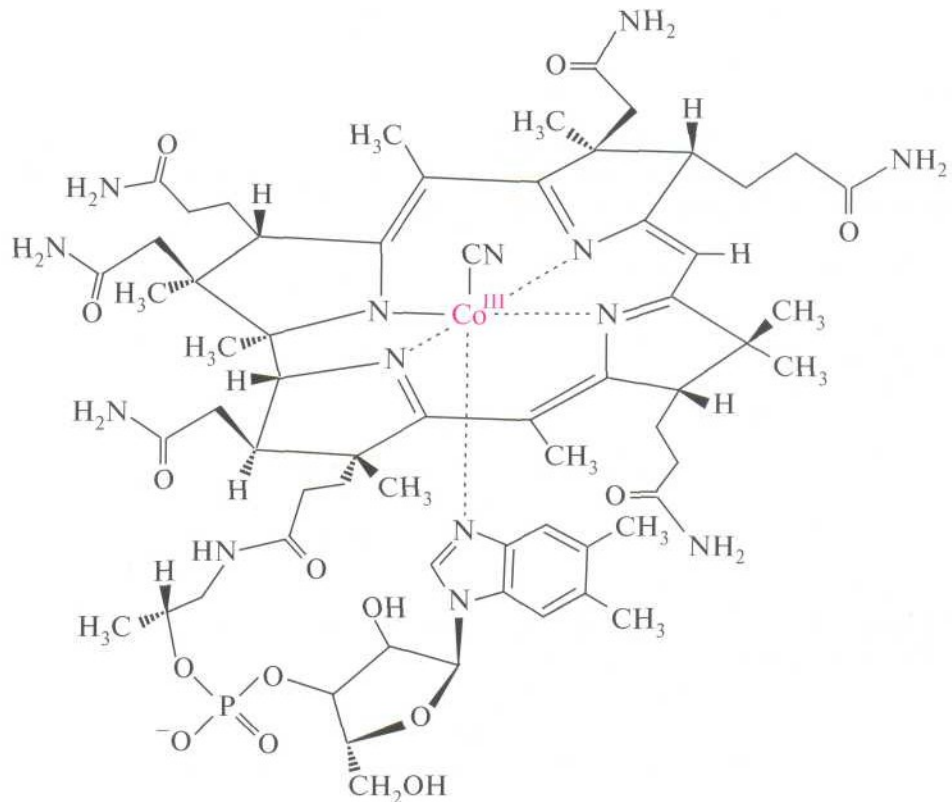
Деякі речовини, зокрема карбон(II) оксид і солі ціанідної кислоти, утворюють з гемоглобіном більш стабільні комплекси, ніж кисень, і тим самим блокують дію гемоглобіну. Такі сполуки належать до дихальних отрут.

Частково гідрований порфіновий цикл, координаційно сполучений з Магнієм, входить до складу зеленого пігменту рослин — *хлорофілу*. З рослин виділений хлорофіл  $\alpha$  і хлорофіл  $\beta$ .

Хлорофіли містять три асиметричних атоми Карбону і тому виявляють оптичну активність.

Синтез хлорофілів був уперше здійснений 1960 року Робертом Бернсом Вудвордом. Хлорофіли відіграють важливу роль у процесі фотосинтезу, перетворюючи світлову енергію сонячних променів в енергію хімічних зв'язків.

**Вітамін  $\text{B}_{12}$**  (ціанокобаламін). Вітамін  $\text{B}_{12}$  був уперше виділений з печінки теплокровних тварин американським хіміком Карлом Августом Фолкерсом 1948 року. Проте лише 1956 року англійський хімік Дороті Кроуфут-Ходжкін установила за допомогою рентгеноструктурного аналізу його будову.

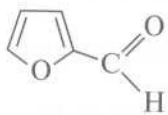
вітамін  $\text{B}_{12}$

В основі структури вітаміну  $B_{12}$  лежить макроцикл, який складається з чотирьох частково гідрованих пірольних ядер, в якому атоми Нітрогену утворюють координаційний комплекс з атомом Кобальту і ціанід-іоном.

Унаслідок наявності ціаногрупи, зв'язаної з Кобальтом, вітамін  $B_{12}$  називають також *ціанокобаламіном*.

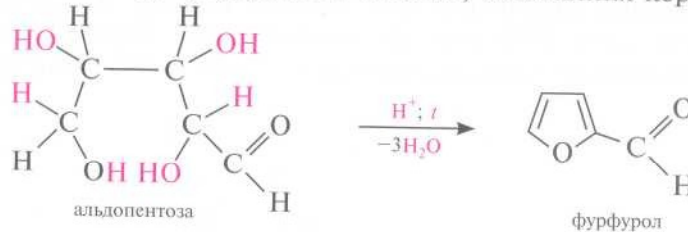
Нині вітамін  $B_{12}$  виробляють у промисловому масштабі мікробіологічно. Він використовується в медичній практиці для лікування анемії, захворювань нервової системи і печінки.

#### ПОХІДНІ ФУРАНУ

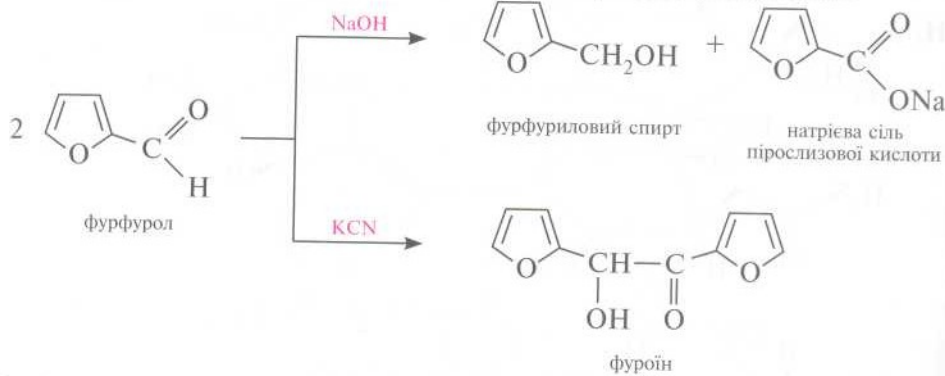


Найважливішим похідним фурану є **фурфурол** (2-фуранкарбальдегід, фурфураль) — безбарвна або ледь жовтувата масляниста рідина (т. кип.  $162^\circ\text{C}$ ), що має приємний запах свіжоспеченого житнього хліба. Уперше був виділений з висівків. Свою назву отримав від лат. *furfur* — висівки.

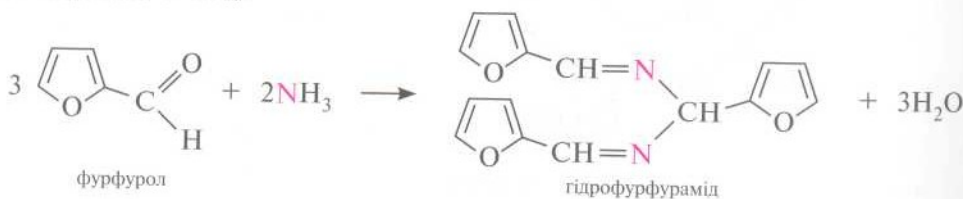
У промисловості фурфурол у великих кількостях добувають кислотним гідролізом полісахаридів пентозанів, які містяться в сільськогосподарських відходах (соломі, луззі соняшнику, кукурудзяних качанах, бавовняних коробочках тощо).



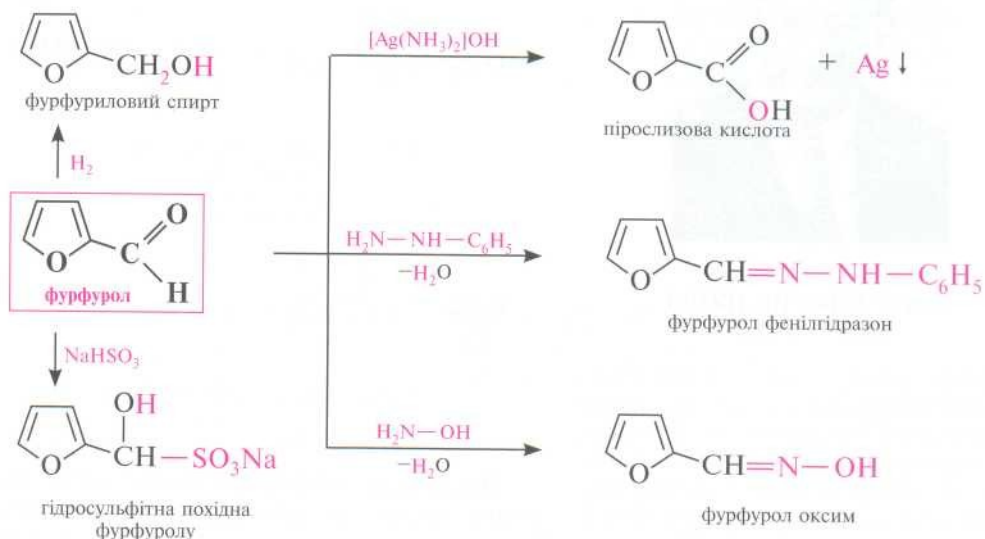
За хімічними властивостями фурфурол *багато в чому подібний до ароматичних альдегідів*, зокрема до бензальдегіду. Як гетероароматичний альдегід фурфурол вступає в реакцію Канніцаро і зазнає конденсації типу бензоїнової:



Фурфурол реагує з амоніаком з утворенням гідрофурфураміду (аналог гідробензаміду, див. с. 396):



Фурфурол як альдегід окиснюється амоніачним розчином аргентум оксиду, утворюючи пірослизову кислоту, відновлюється у фурфуриловий спирт, приєднує натрій гідросульфит, з гідроксиламіном утворює оксим, з фенілгідазином — фенілгідазон і т. д.

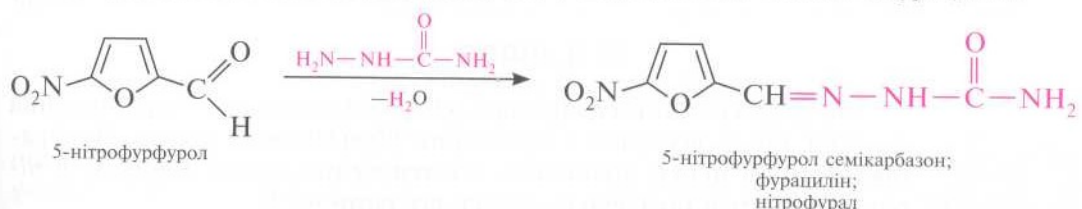


Для фурфуролу, крім реакцій по альдегідній групі, характерні реакції по фурановому ядру. Фурфурол легко вступає в реакції  $S_E$ , при цьому найбільш реакційноздатне положення 5. Унаслідок електроноакцепторного впливу альдегідної групи, що приводить до зниження електронної густини на атомах Карбону фуранового циклу, фурфурол менш ацидофобний, ніж фуран.

Нітрування фурфуролу проводять концентрованою нітратною кислотою в середовищі оцтового ангїдриду. У процесі реакції одержують ацилаль — 5-нітрофурфуролдіацетат, який при гідролізі в присутності розведеної сульфатної кислоти утворює 5-нітрофурфурол:



5-Нітрофурфурол — вихідна речовина для синтезу групи лікарських препаратів. Так, при взаємодії 5-нітрофурфуролу із семікарбазидом утворюється семікарбазон 5-нітрофурфуролу, який використовують у медицині під назвою «Фурацилін».





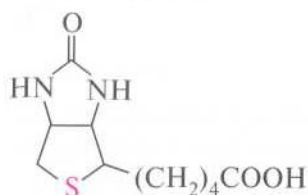
Роберт Бернс ВУДВОРД  
(1917—1979)

Американський хімік-органік. Найбільший фахівець у галузі синтетичної і структурної органічної хімії. Разом зі співробітниками й учнями здійснив синтези: хініну (1944), семперверину (1949), холестеролу і кортизону (1951), стрихніну і ланостерину (1954), резерпіну (1956), хлорофілів  $\alpha$  і  $\beta$  (1960), вітаміну  $B_{12}$  (1971).

Значний його внесок у встановлення структур складних органічних сполук (пеніцилін, патулін, тераміцин, біоміцин, стрептоміцин). Установив (1952) сендвічеву структуру дициклопентадієнілферуму і назвав його фероценом.

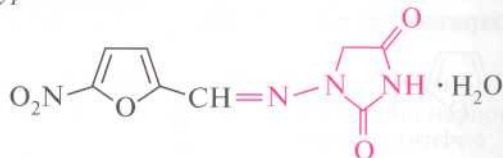
Лауреат Нобелівської премії (1965).

а боковий ланцюг презентований залишком валеріанової кислоти. Біотин уперше виділений 1935 року з яєчного жовтка, при цьому для одержання 1 мг речовини треба взяти 225 кг сухого яєчного жовтка.

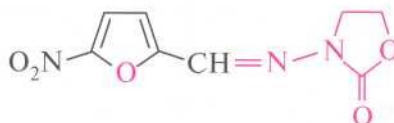


Особливо багаті на біотин нирки, печінка, горох, боби, картопля. Біотин входить до складу активного центру ферментів, які беруть участь у синтезі вищих жирних кислот, білків, нуклеїнових кислот тощо. При нестачі біотину в організмі розвиваються запальні захворювання шкіри (дерматити), які супроводжуються випаданням волосся і ураженням нігтів.

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



1-[N-(5-нітрофурфуриліден)аміно]-  
гідантоїн гідрат;  
фурадонін;  
нітрофурантоїн



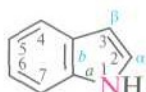
1-[N-(5-нітрофурфуриліден)аміно]-  
2-оксазолідон;  
фуразолідон

Препарати нітрофуранового ряду виявляють високу антибактеріальну активність. Вони широко використовуються в медицині для лікування гнійних і запальних процесів. Особливо цінна властивість цих препаратів у здатності в ряді випадків бути ефективними проти форм збудників, стійких до сульфаніламідів і антибіотиків.

#### ПОХІДНІ ТІОФЕНУ

**Біотин** (вітамін Н). Гетероциклічна частина молекули біотину складається з гідрованих тіофенового та імідазольного кілець.

#### 32.4. ІНДОЛ



Молекула *індолу* (бензо[*b*]піролу) — конденсована гетероциклічна система, що складається з пірольного і бензенового кілець. Нумерацію атомів в індолі починають з гетероатома, атоми Карбону в пірольному циклі позначають також літерами  $\alpha$  і  $\beta$ .

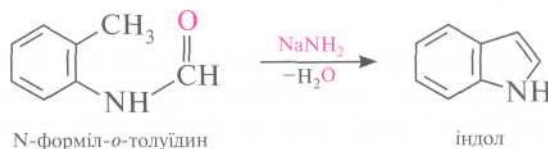


## 32.4.1. СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

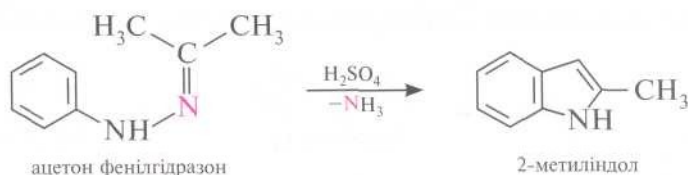
Індол міститься в невеликих кількостях (3–5%) у кам'яновугільній смолі, звідки може бути виділений у чистому вигляді.

Індол та його гомологи можна здобути різними синтетичними методами.

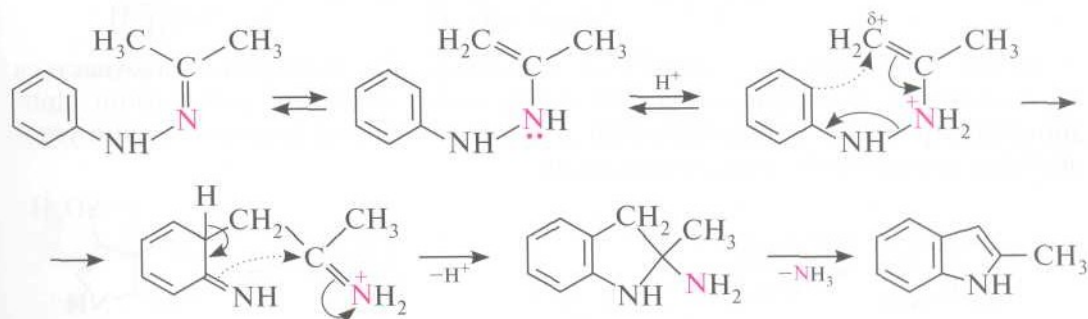
**Циклізація N-форміл-*o*-толуїдину.** Реакція перебігає в присутності сильної основи (калій *трет*-бутаноліату або натрій амід) і належить до реакцій конденсації кротонного типу.



**Перегрупування фенілгідронів альдегідів або кетонів у присутності кислотного каталізатора (метод Фішера).** Цей спосіб застосовують для синтезу гомологів індолу з алкільними замісниками в пірольному ядрі. Реакція перебігає при нагріванні фенілгідронів альдегідів (за винятком формальдегіду та ацетальдегіду) або кетонів у присутності сульфатної кислоти чи цинк хлориду:



*Механізм реакції:*



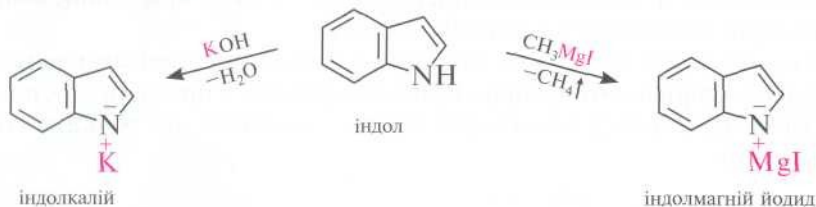
## 32.4.2. ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Індол — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 52°C), що має своєрідний неприємний запах. Добре розчинний у етанолі, етері та толуені, практично не розчинний у воді. У малих концентраціях індол має приємний квітковий запах.

## 32.4.3. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Індол — *гетероароматична сполука*. За хімічними властивостями він нагадує пірол. Під дією мінеральних кислот індол осмоляється, що вказує на його *ацидофобність*. Подібно до піролу, у реакціях із сильними основами (лужними мета-

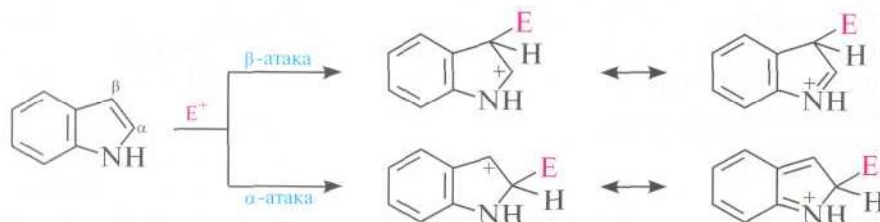
лами, лугами, алкоксидами металів, магнійорганічними сполуками) індол виявляє властивості слабкої NH-кислоти ( $pK_a = 16,97$ ).



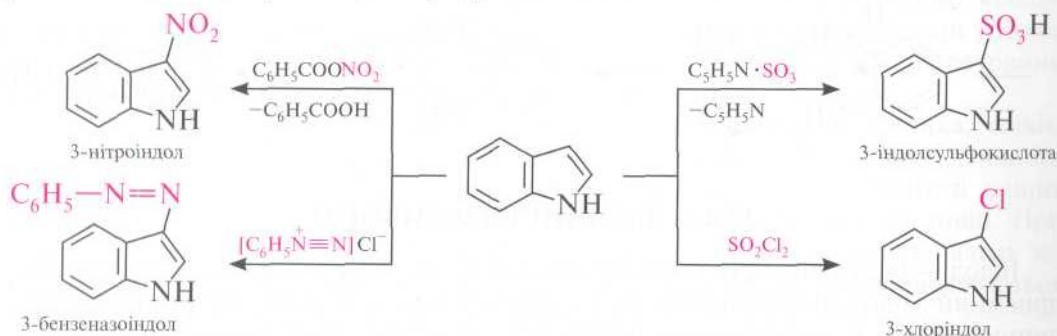
Металічні похідні індолу широко використовують в різних синтезах.

У реакціях електрофільного заміщення в молекулі індолу більш реакційноздатним є гетероциклічне кільце, але на відміну від піролу замісник направляється в  $\beta$ -положення. Це можна пояснити тим, що утворення  $\sigma$ -комплексу за  $\beta$ -положенням для індолу більш вигідний процес (порівняно з  $\alpha$ -положенням), оскільки в цьому випадку позитивний заряд може бути делокалізований без порушення ароматичної системи бензенового ядра.

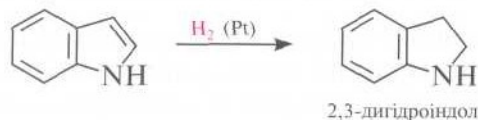
Унаслідок електрофільної атаки  $\alpha$ -положення утворюється  $\sigma$ -комплекс, в якому делокалізація позитивного заряду може бути здійснена лише з порушенням ароматичної системи бензенового кільця, що енергетично для молекули не вигідно.



Якщо  $\beta$ -положення зайняте, то електрофільне заміщення відбувається в  $\alpha$ -положенні. Так, при нітруванні індолу бензоїлнітратом, сульфуванні піридинсульфотриоксидом, галогенуванні сульфурилхлоридом та азосполученні утворюються відповідні  $\beta$ -заміщені продукти:

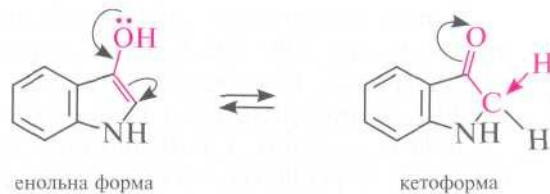


При відновленні індолу воднем у присутності платинового каталізатора утворюється 2,3-дигідроіндол:



## 32.4.4. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ІНДОЛУ

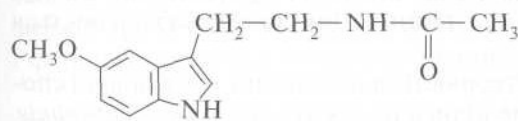
**Індоксил** (3-гідроксиіндол, 3-оксоіндолін). Жовта кристалічна речовина із сильним фенольним запахом (т. пл. 85°C), розчиняється у воді, спиртах, ацетоні, етері і бензені. У розчинах індоксил існує у двох таутомерних формах — кетонній і енольній (кето-енольна таутомерія), у кристалічному стані — у кетоформі (3-оксоіндолін).



У промисловості індоксил добувають взаємодією аніліну з натрієвою сіллю хлороцтової кислоти. Натрієва сіль N-феніламіноцтової кислоти, яка утворюється в процесі реакції, при нагріванні (180–200°C) з натрій амідом перетворюється в індоксил.

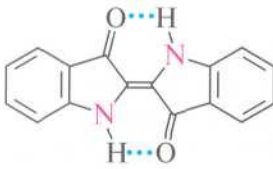
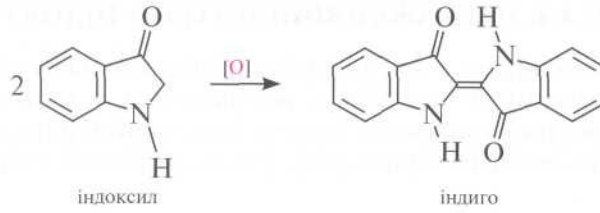


Індоксил легко вступає в реакції, характерні для карбонільних сполук і фенолів. У лужному середовищі індоксил легко окиснюється киснем повітря, утворюючи синій барвник — *індіго*.

**Мелатонін**

Мелатонін — нейрогормон, продукований клітинами епіфіза. Він регулює цикл «сон — неспання», температуру тіла, вироблення гормонів. Рівень мелатоніну збільшується в темний час доби і знижується з наближенням ранку. Люди з високим рівнем мелатоніну сплять довше і міцніше. Концентрація цього гормону в крові змінюється з віком: у шестирічних дітей його в п'ять разів більше, ніж у вісімдесятирічних старих. Саме тому молоді люди мають менше проблем зі сном порівняно з літніми.

Мелатонін спричиняє концентрування пігменту меланіну. Пігментація шкіри, колір волосся і райдужної оболонки ока людини залежать від кількості і розподілу меланіну в клітинах. Виникнення засмаги і поява ластовиння — результат посиленого утворення і відкладення меланіну в шкірі. Припинення біосинтезу меланіну викликає посивіння волосся.

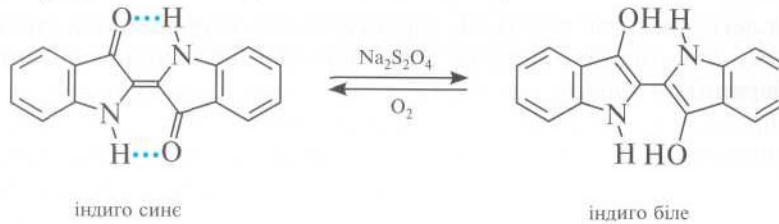


**Індиго.** Темно-синя з мідним відливом кристалічна речовина (т. пл. 390—392°C з розкладанням), розчиняється в хлороформі, нітробензені, аніліні, «льодяній» оцтовій кислоті, не розчиняється у воді, спиртах, етері.

*Індиго* — один з найдавніших органічних барвників, який відрізняється яскравим забарвленням і високою світлостійкістю. Він був відомий ще стародавнім єгиптянам і народам Індії, які добували його з тропічних рослин роду *Indigofera*. Синтетичним шляхом індиго вперше було одержано 1896 року. Зараз найбільш поширений спосіб, побудований на взаємодії аніліну з натрієвою сіллю хлороцтової кислоти з подальшим окисненням індоксилу, що утворюється, киснем повітря (див. схему добування індоксилу, с. 547).

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

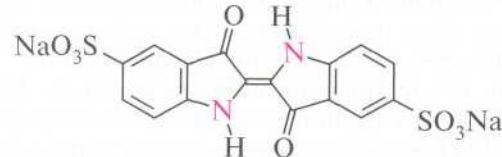
У присутності відновників (глюкоза, натрій дитіонат  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) синє індиго легко відновлюється з утворенням безбарвної лейкооснови — білого індиго, який, на відміну від синього, добре розчиняється у воді. На повітрі дуже легко проходить і зворотний процес — біле індиго окиснюється до синього.



Цю властивість індиго використовують при фарбуванні тканин. Оскільки синє індиго не розчиняється у воді, його спочатку відновлюють  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  у біле індиго (розчинну форму) і отриманим розчином обробляють тканину. Потім на повітрі відбувається окиснення білого індиго в синє, і тканина при цьому забарвлюється в синій колір.

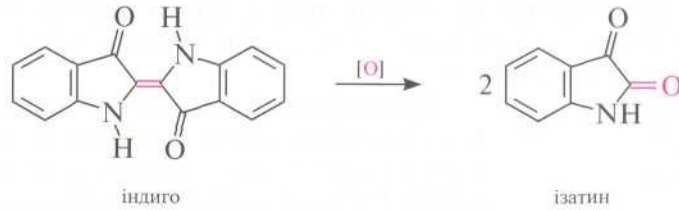
Метод фарбування, при якому барвник утворюється на тканині з безбарвної сполуки, називають *кубовим фарбуванням*, а саме індиго належить до *кубових барвників*.

При сульфуванні індиго концентрованою сульфатною кислотою утворюється індиго-5,5'-дисульфо кислота, динатрієва сіль якої відома під назвою «*індигокармін*».

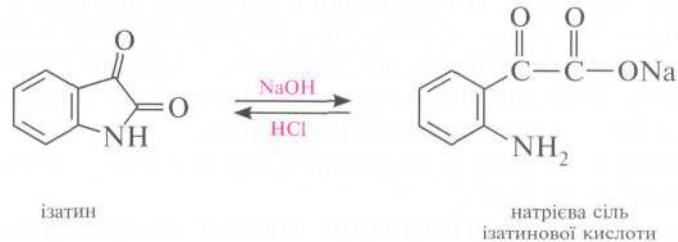
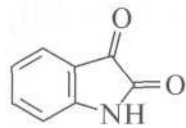


Індигокармін використовують у харчовій промисловості як барвник, а також як індикатор в аналітичній практиці (перехід забарвлення при  $\text{pH} = 11,6 \dots 14,0$ ).

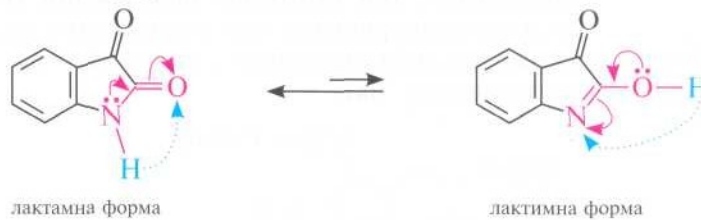
При окисненні індиго нітратною або хромовою кислотою утворюється *ізатин*.



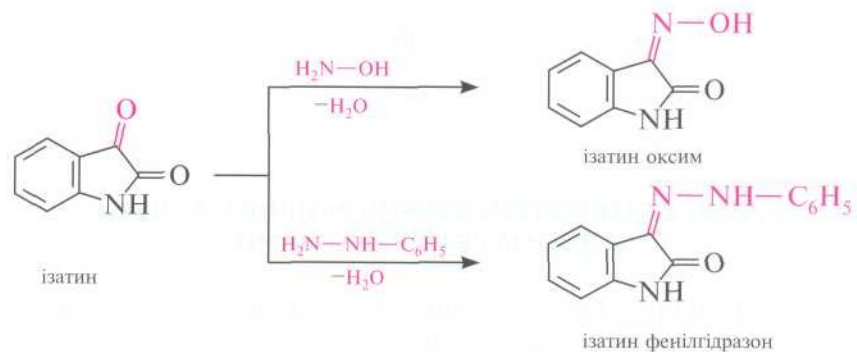
**Ізатин.** Яскраво-червона кристалічна речовина (т. пл. 203°C), розчиняється в гарячій воді, ацетоні, бензені та метанолі. За структурою ізатин є внутрішньомолекулярним циклічним амідом (лактамом) *o*-амінофенілглюксілової кислоти (ізатинової кислоти). У присутності лугу він гідролізується з утворенням солі ізатинової кислоти. При підкисленні розчину солі виділяється ізатинова кислота, яка, будучи малостійкою речовиною, легко циклізується в ізатин.



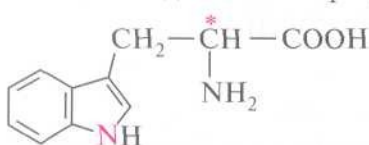
Для ізатину характерна *лактамі-лактимна таутомерія* з перевагою в рівноважній суміші лактамної форми.



Ізатин виявляє властивості карбонільних сполук, причому *в реакціях бере участь β-карбонільна група*. Активність карбонільної групи в α-положенні значно знижена +*M*-ефектом групи NH. Так, ізатин вступає в реакцію з гідроксиламіном і фенілгідразином, утворюючи відповідно оксим і гідразон.

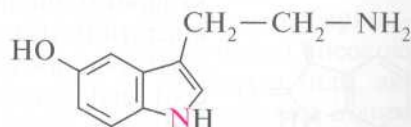


Атом Гідрогену групи NH у молекулі ізатину, як і в індолі, має значну рухливість і може заміщуватися на лужний метал. Ізатин широко використовують в органічному синтезі, а також як аналітичний реагент для фотометричного визначення домішки тіофену в бензені.

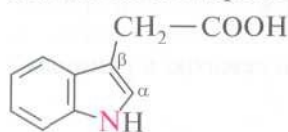


**Триптофан** [2-аміно-3-(β-індоліл)пропіонова кислота]. Кристалічна речовина (т. пл. 289°C), розчинна в гарячій воді і спирті, нерозчинна в хлороформі. Триптофан містить один асиметричний атом Карбону та існує у вигляді двох оптично активних енантіомерів і одного рацемата. *L*-Триптофан — незамінна α-амінокислота, що входить до складу білків.

**Серотонін** [5-гідрокси-3-(β-аміноетил)індол]. Кристалічна речовина (т. пл. 207–212°C), розчинна у воді, нерозчинна в органічних розчинниках. Серотонін є біогенним аміном, що відіграє важливу роль у процесах життєдіяльності організму. Він бере участь у передачі нервових імпульсів, викликає скорочення гладенької мускулатури внутрішніх органів і звуження кровоносних судин, підвищує стійкість капілярів і кількість тромбоцитів у крові. В організмі утворюється з триптофану. З порушенням обміну серотоніну пов'язують появу симптомів шизофренії.

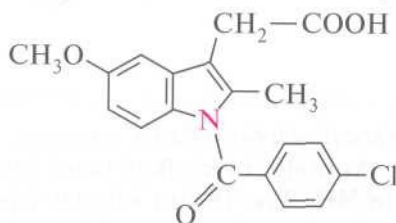


Серотонін використовують у медицині у вигляді солі з адипіноюю кислотою як антигеморагічний засіб.



**β-Індолілоцтова кислота** (гетероауксин). Кристалічна речовина (т. пл. 168–169°C), розчинна у воді та етиловому спирті. Гетероауксин — продукт окисного дезамінування триптофану. Він стимулює ріст рослин (гормон росту) і широко використовується в сільському господарстві.

На основі β-індолілоцтової кислоти створений лікарський препарат — *індометацин*, що має сильну протизапальну дію.



індометацин;  
2-метил-5-метокси-1-(*n*-хлоробензоїл)-  
3-індолілоцтова кислота

### 32.5. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

Найважливішими представниками численного класу п'ятичленних гетероциклів із двома гетероатомами є *піразол*, *імідазол*, *тіазол*, *оксазол* та *ізоксазол*.



піразол



імідазол



тіазол



оксазол



ізоксазол

Оскільки в цих сполуках принаймні один із двох гетероатомів є Нітрогеном, вони отримали загальну назву «азоли».

**Азолами** називають п'ятичленні гетероароматичні сполуки, які містять у циклі не менше двох гетероатомів, один із яких — піридиновий атом Нітрогену, а також бі- і поліциклічні системи на основі азольного циклу.

Наведеним гетероциклам властива *ароматичність*. Неподілена пара електронів атома Нітрогену піридинового типу не бере участі в утворенні ароматичного секстету та надає гетероциклам основних властивостей. Крім того, атом Нітрогену піридинового типу, маючи більшу електронегативність, ніж атом Карбону, зменшує  $\pi$ -електронну густину на атомах Карбону циклу і тим самим знижує порівняно з фураном, піролом і тіофеном реакційну здатність зазначених гетероциклів у реакціях електрофільного заміщення.

### 32.5.1. ПІРАЗОЛ

#### СПОСОБИ ДОБУВАННЯ



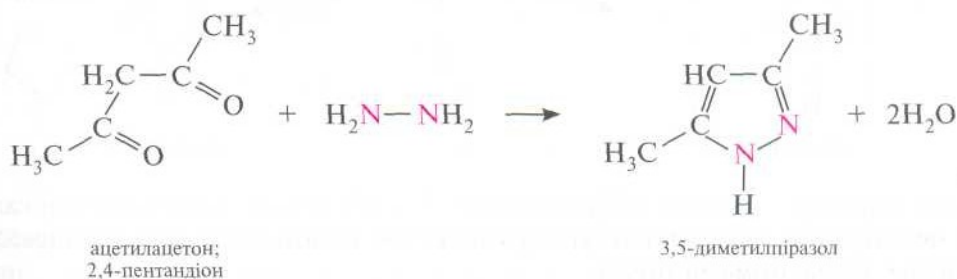
У природі *піразол* (1,2-діазол) та його похідні не зустрічаються. Відома група важливих синтетичних способів добування піразолу.

**Приєднання діазоалканів до ацетиленових вуглеводнів.** Піразол за умов цієї реакції добувають приєднанням діазометану до ацетилену.



Реакцію також застосовують для добування похідних піразолу.

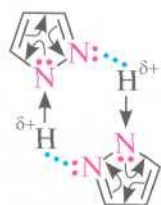
**Взаємодія гідразину, алкіл- або арилгідразинів з 1,3-дикарбонільними сполуками.** Цей спосіб застосовують для добування гомологів піразолу. Так, при взаємодії гідразину з ацетилацетоном утворюється 3,5-диметилпіразол:



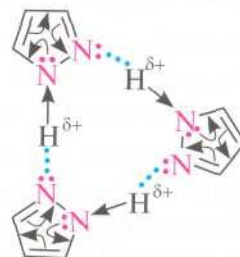
## ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

**Піразол** — безбарвна кристалічна речовина зі слабким запахом піридину (т. пл.  $70^{\circ}\text{C}$ , т. кип.  $187^{\circ}\text{C}$ ), добре розчиняється у воді, в етанолі, етері.

У неполярних розчинниках існує у формі димерів і тримерів за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.



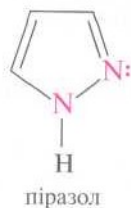
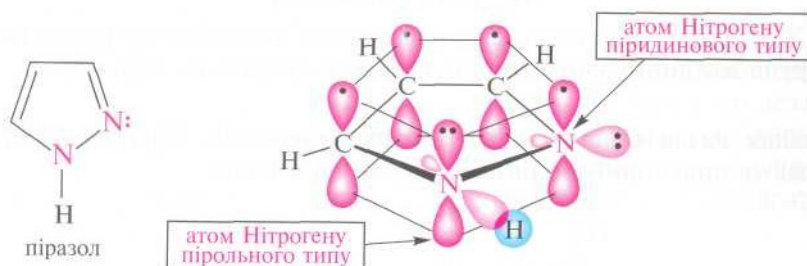
димер піразолу



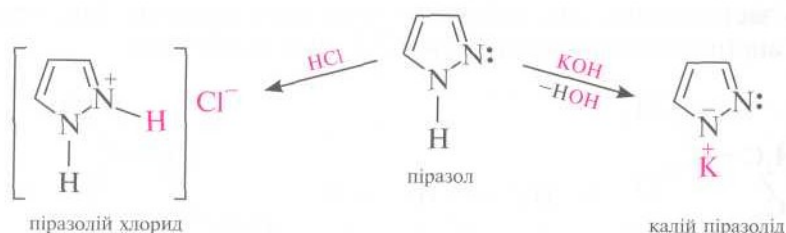
тример піразолу

## ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

**Кислотність і основність.** Кислотно-основні властивості піразолу зумовлені наявністю в його структурі атомів Нітрогену пірольного і піридинового типів.



За рахунок атома Нітрогену піридинового типу піразол виявляє *основні властивості* ( $pK_{\text{BH}^+} = 2,53$ ), за рахунок атома Нітрогену пірольного типу — *слабкі кислотні властивості* ( $pK_a \sim 14$ ). Отже, *піразол* — *амфотерна сполука* і здатний вступати в реакції як з мінеральними кислотами, так і з лугами, утворюючи при цьому солі:

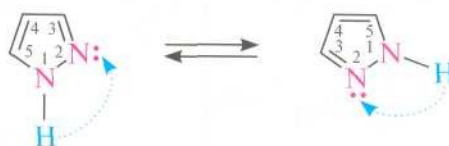


Солі піразолу — досить стійкі сполуки. Їх стабільність зумовлена делокалізацією позитивного заряду в катіоні піразолію або негативного заряду в піразолід-аніоні між всіма атомами циклу.

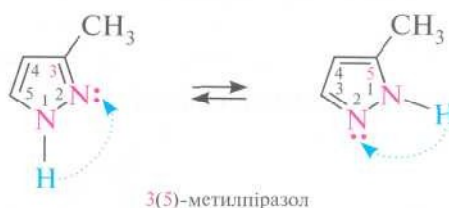




Наявність у молекулі піразолу рухливого атома Гідрогену NH-групи та основного центру — атома Нітрогену піридинового типу є причиною виявлення *прототропної*, або так званої *азольної*, *таутомерії*. *Прототропна таутомерія піразолу та його гомологів зумовлена міграцією протона від NH-групи до атома Нітрогену піридинового типу.*



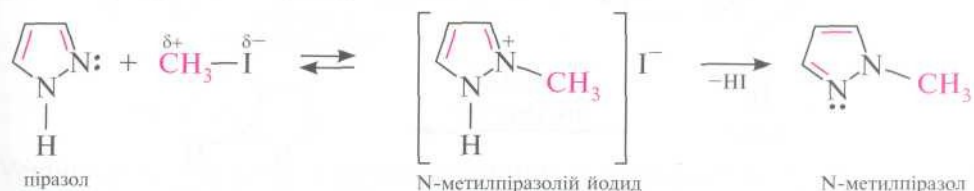
Унаслідок таутомерних перетворень положення 3 і 5 у молекулі піразолу рівноцінні. Так, 3-метилпіразол і 5-метилпіразол є таутомерними формами однієї і тієї ж сполуки:



При цьому міграція протона  $H^+$  відбувається настільки швидко, що виділити індивідуальні таутомери неможливо. Тому в назвах таких сполук поряд з цифрою, яка вказує положення замісника, у дужках наводиться цифра, що позначає можливість відліку від іншого, хімічно ідентичного атома Нітрогену. Так, зазначену вище сполуку називають 3(5)-метилпіразолом.

**Реакції з електрофільними реагентами.** Через електроноакцепторний вплив атома Нітрогену піридинового типу реакційна здатність піразолу з електрофільними реагентами знижена. *Напрямок реакцій  $S_E$  залежить від природи атакуючого реагенту та умов їх проведення.*

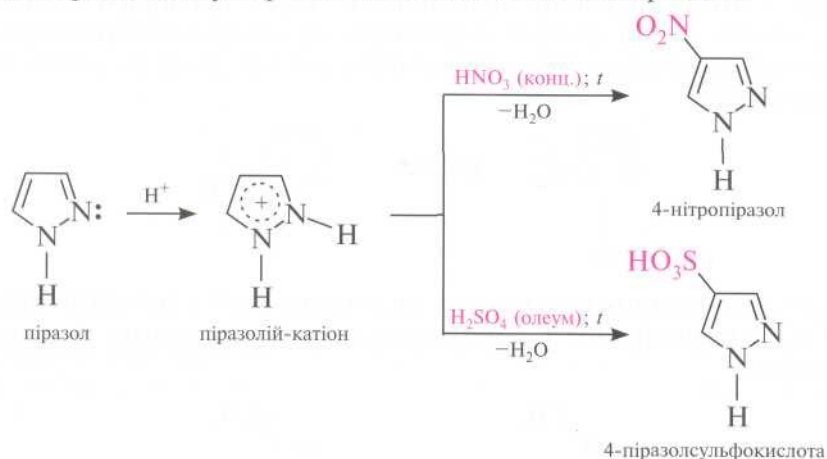
Алкілювання та ацилювання піразолу відбувається зазвичай з утворенням продуктів N-заміщення. Так, при взаємодії піразолу з йодометаном у нейтральному або лужному середовищі утворюється N-метилпіразол:



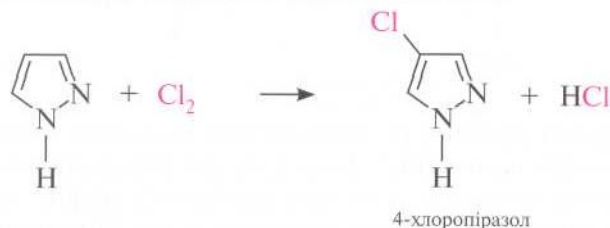
Спочатку електрофільний реагент  $CH_3I$  атакує атом Нітрогену піридинового типу молекули піразолу з утворенням солі — N-метилпіразолій йодиду, яка

відщеплює  $\text{H}^+$ , утворюючи кінцевий продукт реакції. Ця реакція перебігає з переносом реакційного центру. Аналогічно відбувається ацилювання піразолу.

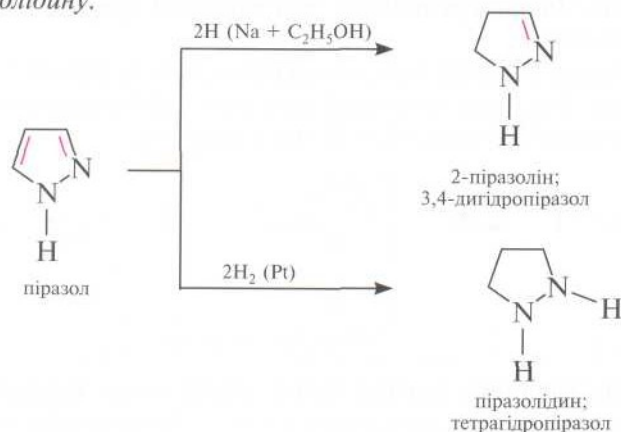
Реакції піразолу із сильними електрофільними реагентами (нітрування, сульфування, галогенування) відбуваються з утворенням продуктів заміщення по атому Карбону в положенні 4 (найбільш віддаленому від атомів Нітрогену). Оскільки піразол не виявляє ацидофобних властивостей, нітрування і сульфування його проводять концентрованими нітратною і сульфатною кислотами відповідно. Обидві реакції перебігають через стадію утворення неактивного катіона піразолію.



Галогенування піразолу проходить порівняно легко.

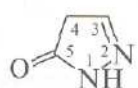


**Реакції відновлення.** При відновленні піразолу воднем у момент виділення ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{Na}$ ) утворюється частково гідрований продукт — 2-піразолін. Гідрування в присутності каталізатора приводить до утворення повністю відновленої похідної — піразолідину.

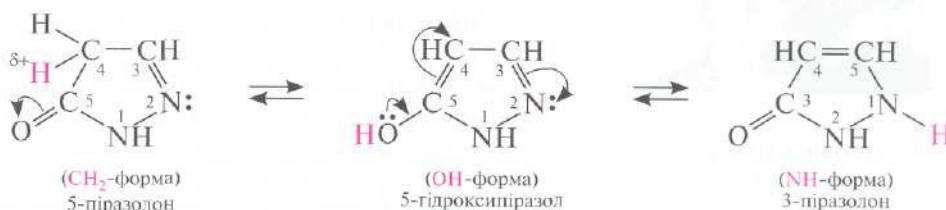


Піразолін і піразолідин — набагато сильніші основи, ніж піразол. Вони виявляють властивості вторинних аліфатичних амінів.

#### НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ



**5-Піразолон** (2-піразолін-5-он). Безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 165°C), добре розчиняється у воді, в етиловому спирті, погано — в етері, толуені. 5-Піразолон — таутомерна сполука і може існувати в CH<sub>2</sub>-, OH- та NH-формах:

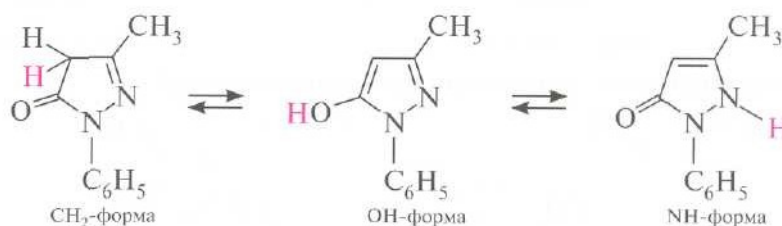


У зазначеній рівновазі істотно переважає CH<sub>2</sub>-форма, тому в назві сполуки віддають перевагу 5-піразолону.

Ядро 5-піразолону входить у структуру ряду лікарських препаратів (*антипірину*, *амідопірину*, *анальгін*). Як вихідну речовину для виготовлення лікарських препаратів піразолонового ряду використовують 3-метил-1-феніл-5-піразолон. Уперше сполука була синтезована 1883 року німецьким хіміком-органіком Людвігом Кнорром з ацетооцтового естеру і фенілгідазину:



3-Метил-1-феніл-5-піразолон, подібно до незаміщеного 5-піразолону, може існувати в трьох таутомерних формах:



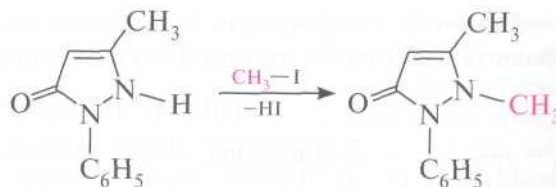
Установлено, що в неполярних розчинниках переважає CH<sub>2</sub>-форма, а у водних розчинах — NH-форма. При взаємодії 3-метил-1-феніл-5-піразолону (у NH-формі) з метилйодидом утворюється 2,3-диметил-1-феніл-5-піразолон (антипірин, феназон).



Людвіг КНОРР  
(1859—1921)

Німецький хімік-органік. Основні наукові праці присвячені вивченню кето-енольної таутомерії і синтезам на основі ацетооцтового естеру. Відкрив і вивчив (1883) клас піразолів. Розробив метод їх одержання на основі циклоконденсації β-дикарбонільних сполук з гідразинами. Здійснив синтез антипірину (1883), морфоліну (1889). Розробив (1884) метод одержання піролів. Вивчав (з 1889) будову алкалоїдів — кодеїну, морфіну, тебаїну тощо.

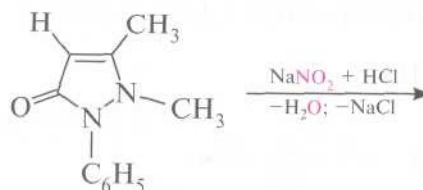
Президент Німецького хімічного товариства (1915—1916).



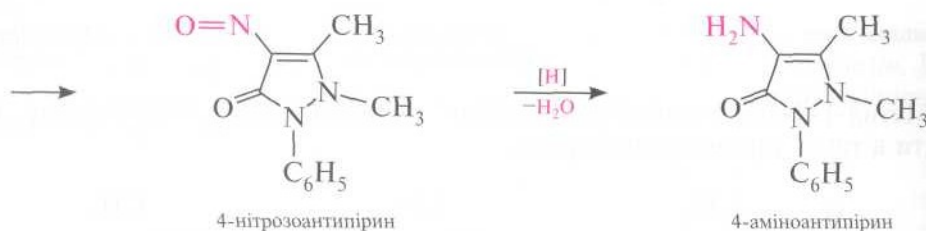
3-метил-1-феніл-5-піразолон    2,3-диметил-1-феніл-5-піразолон;  
антипірин;  
феназон

**Антипірин** (феназон) — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 114°C), гіркувата на смак, добре розчиняється у воді. Використовується в медицині як жарознижуючий і болезаспокійливий засіб.

У молекулі антипірину атом Гідрогену при атомі Карбону в четвертому положенні піразолінового циклу має значну рухливість. При дії нітритної кислоти він легко заміщується на нітрозогрупу. Подальше відновлення 4-нітросоантипірину, що утворився, дає 4-аміноантипірин — вихідний продукт у синтезі амідопірину та анальгіну.



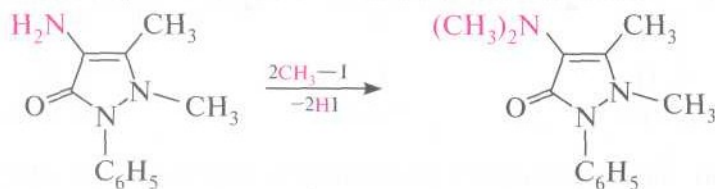
антипірин



4-нітросоантипірин

4-аміноантипірин

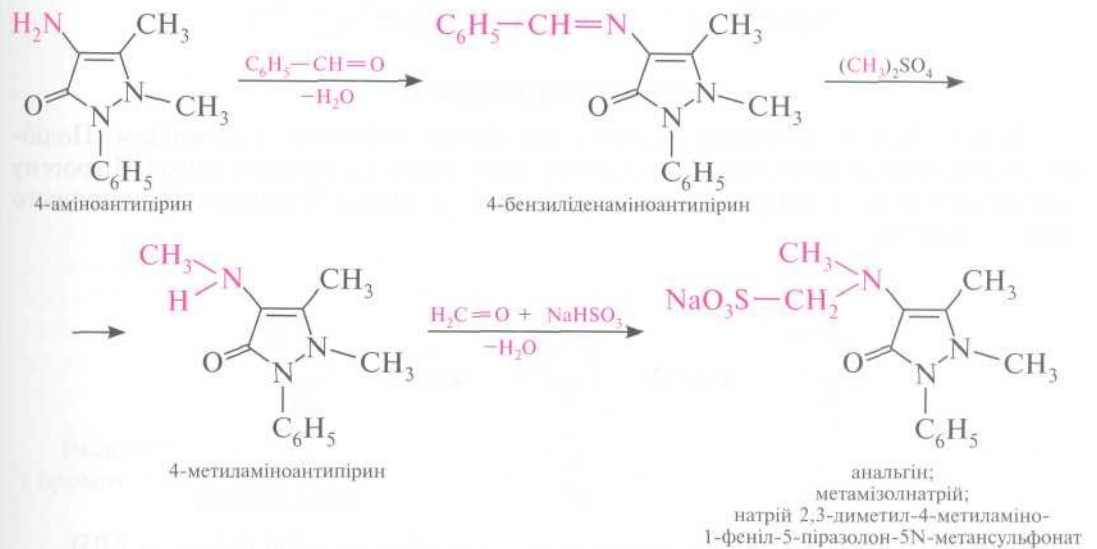
Амідопірин одержують метилюванням 4-аміноантипірину:



4-аміноантипірин

амідопірин;  
2,3-диметил-4-диметиламіно-  
1-феніл-5-піразолон

Анальгін синтезують за схемою:



Амідопирин і анальгін (метамізолнатрій) використовують у медицині як жарознижуючий і болезаспокійливий засоби, причому в амідопирину сильніше виражена жарознижуюча дія, в анальгін — болезаспокійлива.

### 32.5.2. ІМІДАЗОЛ

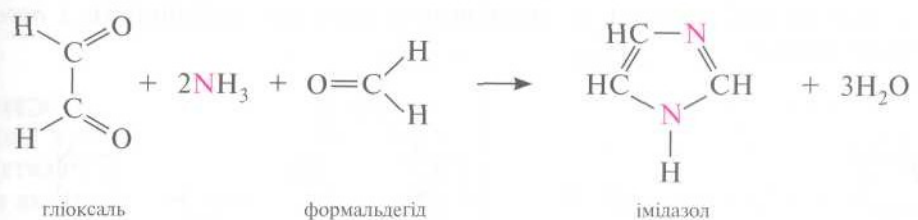


Імідазол (1,3-діазол) — це ізомер піразолу і являє собою гетероароматичну систему, в якій атоми Нітрогену (пірольного та піридинового типів) перебувають у положенні 1 і 3.

#### СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Імідазол та його похідні найчастіше добувають взаємодією 1,2-дикарбонільних сполук, амоніаку та альдегідів.

Імідазол синтезують із глюксалю, амоніаку та формальдегіду:



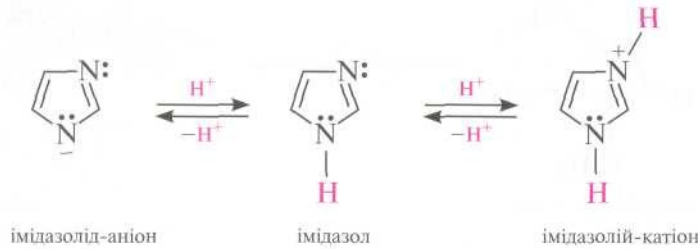
#### ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Імідазол — безбарвна кристалічна речовина (т. пл.  $90^\circ\text{C}$ , т. кип.  $256^\circ\text{C}$ ), добре розчинна у воді, в етанолі, етері. У неполярних розчинниках імідазол утворює міжмолекулярні водневі зв'язки, причому, на відміну від піразолу, асоціати мають лінійну структуру:



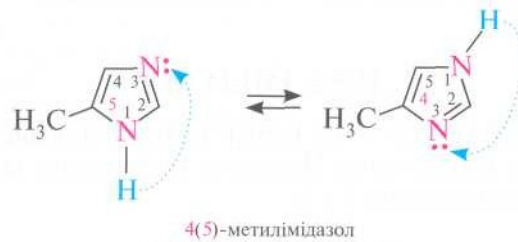
## ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

За реакційною здатністю імідазол має багато спільного з піразолом. Подібно до піразолу, є *амфотерною сполукою*, виявляючи за рахунок атома Нітрогену пірольного типу слабкі кислотні властивості, а атома Нітрогену піридинового типу — основні.



Однак імідазол порівняно з піразолом — сильніша основа ( $pK_{BH^+} = 7,03$ ).

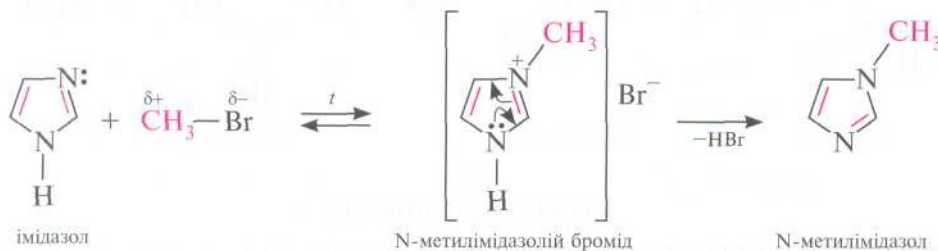
Аналогічно піразолу, для імідазолу та його гомологів характерна *прототропна (азольна) таутомерія*, унаслідок чого положення 4 і 5 імідазольного циклу рівноцінні:



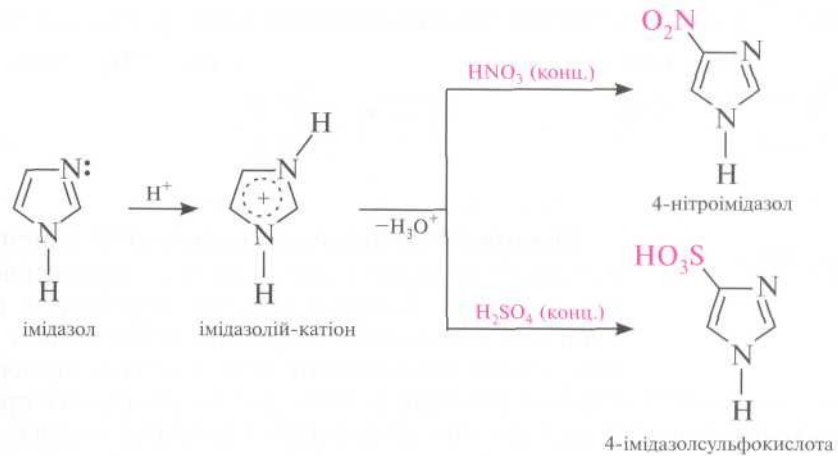
Слід зазначити, що електроноакцепторні замісники ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{Cl}$  тощо) зміщують таутомерну рівновагу вбік 4-заміщеного ізомеру.

Подібно до піразолу імідазол вступає в реакції з електрофільними реагентами.

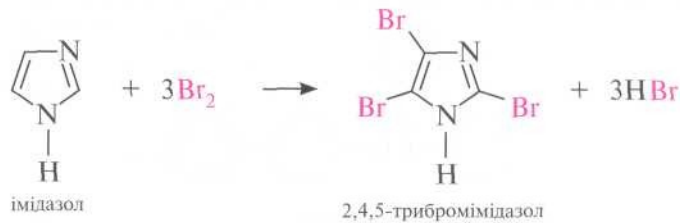
Так, *реакції* алкілювання та ацилювання імідазолу перебігають з *переносом реакційного центру*:



Нітрування і сульфування відбувається переважно в положеннях 4 і 5 імідазольного циклу. Ці реакції проходять дуже важко внаслідок утворення в кислому середовищі малоактивного катіона імідазолію.



Імідазол легко утворює 2,4,5-тригалогенозаміщені продукти при взаємодії з бромом у воді, хлороформі або етері та йодом у водному розчині луку:



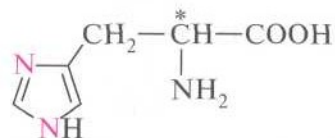
Імідазолний цикл досить стійкий до дії окисників (кисню, калій перманганату тощо) і відновників. Проте під дією пероксидів відбувається руйнування циклу з утворенням оксаміду.



#### НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ

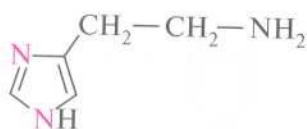
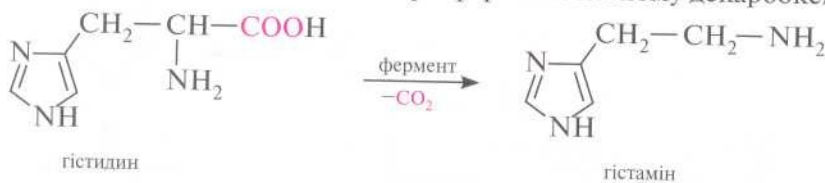
Важливе значення серед похідних імідазолу мають такі природні сполуки, як алкалоїд пілокарпін, α-амінокислота гістидин і біогенний амін — гістамін.

**Гістидин** [α-аміно-β-(4-імідазоліл)-пропіонова кислота]. До складу багатьох білків входить у *L*-конфігурації.



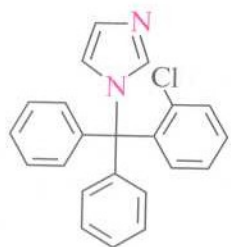
Хлороводневу сіль гістидину використовують у медицині для лікування гепатитів, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки.

Гістидин перетворюється в гістамін при ферментативному декарбосилуванні.

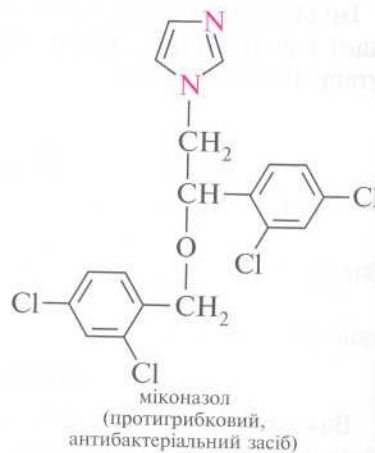


**Гістамін** [4-(2'-аміноетил)імідазол]. Є біогенним аміном, що бере участь у регуляції життєво важливих функцій організму. Зазвичай гістамін перебуває в організмі у вигляді неактивних лабільних комплексів з білками. При деяких патологічних станах (опіки, відмороження, потраплянні в організм хімічних речовин, у тому числі і лікарських препаратів, алергійні захворювання і т. ін.) гістамін виділяється у вільному вигляді. Вільний гістамін має високу активність: викликає спазм гладенької мускулатури, розширює капіляри і збільшує їхню проникність, підсилює секрецію шлункового соку.

Відомий ряд лікарських препаратів на основі імідазолу:



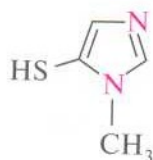
клотримазол  
(антимікотичний,  
антиризомонадний засіб)



міконазол  
(протигрибковий,  
антибактеріальний засіб)



метронідазол  
(антибактеріальний,  
антипротозойний засіб)



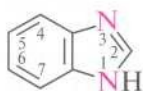
мерказоліл;  
тіамазол  
(тиреостатичний засіб)



етимізол  
(дихальний аналептик)



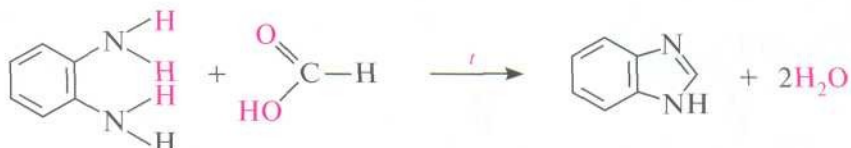
## 32.5.3. БЕНЗІМІДАЗОЛ



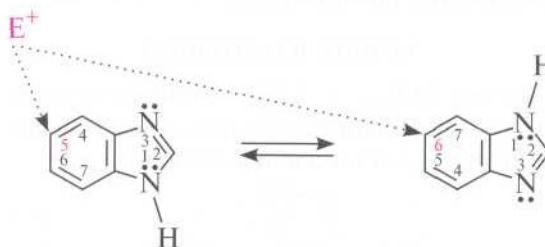
*Бензімідазол* — це конденсована гетероциклічна система, що складається з бензенового та імідазольного кілець.

Бензімідазол — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 170°C), добре розчиняється у воді, в етанолі та інших полярних розчинниках.

Бензімідазол і його похідні добувають **при нагріванні *o*-фенілендіаміну (1,2-діамінобензену) з карбоновими кислотами**. У синтезі бензімідазолу використовують мурашину кислоту.

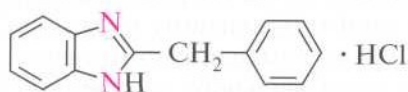


За *хімічними властивостями* бензімідазол багато в чому нагадує *імідазол*. Зокрема, для нього характерні амфотерні властивості, прототропна таутомерія, реакції алкілювання за участі атомів Нітрогену. Проте в реакційній здатності бензімідазолу та імідазолу є і відмінності. Конденсоване бензенове кільце приводить до зниження основності бензімідазолу ( $pK_{BH^+} = 5,53$ ) і підвищення його кислотності ( $pK_a = 13,2$ ) порівняно з імідазолом. Реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування) для бензімідазолу проходять дуже важко і переважно в положеннях 5 або 6 бензенового кільця.



Бензімідазольний цикл входить до складу деяких природних речовин (вітамін  $B_{12}$ ), а також синтетичних лікарських препаратів (дибазол).

*Дибазол (бендазол)* виявляє судинорозширювальну, спазмолітичну і гіпотензивну дію. Його широко використовують у медичній практиці при спазмах кровоносних судин і гладенької мускулатури внутрішніх органів.



дибазол;  
бендазол;  
2-бензилбензімідазол гідрохлорид

## 32.5.4. ТІАЗОЛ

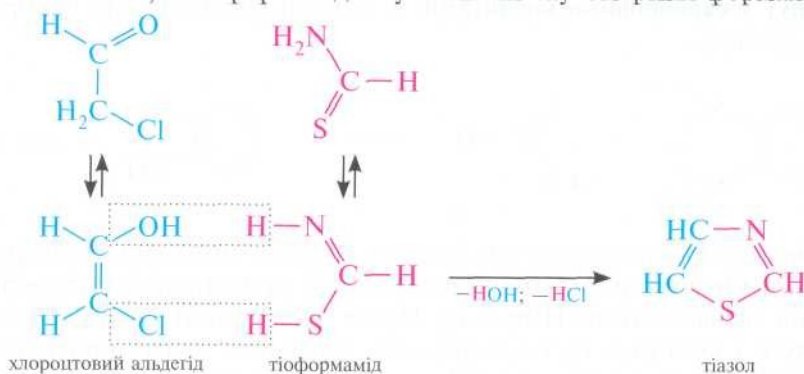


За хімічною будовою *тіазол* (1,3-тіазол) можна розглядати як аналог тіофену, в якому група  $=CH-$  у положенні 3 заміщена на атом Нітрогену.

## СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

У природі тiazол у вільному стані не знайдений, але його ядро входить до складу багатьох природних сполук (вітамін В<sub>1</sub>, пеніциліни тощо).

Один з найважливіших методів синтезу тiazолу та його похідних — взаємодія  $\alpha$ -галогенозаміщених карбонільних сполук з амідами тіокислот (синтез Ганча). Тiazол добувають із хлороцтового альдегіду та тіоформаміду, причому альдегід вступає в реакцію в енольній, а тіоформамід — у тiольній таутомерних формах:

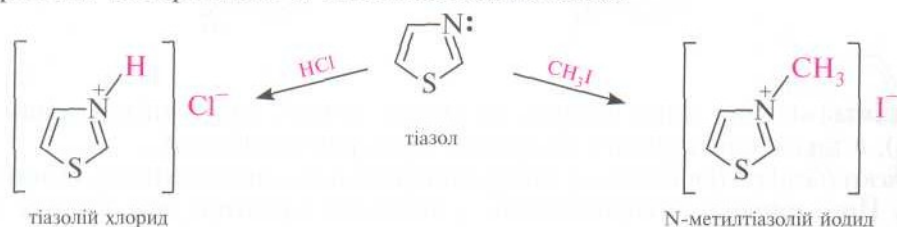


## ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

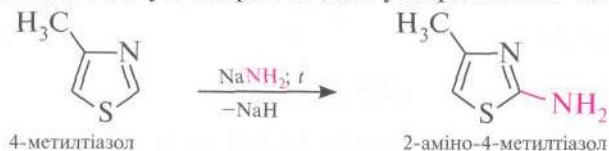
Тiazол — безбарвна рідина з неприємним запахом (т. кип. 117°C), добре розчиняється у воді та органічних розчинниках.

## ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

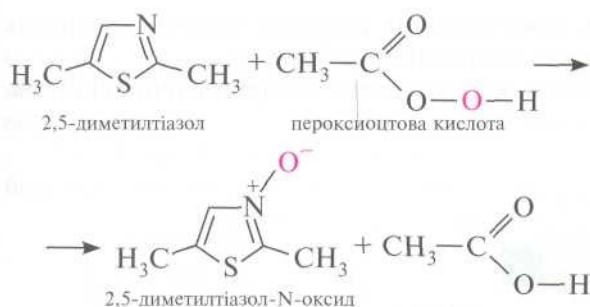
Тiazол — слабка основа ( $pK_{\text{BH}^+} = 2,53$ ). З мінеральними кислотами утворює солі тiazолію, при дії галогеналканів проходить алкілювання по атому Нітрогену з утворенням четвертинних N-алкілтiazолієвих солей.



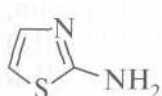
Наявність у молекулі тiazолу атома Нітрогену піридинового типу приводить до зниження електронної густини в тiazольному кільці, що, з одного боку, утруднює перебіг реакцій електрофільного заміщення (нітрування, сульфування), а з іншого — створює умови для нуклеофільного заміщення. Електрофільне заміщення відбувається у положенні 5, а нуклеофільне — у положенні 2 тiazольного ядра. Так, при нагріванні 4-метилтiazолу з натрій амідом утворюється 2-аміно-4-метилтiazол.



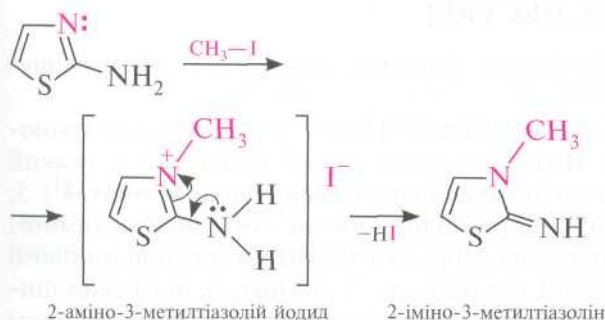
Тiazол досить стійкий до дії відновників, проте в присутності пероксикислот тiazолі окиснюються з утворенням N-оксидів (N-окиснення):



## НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ТІАЗОЛУ



**2-Амінотіазол** — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 90°C), добре розчиняється у воді, в етанолі, етері та хлороформі. 2-Амінотіазол має властивості ароматичних амінів. *За участі аміногрупи він вступає в реакції ацилювання, діазотування, з альдегідами — утворює продукти конденсації. Однак, на відміну від ароматичних амінів, реакція алкілювання 2-амінотіазолу проходить по атому Нітрогену тіазольного кільця:*



2-Амінотіазол широко використовують у виробництві лікарських засобів.



Ряд похідних 2-амінотіазолу — це сульфаніламідні препарати (*норсульфазол, фталазізол* тощо), що мають антибактеріальну дію (див. с. 510).



**Артур Рудольф ГАНЧ (ХАНЧ)**  
(1857—1935)

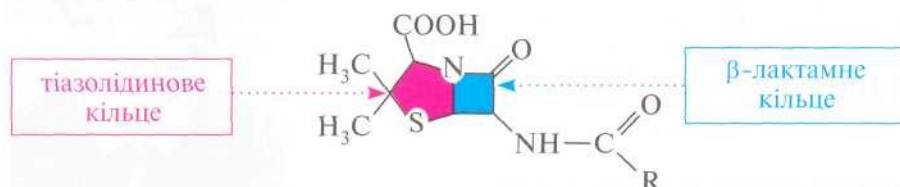
Німецький хімік-органік. Основні наукові праці присвячені синтезу і стереохімії органічних сполук. Відкрив (1882) реакцію одержання похідних піридину циклоконденсацією естерів β-кетокислот з альдегідами або кетонами і амоніаком (синтез Ганча). Синтезував тіазол (1887), імідазол, оксазол, селенозол. Висунув (1890) теорію стереоізомерії молекул, які містять подвійний зв'язок N=C. Показав (1894), що діазосполуки можуть існувати у вигляді *син-* і *анти-*форм. Досліджував таутомерію нітросполук і виділив (1896) дві таутомерні форми фенілнітрометану.

Вивчав взаємозв'язок кольору і структури органічних сполук. Висунув (1923) теорію псевдокислот і псевдооснов.

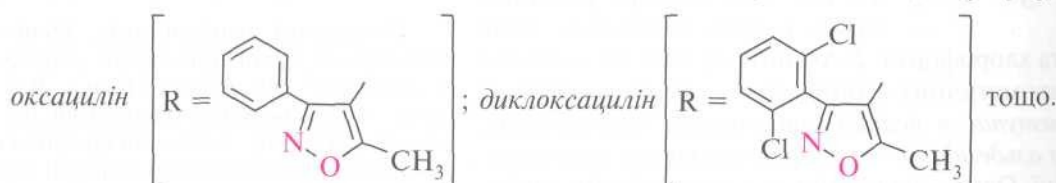
**Пеніциліни** — група антибіотиків, продукованих різними видами плісневих грибів *Penicillium*, та їх аналоги напівсинтетичного виробництва.

В основі структури пеніцилінів лежить конденсована гетероциклічна система, яка складається з тіазолідинового та  $\beta$ -лактамного кілець.

Загальна формула пеніцилінів



У медичній практиці знайшли широке застосування такі природні пеніциліни, як *бензилпеніцилін* ( $R = -CH_2C_6H_5$ ), *феноксиметилпеніцилін* ( $R = -CH_2OC_6H_5$ ) тощо, а також напівсинтетичні пеніциліни — *ампіцилін* [ $R = -CH(NH_2)C_6H_5$ ],



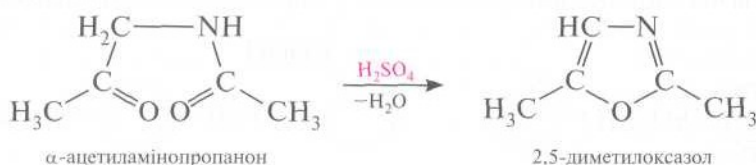
Препарати групи пеніциліну — важливі антимікробні засоби.

### 32.5.5. ОКСАЗОЛ



*Оксазол* (1,3-оксазол) — безбарвна рідина (т. кип.  $69^\circ\text{C}$ ), добре змішується з етанолом і етером.

Оксазоли — *гетероароматичні сполуки*. Однак унаслідок електроноакцепторного впливу атома Нітрогену вони важко вступають у реакції електрофільного заміщення. Ці реакції можуть відбуватися в положеннях 4 і 5, якщо оксазолний цикл активований електронодонорними замісниками (аміно- або гідроксигрупа). Завдяки вільній парі електронів атома Нітрогену піридинового типу оксазоли виявляють слабкі основні властивості. Для синтезу оксазолів широко використовують метод циклодегідратації  $\alpha$ -ациламінокетонів у присутності мінеральних кислот.



Серед похідних оксазолу відомі речовини, які виявляють жарознижуючу, анальгетичну, антибактеріальну та снотворну дії.

### 32.5.6. ІЗОКСАЗОЛ



*Ізоксазол* (1,2-оксазол) — безбарвна рідина (т. кип.  $95^\circ\text{C}$ ), обмежено розчинна у воді, добре розчиняється в органічних розчинниках.

Ізоксазол має *ароматичні властивості*. Реакції електрофільного заміщення (галогенування, нітрування, сульфування) відбуваються переважно в положенні 4, яке найменше піддається впливу гетероатомів. Як і оксазол, ізоксазол — слабка основа ( $pK_{BH^+} = 1,3$ ).

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

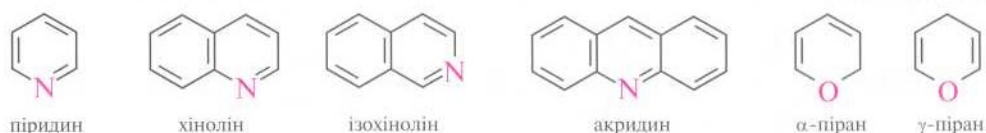


Ряд лікарських препаратів створений на основі ізоксазолів — антибіотики *оксацилін* та *диклоксацилін* (див. с. 564), протитуберкульозний засіб — *циклосерин*. До складу численної групи сульфаніламідних препаратів (бісептол, ко-тримоксазол, бактрим тощо) входить *сульфаметоксазол* (див. с. 510).



### 32.6. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Найважливішими представниками цієї групи сполук є нітрогеномісні гетероцикли — *піридин*, *хінолін*, *ізохінолін*, *акридин*, а також оксигеномісні гетероцикли — *α-піран* і *γ-піран*:



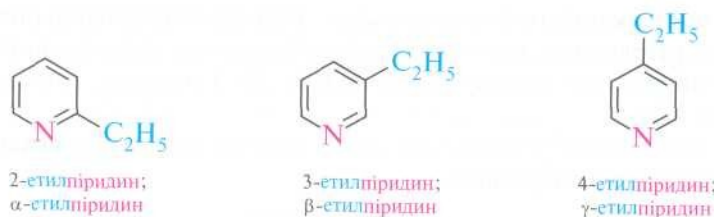
#### 32.6.1. ПІРИДИН



За хімічною будовою *піридин* (*азин*)<sup>1</sup> можна розглядати як аналог бензену, у молекулі якого група  $\text{—CH=}$  заміщена атомом Нітрогену.

Для назви похідних піридину здійснюють нумерацію атомів циклу або використовують позначення грецькими літерами. Положення 2,6 називають  $\alpha, \alpha'$ ; положення 3,5 —  $\beta, \beta'$ ; положення 4 —  $\gamma$ .

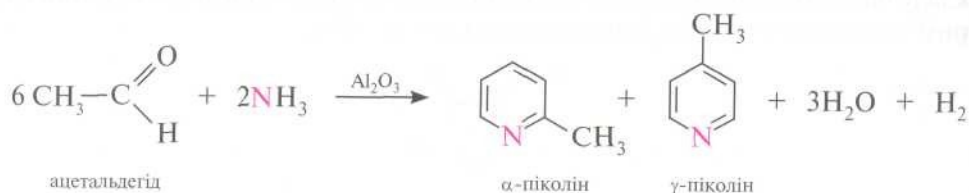
<sup>1</sup> *Азинами* називають шестичленні гетероароматичні нітрогеномісні сполуки, які містять у циклі хоча б один піридиновий атом Нітрогену, а також бі- і поліциклическі системи на основі азинового циклу.



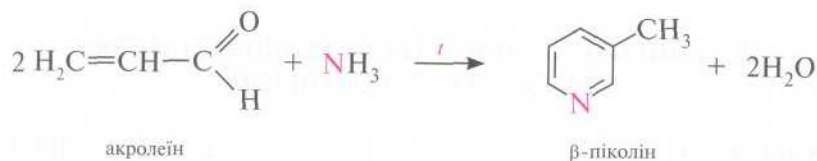
## СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Піридин та його монометильні похідні — α-, β- і γ-піколіни — містяться в великих кількостях у кам'яновугільній смолі (продукт сухої перегонки кам'яного вугілля), з якої їх виділяють в індивідуальному вигляді. Відомо кілька синтетичних методів одержання піридину та його гомологів, найбільш важливі з них ґрунтуються на **реакції конденсації альдегідів з амоніаком**.

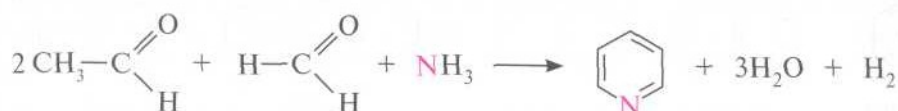
Так, з ацетальдегіду та амоніаку при 400 °С у присутності каталізатора  $\text{Al}_2\text{O}_3$  утворюється суміш, яка складається головним чином з 2- і 4-метилпіридинів:



При нагріванні акролеїну з амоніаком переважно утворюється β-піколін:

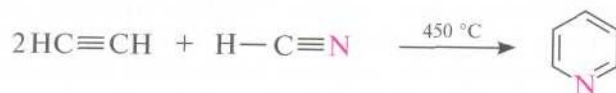


Конденсацією ацетальдегіду і формальдегіду з амоніаком одержують незаміщений піридин:



Використовуючи інші альдегіди та їх суміші, можна добувати різні алкілпіридини.

Синтез піридину також здійснюють при взаємодії ацетилену з ціанідною кислотою:



## ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

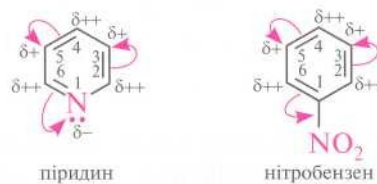
*Піридин* — безбарвна рідина з характерним неприємним запахом (т. кип. 115 °С), що змішується з водою, етанолом і більшістю органічних розчинників.

## БУДОВА ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*Піридин* — гетероароматична сполука, яка містить циклічну шести- $\pi$ -електронну кон'юговану систему (див. с. 526). Неподілена пара електронів атома Нітрогену не бере участі в утворенні ароматичного секстету та зумовлює основні властивості піридину. На відміну від бензену, у молекулі піридину електронна густина розподілена нерівномірно, що підтверджує порівняно великий дипольний момент (2,26 D). Унаслідок електроноакцепторного впливу атома Нітрогену в піридиновому циклі на всіх атомах Карбону електронна густина знижена, причому більшою мірою — у положеннях 2, 4 і 6 ( $\alpha$ - і  $\gamma$ -положення), меншою — у положеннях 3 і 5 ( $\beta$ -положення).

*Піридин* —  $\pi$ -дефіцитна гетероароматична система.

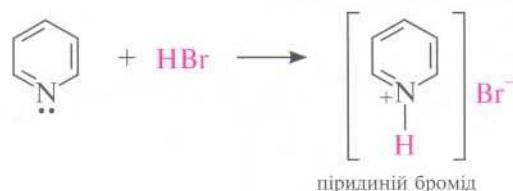
Вплив атома Нітрогену на електронну гуστину піридинового ядра порівняно з впливом нітрогрупи на бензенове кільце в молекулі нітробензену:



Характерні для піридину реакції можна умовно розділити на три групи:

- реакції за участі гетероатома;
- реакції заміщення атомів Гідрогену піридинового циклу;
- реакції відновлення та окиснення.

**Реакції, які відбуваються за участі гетероатома. Взаємодія з кислотами.** *Піридин є слабкою основою.* Основність піридину ( $pK_{BH^+} = 5,25$ ) близька до основності аніліну ( $pK_{BH^+} = 4,6$ ). Водні розчини піридину забарвлюють червоний лакмусовий папір у синій колір. При взаємодії із сильними мінеральними та органічними кислотами (хлоридна, бромідна, сульфатна, пікринова тощо) піридин утворює піридинієві солі, які добре кристалізуються:



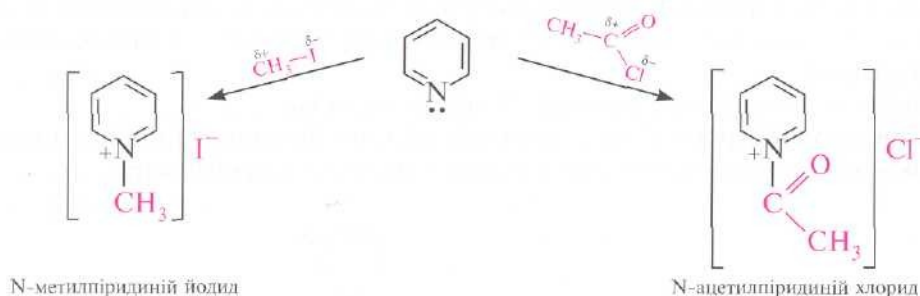
Утворення солі з пікриною кислотою використовують для ідентифікації піридину.

**Взаємодія із сульфур(VI) оксидом.** За участі неподіленої пари електронів атома Нітрогену піридин порівняно легко реагує із сульфур(VI) оксидом, утворюючи донорно-акцепторний комплекс — піридинсульфотриоксид:



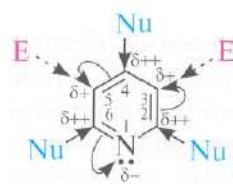
Піридинсульфотриоксид використовують в органічному синтезі як м'який сульфуючий реагент при сульфурванні ацидофобних гетероциклів (див. с. 533).

**Взаємодія з алкіл- та ацилгалогенідами.** При взаємодії з алкіл- та ацилгалогенідами піридин утворює четвертинні солі N-алкіл- і N-ацилпіридинію відповідно. У цих реакціях атом Нітрогену молекули піридину виявляє нуклеофільні властивості, надаючи пару електронів для утворення зв'язку з електрофільним атомом Карбону молекули галогеналкану або галогенангідриду карбонової кислоти:



Солі N-ацилпіридинію характеризуються високою реакційною здатністю ацильного фрагмента відносно нуклеофілів і тому є ефективними ацилюючими реагентами.

**Реакції заміщення атомів Гідрогену піридинового циклу.** Для піридину характерні реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення ( $S_E$ ,  $S_N$ ).



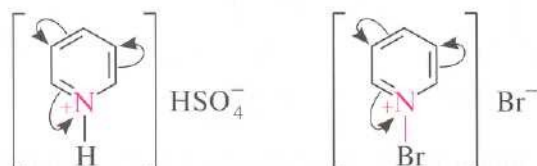
**Реакції електрофільного заміщення** в піридиновому циклі проходять лише за жорстких умов. Так, нітрування здійснюється з низьким виходом при нагріванні піридину з калій нітратом у димчій сульфатній кислоті при  $300^\circ\text{C}$ , сульфурванні — при нагріванні з олеумом ( $220\text{--}270^\circ\text{C}$ ) у присутності каталізатора — меркурій(II) сульфату, бромованні — можливе при дії броду в олеумі. Електрофільний реагент направляється в  $\beta$ -положення циклу:



Реакції алкілювання та ацилювання за Фріделем—Крафтсом для піридину не характерні. Низька реакційна здатність піридинового циклу в реакціях електрофільного заміщення та орієнтація заміщення в  $\beta$ -положення зумовлені електроноакцепторними властивостями гетероатома ( $-I$ -,  $-M$ -ефекти), який, знижуючи електронну густину на всіх атомах Карбону циклу, меншою мірою впливає на  $\beta$ -положення, що і визначає місце атаки електрофільним реагентом. Крім того,



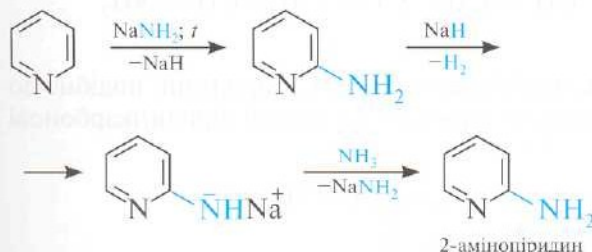
у реакціях із протонними реагентами (нітрування, сульфування) піридин утворює по гетероатому солі піридинію, а з галогенами — донорно-акцепторні комплекси, в яких на атомі Нітрогену з'являється позитивний заряд, а це, у свою чергу, приводить до ще більшої дезактивації піридинового циклу.



піридиний гідросульфат

N-бромопіридиній бромід

**Реакції нуклеофільного заміщення** внаслідок зниження електронної густини на атомах Карбону піридинового циклу полегшуються. На відміну від бензену, *піридин досить легко реагує з нуклеофільними реагентами*, утворюючи продукти заміщення в положеннях 2, 4 або 6 ( $\alpha$ - і  $\gamma$ -положення). З реакцій нуклеофільного заміщення найбільше відомі *амінування за Чичибабіним*, яке ґрунтується на взаємодії піридину з натрій амідом  $\text{NaNH}_2$  у середовищі рідкого амоніаку при нагріванні. Унаслідок реакції утворюється 2-амінопіридин.



2-амінопіридин

Подальше амінування приводить до утворення 2,6-діамінопіридину. Заміщення на аміногрупу атома Гідрогену в  $\gamma$ -положенні відбувається тільки в тому разі, якщо  $\alpha$ -положення вже зайняті.

Уперше цю реакцію здійснив російський хімік-органік Олексій Євгенович Чичибабін 1914 року, тому вона отримала назву «*реакція Чичибабіна*», а надалі була поширена і на інші гетероциклічні сполуки.

*Механізм реакції:*

 $\sigma$ -комплекс

Олексій Євгенович ЧИЧИБАБІН  
(1871—1945)

Російський хімік-органік. Закінчив Московський університет (1892).

Основні наукові дослідження присвячені хімії нітрогеновмісних гетероциклічних сполук (піридину та його похідних). Відкрив (1906) реакцію циклоконденсації альдегідів з амоніаком з утворенням гомологів піридину (реакція Чичибабіна). Розробив (1914) спосіб амінування піридину. Синтезував піридин (1924) взаємодією оптового, мурашиного альдегідів з амоніаком.

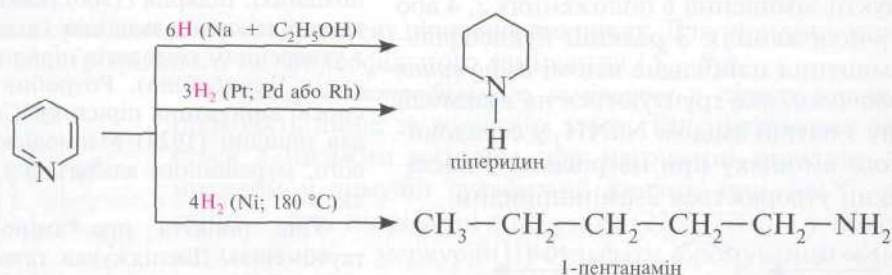
Увів поняття про аміно-імінну таутомерію. Досліджував таутомерію аміно- і гідроксипіридинів. Відкрив (1919) явище фототропії в ряді похідних піридину. Установив будову алкалоїдів (пілокарпін, бергенін, антонін). Автор підручника «Основні засади органічної хімії» (1925) (7 видань).

Реакція перебігає за механізмом  $S_N2$ . На першій стадії нуклеофільна частинка ( $\text{NH}_2$ ) атакує піридинове кільце з утворенням  $\sigma$ -комплексу. На другій стадії  $\sigma$ -комплекс стабілізується шляхом відщеплення гідрид-іона  $\text{H}^-$ .

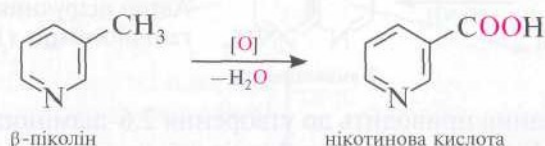
Аналогічно амінуванню проходить гідроксилування піридинового циклу. При пропусканні парів піридину над сухим калій гідроксидом при  $300\text{--}320^\circ\text{C}$  утворюється 2-гідроксипіридин:



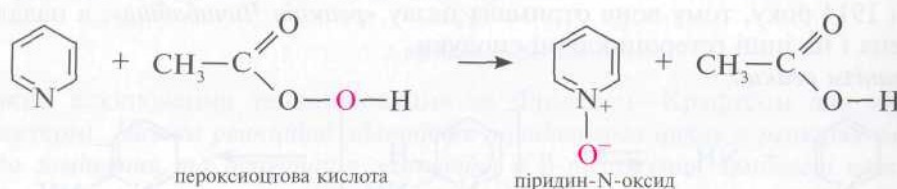
**Реакції відновлення та окиснення. Відновлення.** Піридиновий цикл порівняно з бензеновим відновлюється легше. Залежно від природи відновників та умов гідрування утворюються різні продукти. При відновленні піридину воднем у момент виділення (металічний натрій у етанолі) або воднем над платиновим, паладієвим або родієвим каталізатором утворюється піперидин. За досить жорстких умов, наприклад, при високотемпературному каталітичному гідруванні, відбувається відновне розщеплення піридинового кільця по зв'язку  $\text{C—N}$  з утворенням 1-пентанаміну.



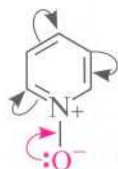
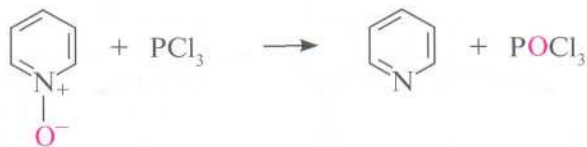
**Окиснення.** Піридинове кільце стійке до дії окисників. Алкілпіридини, подібно до алкілбензенів, окиснюються досить легко, утворюючи відповідні піридинкарбонові кислоти.



Під дією пероксикислот піридиновий цикл окиснюється по атому Нітрогену з утворенням N-оксидів (N-окиснення):

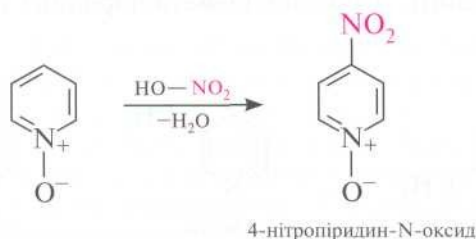


Піридин-N-оксид і його похідні досить легко відновлюються до вихідних піридинів. Як відновні агенти частіше використовують галогеніди фосфору(III).

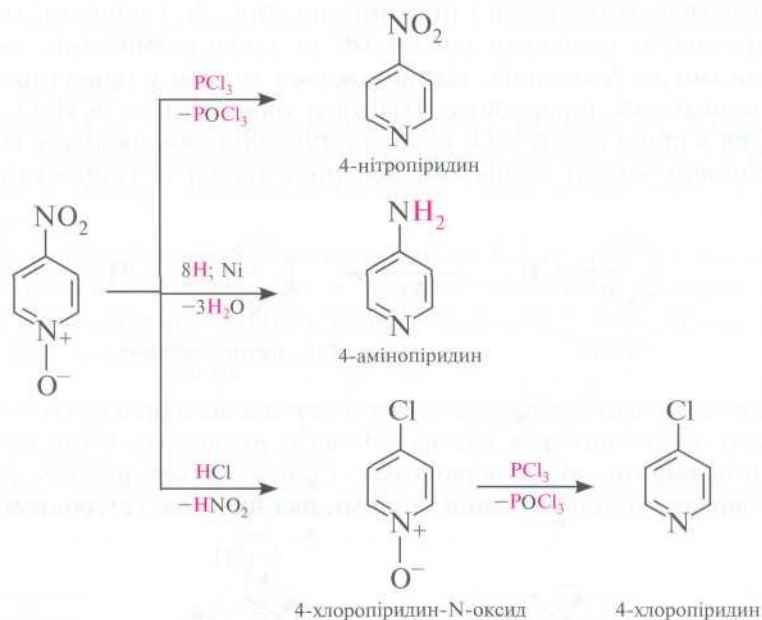


Піридин-N-оксид, на відміну від піридину, більш активний у реакціях електрофільного заміщення. Це зумовлено деяким електрондонорним ефектом атома Оксигену. На атомах Карбону в  $\alpha$ - і  $\gamma$ -положеннях молекули піридин-N-оксиду, унаслідок зміщення електронної густини від атома Оксигену в кільце, електронна густина підвищена порівняно з піридином.

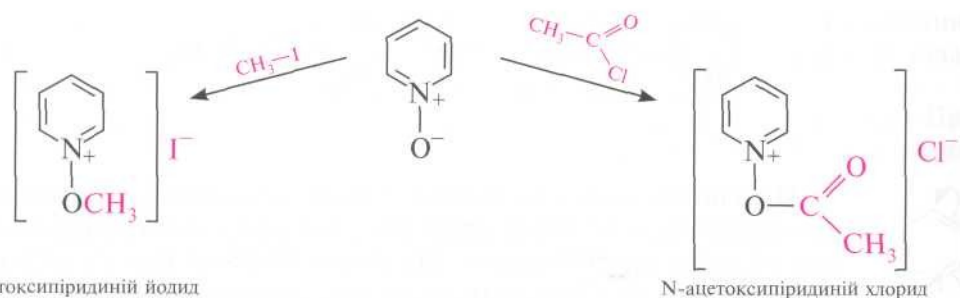
Так, піридин-N-оксид вступає в реакцію нітрування набагато легше, ніж піридин. При нітруванні нітратною кислотою або калій нітратом у сульфатній кислоті з високим виходом утворюється 4-нітропіридин-N-оксид.



Оскільки заміщений N-оксид може бути відновлений до відповідного піридину, цю реакцію використовують для добування  $\gamma$ -заміщених піридину.



Алкилювання та ацилювання N-оксидів перебігає по атому Оксигену з утворенням солей N-алкокси- і N-ацилокси-піридинію відповідно.



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

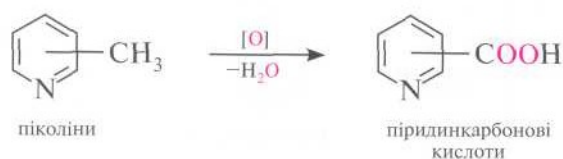
#### НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ПІРИДИНУ

**Піколіни.** Піколінами називають монометильні похідні піридину. Розрізняють  $\alpha$ -піколін (2-метилпіридин),  $\beta$ -піколін (3-метилпіридин) і  $\gamma$ -піколін (4-метилпіридин).



Піколіни — безбарвні рідини з неприємним піридиноподібним запахом, добре розчиняються у воді та органічних розчинниках. Температура кипіння  $\alpha$ -піколіну — 129,5°C,  $\beta$ -піколіну — 144°C,  $\gamma$ -піколіну — 145,4°C.

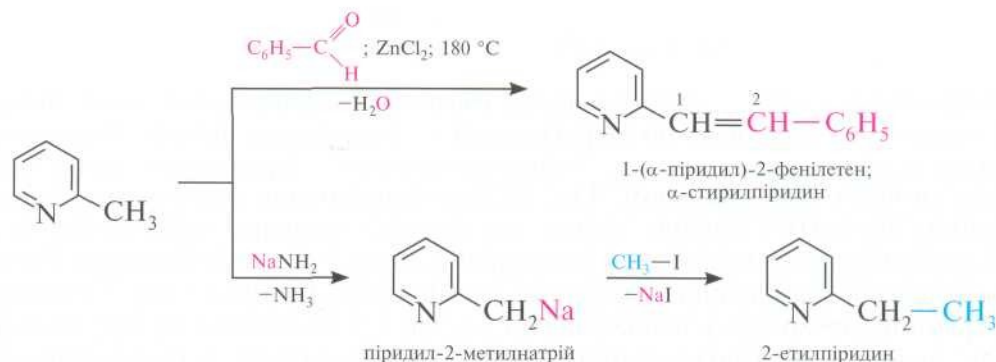
Хімічні властивості піколінів і піридину подібні. Як і піридин, метилпіридини утворюють солі із сильними кислотами та алкілгалогенідами, окиснюються пероксикислотами до N-оксидів, відновлюються воднем у присутності Pt або Pd з утворенням похідних піперидину. Під дією окисників —  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  або киснем повітря в присутності  $\text{V}_2\text{O}_5$   $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -піколіни окиснюються відповідно до піридинкарбонових кислот — піколінової, нікотинової та ізонікотинової кислот (див. с. 570).



Унаслідок електроноакцепторного впливу гетероатома в молекулах  $\alpha$ - і  $\gamma$ -піколінів атоми Гідрогену метильних груп мають підвищену рухливість. Саме тому в процесі депротонування аніони, які утворюються, стабілізуються шляхом делокалізації негативного заряду по кон'югованій системі, яка включає гетероатом:



Тому  $\alpha$ - і  $\gamma$ -піколіни, на відміну від  $\beta$ -піколіну, вступають у реакцію конденсації з альдегідами та кетонами, при дії натрій аміді  $\text{NaNH}_2$  або феніллітію  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$  утворюють металорганічні сполуки, взаємодією яких з алкілгалогенідами одержують гомологи піридину.



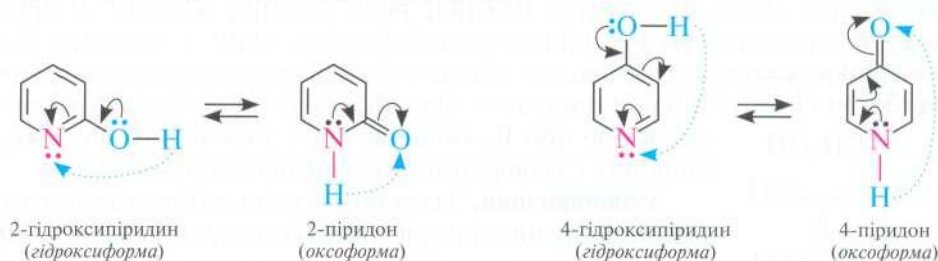
Піколіни використовують в органічному синтезі.  $\alpha$ -Піколіни застосовують у виробництві пестицидів,  $\beta$ - і  $\gamma$ -піколіни — для одержання нікотинової та ізонікотинової кислот відповідно (див. с. 576).

**Гідроксипіридини** (оксипіридини, піридиноли). Залежно від положення гідроксигрупи в піридиновому циклі розрізняють  $\alpha$ -гідроксипіридин (2-гідроксипіридин, 2-піридинол),  $\beta$ -гідроксипіридин (3-гідроксипіридин, 3-піридинол),  $\gamma$ -гідроксипіридин (4-гідроксипіридин, 4-піридинол).

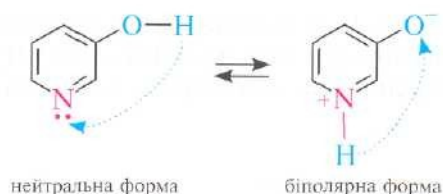


Гідроксипіридини — безбарвні кристалічні речовини (т. пл. 2-гідроксипіридину —  $107^\circ\text{C}$ , 3-гідроксипіридину —  $130^\circ\text{C}$ , 4-гідроксипіридину —  $151^\circ\text{C}$ ), легко розчиняються в етанолі, ацетоні, помірно — у воді, обмежено — у діетиловому етері та бензені.

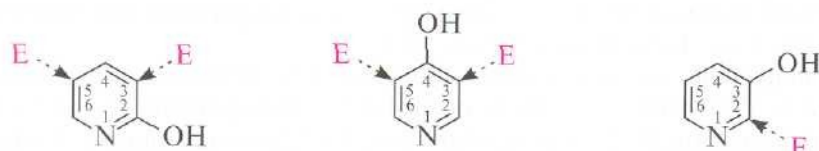
$\alpha$ - і  $\gamma$ -Гідроксипіридини — таутомерні сполуки. Вони існують у двох таутомерних формах — гідрокси- та оксоформі. У водному розчині ці сполуки перебувають переважно в оксо-, або так званій піридоновій, формі, у неполярних розчинниках та в газовій фазі переважає гідроксиформа.



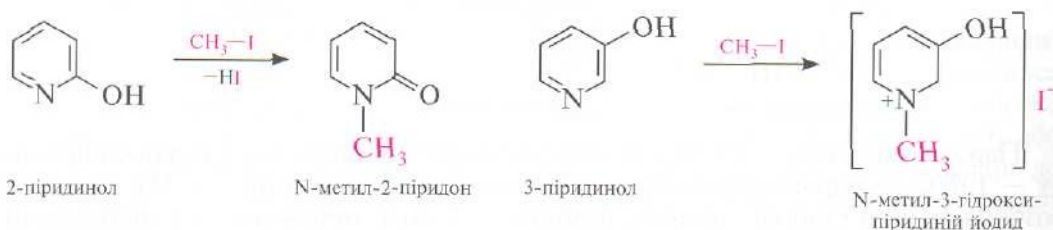
$\beta$ -Гідроксипіридин у водному розчині існує в нейтральній і біполярній формах, які знаходяться в співвідношенні 1:1.



Гідроксипіридини — *біфункціональні сполуки*. По гетероатому вони виявляють властивості піридину, по гідроксигрупі — властивості фенолу. Фенольний характер найбільш виражений у 3-гідроксипіридину, гідроксильна група якого не кон'югована з гетероатомом. Так, усі гідроксипіридини утворюють з водним розчином ферум(III) хлориду типове для фенолів пурпурне забарвлення (у 2- і 4-гідроксипіридинів колір менш інтенсивний, ніж у 3-гідроксипіридину). Реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування, бромовання) у 2- і 4-гідроксипіридинів проходять у положеннях 3 і 5, що є  $\beta$ -положеннями піридинового циклу, та *орто*-, *пара*-положеннями відносно гідроксигрупи. 3-Гідроксипіридин вступає в аналогічні реакції  $S_E$  в положенні 2.

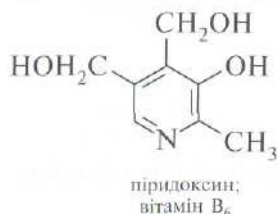


2- і 4-Гідроксипіридини з алкілгалогенідами утворюють *N-алкілпіридини*, а 3-гідроксипіридин — *солі N-алкілпіридинію*:



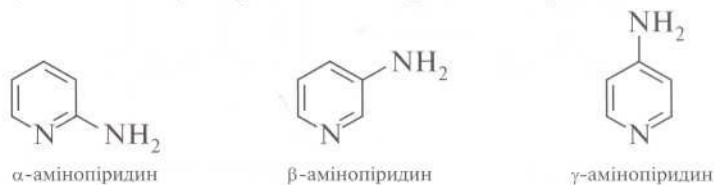
Багато похідних гідроксипіридинів використовуються в медицині. Представник цієї групи сполук — *піридоксин* [3-гідрокси-4,5-ди(гідроксиметил)-2-метилпіридин] (вітамін  $B_6$ ).

Вітамін  $B_6$  міститься в неочищених зернах злаків, в овочах, м'ясі, рибі, молоці, яєчному жовтку тощо. Він відіграє важливу роль в обміні речовин. В організмі піридоксин перетворюється в піридоксаль-5-фосфат, який з деякими білками утворює піридоксалеві ферменти, що здійснюють декарбоксилювання та переамінування амінокислот. Використовується піридоксин у вигляді солі з хлоридною кислотою при  $B_6$ -гіповітамінозі, токсикозах, анеміях, лейкопеніях і захворюваннях нервової системи.

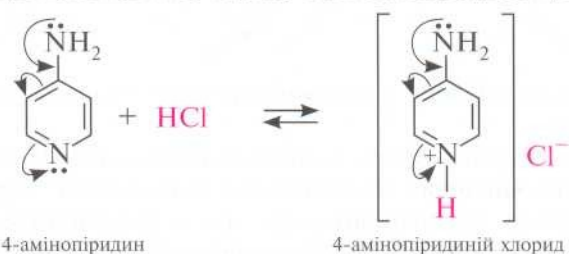


**Амінопіридини.** Залежно від положення аміногрупи в піридиновому циклі розрізняють  $\alpha$ -амінопіридин (2-амінопіридин, 2-піридинамін),  $\beta$ -амінопіридин (3-амінопіридин, 3-піридинамін) і  $\gamma$ -амінопіридин (4-амінопіридин, 4-піридинамін).

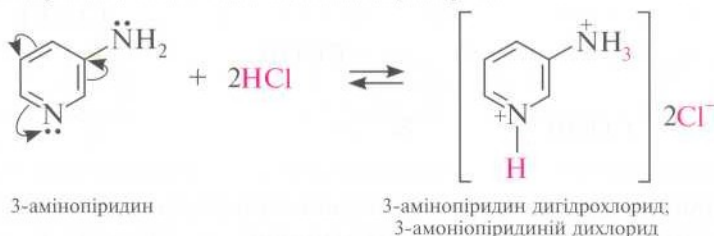
Амінопіридини — безбарвні кристалічні речовини (т. пл.  $\alpha$ -амінопіридину —  $58^\circ\text{C}$ ,  $\beta$ -амінопіридину —  $64^\circ\text{C}$ ,  $\gamma$ -амінопіридину —  $159^\circ\text{C}$ ), легко розчиняються у воді, етанолі, діетиловому етері та інших органічних розчинниках.



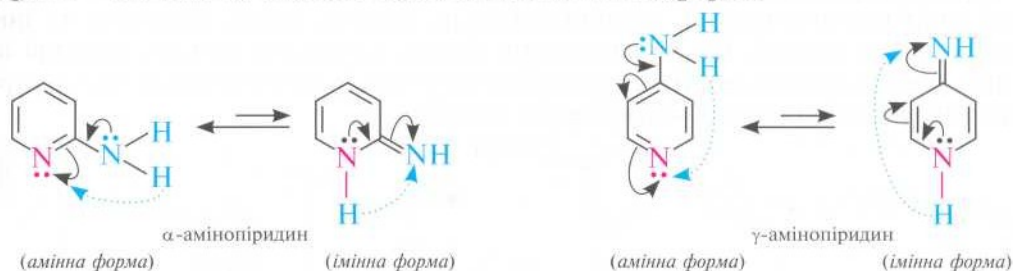
Амінопіридини — сильніші основи, ніж піридин і анілін. Вони містять у своєму складі два основних центри — атом Нітрогену піридинового циклу та атом Нітрогену аміногрупи. Разом з тим  $\alpha$ - і  $\gamma$ -амінопіридини, на відміну від  $\beta$ -амінопіридину, утворюють солі тільки з одним еквівалентом мінеральної кислоти (по гетероатому). Це зумовлено тим, що в молекулах  $\alpha$ - і  $\gamma$ -амінопіридинів аміногрупа перебуває в кон'югації з гетероатомом і значною мірою втрачає основні властивості, беручи участь у делокалізації позитивного заряду катіона піридинію, який утворюється.



У молекулі  $\beta$ -амінопіридину аміногрупа не кон'югована з гетероатомом, тому солеутворення проходить по двох основних центрах.

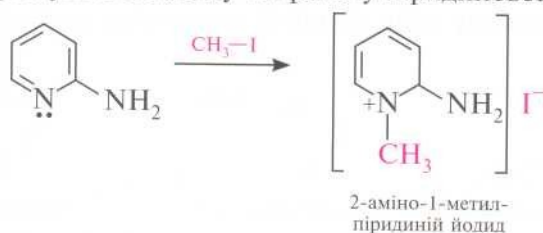


$\alpha$ - і  $\gamma$ -Амінопіридини — таутомерні речовини. Вони існують у двох таутомерних формах — амінній та імінній. Більш стійкою є аміноформа.

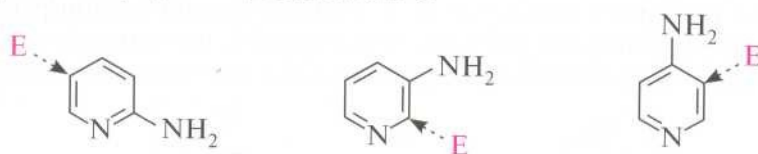


Реакційна здатність амінопіридинів залежить від положення аміногрупи в піридиновому кільці. 3-Амінопіридин виявляє властивості, характерні для ароматичних амінів. За участі аміногрупи він вступає в реакції алкілювання, ацилювання, діазо-

тування. 2- і 4-Амінопіридини в звичайних умовах солей діазонію не утворюють, з галогеналканами реагують по атому Нітрогену піридинового кільця.



Для амінопіридинів характерні реакції електрофільного заміщення по піридиновому кільцю (сульфування, галогенування, нітрування).  $\alpha$ -Амінопіридин у реакціях  $S_E$  утворює продукти заміщення переважно в положенні 5,  $\beta$ -амінопіридин — у положенні 2,  $\gamma$ -амінопіридин — у положенні 3.



Таким чином, електрофільне заміщення проходить в *орто*- або *пара*-положеннях відносно аміногрупи.

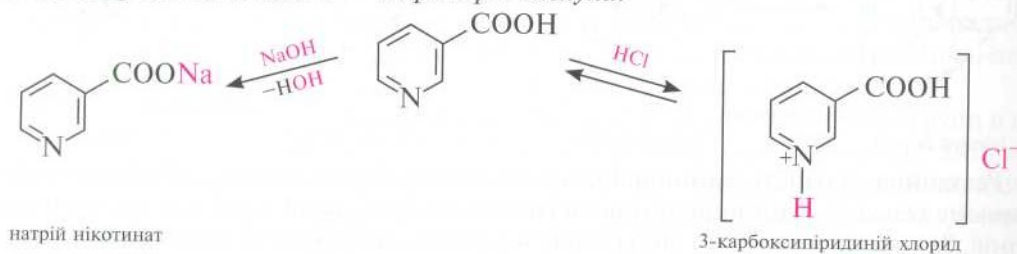
Амінопіридини використовують в синтезі лікарських засобів.

**Піридинкарбонові кислоти.** Залежно від положення карбоксильної групи в піридиновому циклі розрізняють  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -піридинкарбонові кислоти.  $\alpha$ -Піридинкарбову кислоту (2-піридинкарбову кислоту) частіше називають *піколіновою кислотою*,  $\beta$ -піридинкарбову (3-піридинкарбову) — *нікотиною*,  $\gamma$ -піридинкарбову (4-піридинкарбову) — *ізонікотиною*.



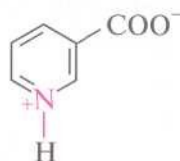
Піридинкарбонові кислоти — безбарвні кристалічні речовини (т. пл. піколінової кислоти — 136–137°C, нікотинової — 236–237°C, ізонікотинової — 323–325°C).

Піридинкарбонові кислоти є *біфункціональними сполуками*. По карбоксильній групі вони утворюють солі, галогенангідриди, естери, амідні, гідразиди та інші функціональні похідні. По піридиновому кільцю проходять реакції, властиві піридину. Унаслідок наявності в структурі молекул кислотного та основного центрів піридинкарбонові кислоти — *амфотерні сполуки*.



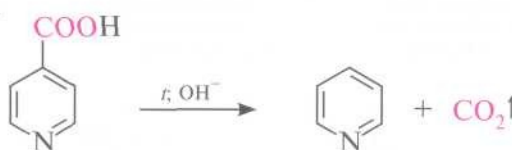


У кристалічному стані і частково в розчинах вони існують у вигляді внутрішньої солі (цвітер-іонів).



цвітер-іон нікотинової кислоти

При нагріванні піридинкарбонові кислоти декарбоксілюються.  $\alpha$ -Кислоти відщеплюють карбон(IV) оксид досить легко,  $\beta$ - і  $\gamma$ -кислоти декарбоксілюються при нагріванні з лугом.



ізонікотинова кислота

Унаслідок електроноакцепторного впливу гетероатома піридинкарбонові кислоти є сильнішими кислотами, ніж бензойна кислота:

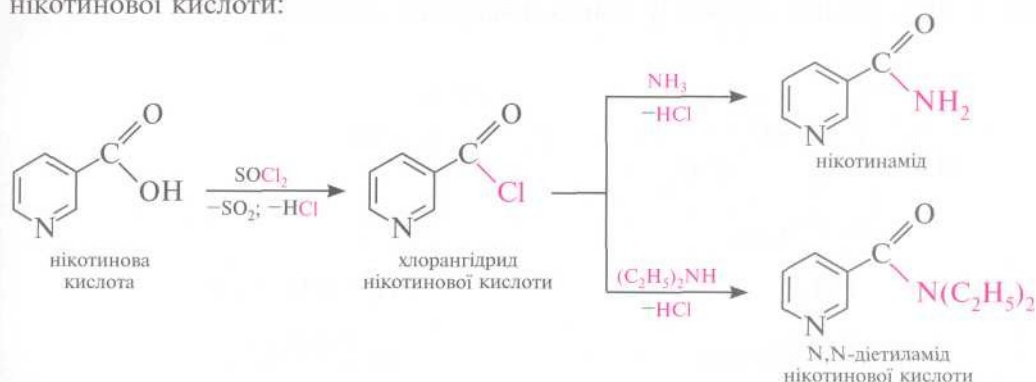
Кислота:	Піколінова	Нікотинова	Ізонікотинова	Бензойна
$pK_a$ у воді:	1,50	2,07	1,80	4,17

У молекулах піколінової та ізонікотинової кислот карбоксильна група перебуває в кон'югації з гетероатомом, тому ці кислоти виявляють сильніші кислотні властивості, ніж нікотинова кислота.

Піридинкарбонові кислоти широко використовуються в синтезі лікарських засобів. Так, нікотинова кислота та її амід (нікотинамід) відомі в медичній практиці як дві форми вітаміну PP (кислота є провітаміном, а амід — вітаміном PP). При нестачі вітаміну PP в організмі розвивається захворювання шкіри — пелагра. Додаткова потреба людини в нікотиновій кислоті становить 20—30 мг і задовольняється в основному за рахунок харчових продуктів — молока, риби, овочів, фруктів, гречаної крупи тощо.

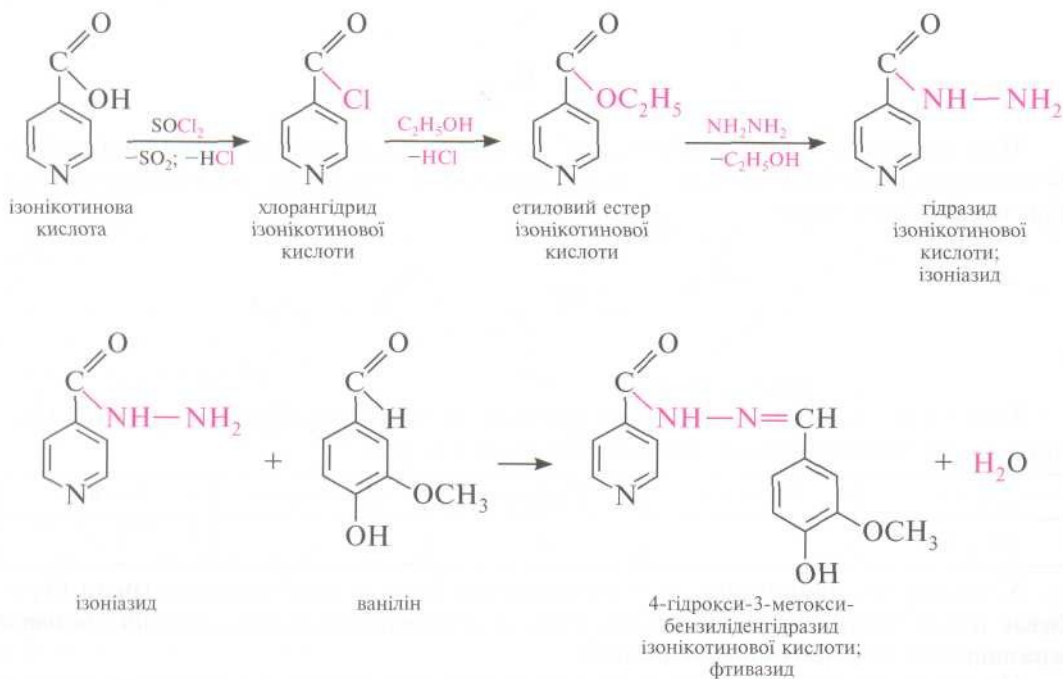
N,N-Діетиламід нікотинової кислоти у вигляді 25%-вого водного розчину під назвою «Кордіамін» використовують як засіб, що стимулює центральну нервову систему, збуджує дихальний і судиноруховий центри головного мозку.

Амід нікотинової кислоти і N,N-діетиламід нікотинової кислоти синтезують з нікотинової кислоти:



На основі похідних ізонікотинової кислоти створені лікарські препарати (*ізоніазид*, *фтивазид*), що застосовують при лікуванні туберкульозу.

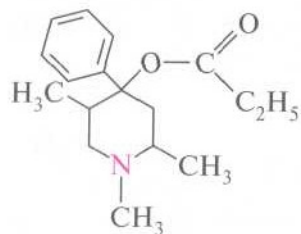
Схема синтезу ізоніазиду і фтивазиду:



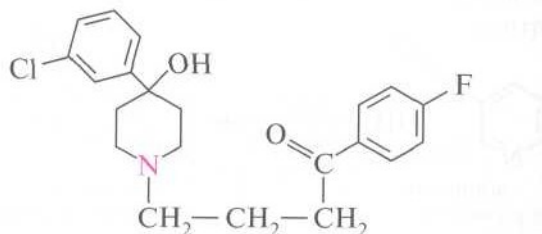
**Піперидин** (гексагідропіридин) — безбарвна рідина з різким амоніачним запахом (т. кип. 106°C), змішується з водою та більшістю органічних розчинників.

Піперидин виявляє хімічні властивості вторинних амінів — утворює солі з кислотами, з нітритною кислотою — N-нітрозопохідні, вступає в реакції алкілювання та ацилювання по атому Нітрогену тощо. Як вторинний амін піперидин значно сильніша основа, ніж піридин ( $pK_{\text{BH}^+}$  піперидину у воді становить 11,22;  $pK_{\text{BH}^+}$  піридину — 5,25).

Піперидиновий цикл — структурний фрагмент алкалоїдів лобеліну, анабазину (див. с. 615), уходить до складу деяких лікарських препаратів.

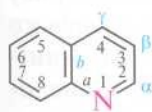


промедол  
(болезаспокійливий засіб)



галоперидол  
(нейролептичний засіб)

## 32.6.2. ХІНОЛІН



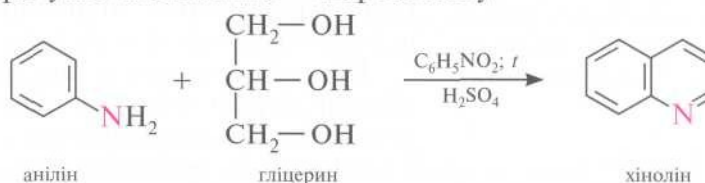
**Хінолін** (бензо[*b*]піридин) — це конденсована гетероциклічна система, яка складається з піридинового і бензенового кілець. Нумерацію атомів у молекулі хіноліну починають з гетероатома, атоми Карбону в піридиновому циклі позначають літерами  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ .

## СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

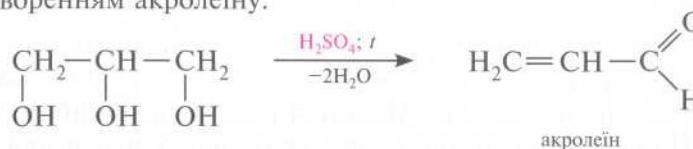
Хінолін уперше виділений німецьким хіміком-органіком Фрідлібом Фердинандом Рунге 1834 року з продуктів перегонки кам'яновугільної смоли. Кам'яновугільну смолу і нині використовують для добування хіноліну та деяких його метилпохідних.

Найважливіші способи синтезу хіноліну та його похідних — це синтез Скраупа і синтез Дебнера—Міллера.

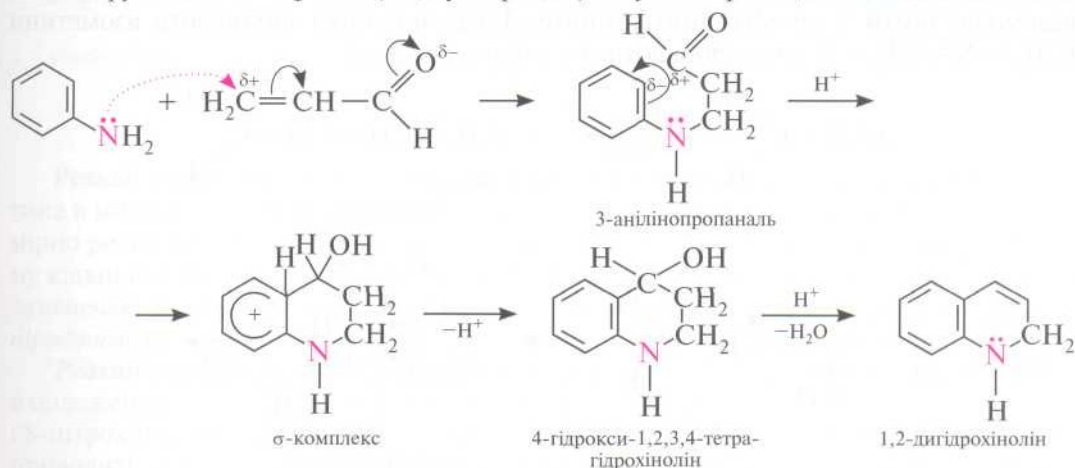
**Синтез Скраупа.** Реакція ґрунтуються на взаємодії аніліну та його заміщених у ядрі похідних, що мають вільне *орто*-положення, із гліцирином, концентрованою сульфатною кислотою та окисником при нагріванні. Як окисник частіше використовують нітросполуку, що відповідає вихідному аміну. Для добування хіноліну за методом Скраупа нагрівають анілін з гліцирином і концентрованою сульфатною кислотою в присутності окисника — нітробензену:



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



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





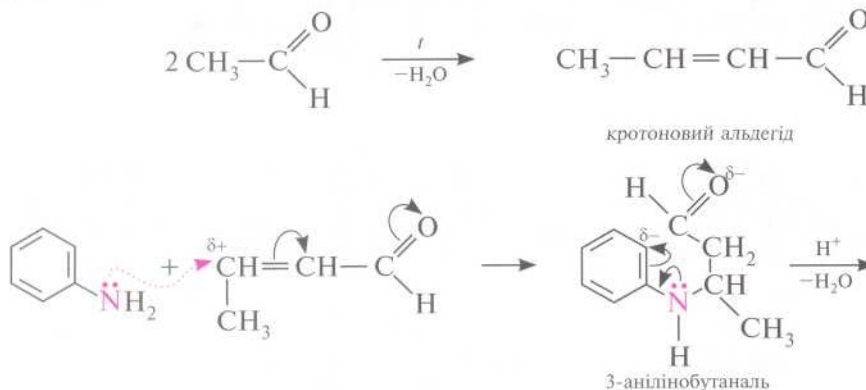
Зденко Ханс СКРАУП  
(1850—1910)

Австрійський хімік-органік. Основні наукові праці зв'язані зі з'ясуванням будови і проведенням синтезу алкалоїдів групи хініну. Відкрив (1880) синтез хіноліну та його похідних (реакція Скраупа). Установив (1883) будову алкалоїду цинхоніну. Досліджував вуглеводи та білки.

в бензеновому ядрі. Реакція відкрита 1880 року австрійським хіміком-органіком Зденко Хансом Скраупом.

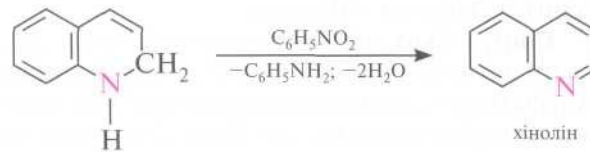
**Синтез Дебнера — Міллера.** Цей спосіб є модифікацією синтезу Скраупа і використовується для добування похідних хіноліну з алкільними замісниками в піридиновому циклі.

Синтез Дебнера—Міллера полягає в нагріванні первинного ароматичного аміну з альдегідом (здатним до кротонової конденсації) у присутності цинк хлориду, хлоридної або інших кислот. Механізм реакції подібний до механізму реакції Скраупа. На першій стадії проходить кротонова конденсація двох молекул альдегіду з утворенням  $\alpha,\beta$ -ненасиченого альдегіду, який, як і в синтезі Скраупа, взаємодіє потім з ароматичним аміном. Роль окисника виконують азометини  $C_6H_5-N=CH-R$ , які утворюються в процесі реакції.



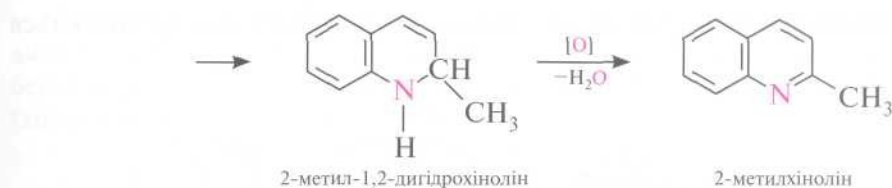
Спочатку відбувається нуклеофільне приєднання молекули аніліну за місцем розриву активованого подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку молекули акролеїну. Потім 3-анілінопропаналь, який утворюється, у кислому середовищі піддається циклізації, перетворюючись при цьому в 1,2-дигідрохінолін. Замикання циклу зумовлюється електрофільною атакою карбонільною групою *орто*-положення бензенового кільця.

На третій стадії реакції 1,2-дигідрохінолін окиснюється нітробенzenом до хіноліну.



У процесі окиснення нітробензен кількісно відновлюється до аніліну, який знову вступає в реакцію за описаним механізмом.

При використанні в синтезі Скраупа заміснених аніліну з вільним *орто*-положенням утворюються похідні хіноліну з замісниками



Реакція відкрита 1881 року О. Дебнером і В. Міллером.

#### ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Хінолін — безбарвна рідина з дуже неприємним запахом (т. кип. 237°C), добре змішується з водою, етанолом, дістиловим етером та іншими органічними розчинниками, переганяється з водяною парою.

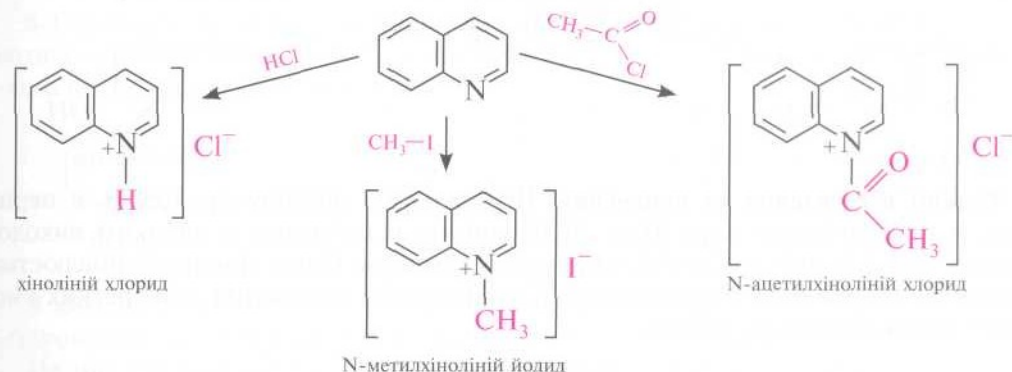
#### ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Хінолін — гетероароматична сполука. Молекула має плоску будову і містить замкнену кон'юговану  $\pi$ -електронну систему з 10  $\pi$ -електронів, яка відповідає правилу Гюккеля.

За хімічними властивостями хінолін нагадує піридин. Для нього характерні реакції за участі гетероатома, реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення атомів Гідрогену хінолінового ядра, а також реакції окиснення та відновлення.

**Реакції за участі гетероатома.** Наявність у молекулі хіноліну атома Нітрогену піридинового типу надає сполуці *основних властивостей*. Як основа хінолін дещо слабший від піридину ( $pK_{BH^+}$  хіноліну — 4,94;  $pK_{BH^+}$  піридину в  $H_2O$  — 5,25).

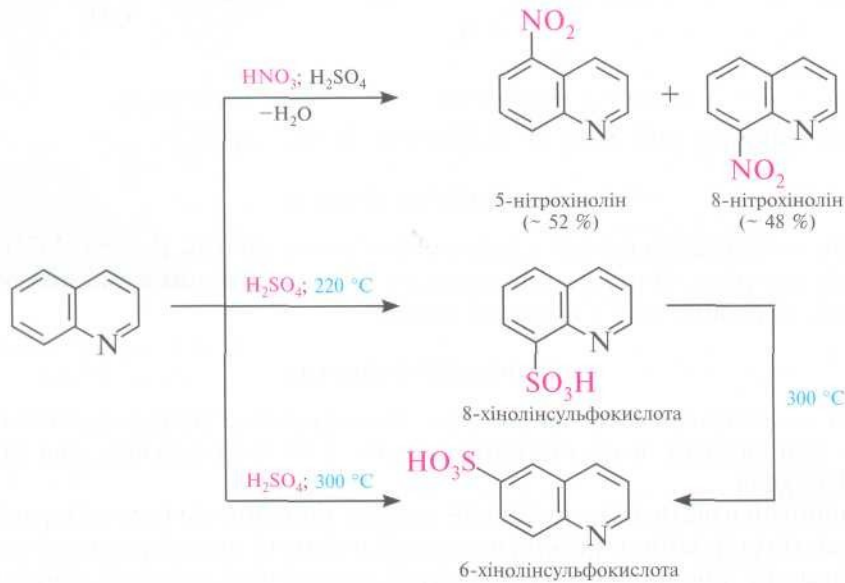
За участі гетероатома хінолін, аналогічно піридину, утворює солі із сильними кислотами, алкіл- та ацилгалогенідами:



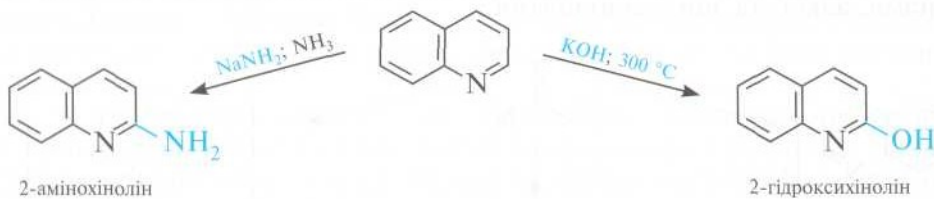
**Реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення ( $S_E$ ,  $S_N$ ).** Електронна густина в молекулі хіноліну порівняно з бензоаналогом нафталеном менша і нерівномірно розподілена через електроноакцепторний вплив гетероатома: у піридиновому кільці вона нижча, ніж у бензеновому. Тому *при дії електрофільними реагентами заміщення, як правило, відбувається по бензеновому кільцю, а нуклеофільними — по піридиновому.*

**Реакції електрофільного заміщення** в молекулі хіноліну проходять переважно в положеннях 5 і 8. Так, при нітруванні нітруючою сумішшю утворюється суміш 5- і 8-нітрохінолінів; сульфування концентрованою сульфатною кислотою при 220°C приводить до утворення 8-хінолінсульфокислоти, а при 300°C — термодинамічно

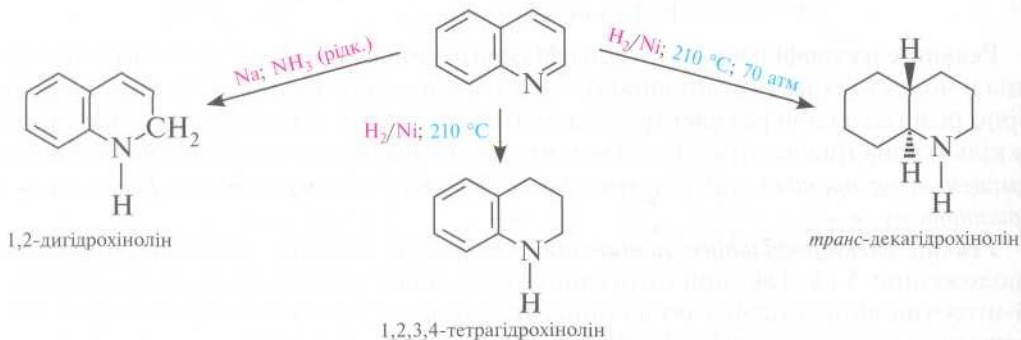
вигіднішої 6-хінолінсульфо кислоти (у цих умовах 5- і 8-ізомери перегруповуються в 6-ізомер).



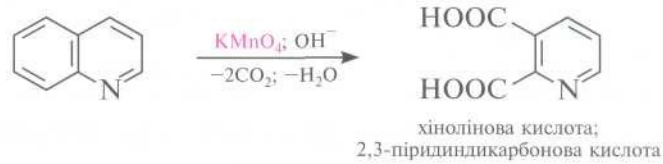
У реакції нуклеофільного заміщення хінолін вступає легше, ніж піридин. При цьому, як і в кільці піридину, нуклеофільній атаці піддається переважно положення 2. Так, при дії на хінолін натрій амідом у середовищі рідкого амоніаку утворюється 2-амінохінолін, калій гідроксидом при  $280\text{--}300^\circ\text{C}$  — 2-гідроксихінолін:



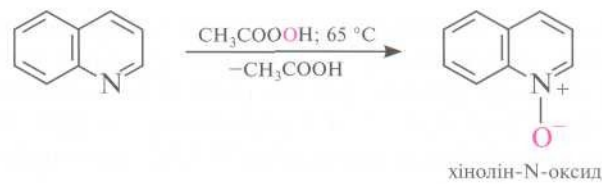
**Реакції відновлення та окиснення.** Відновлення хіноліну проходить в першу чергу в піридиновому ядрі. При дії більшістю відновників з високим виходом утворюється 1,2-дигідрохінолін, у присутності нікелю Ренея хінолін відновлюється воднем до 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну. Каталітичного гідрування за жорстких умов зазнає також бензеневе кільце:



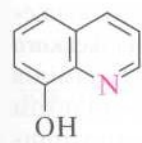
Окиснення хіноліну та його гомологів із замісниками в бензеновому ядрі дією калій перманганату в лужному середовищі супроводжується розщепленням бензенового кільця і приводить до утворення 2,3-піридиндикарбонової кислоти (хінолінова кислота).



Хінолін, аналогічно піридину, у присутності пероксикислот окиснюється по гетероатому з утворенням N-оксиду (N-окиснення).



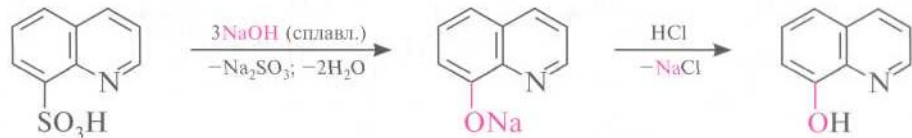
#### НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ



Хінолінове ядро є структурним фрагментом деяких алкалоїдів (див. с. 615) і лікарських засобів.

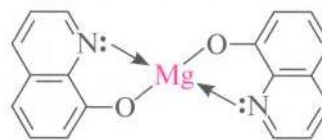
**8-Гідроксихінолін.** Безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 75—76°C), малорозчинна у воді, розчиняється в хлороформі, у діетиловому етері та бензені.

8-Гідроксихінолін добувають нагріванням *o*-амінофенолу з гліцерином і сульфатною кислотою в присутності *o*-нітрофенолу (синтез Скраупа) або сплавленням 8-хінолінсульфоїкислоти з лугами:



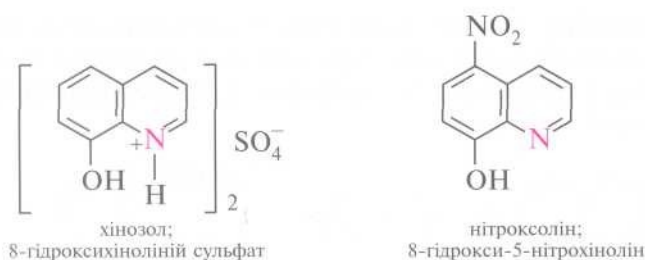
З іонами металів ( $Mg^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  тощо) 8-гідроксихінолін утворює малорозчинні у воді комплекси (хелати).

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



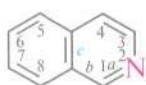
хелатний комплекс

Ряд похідних 8-гідроксихіноліну використовують у медичній практиці як протимікробні засоби (хінозол, нітросолін (5-НОК) тощо).



Припускають, що їх бактерицидна дія базується на зв'язуванні іонів  $\text{Co}^{2+}$ , необхідних для життєдіяльності мікроорганізмів.

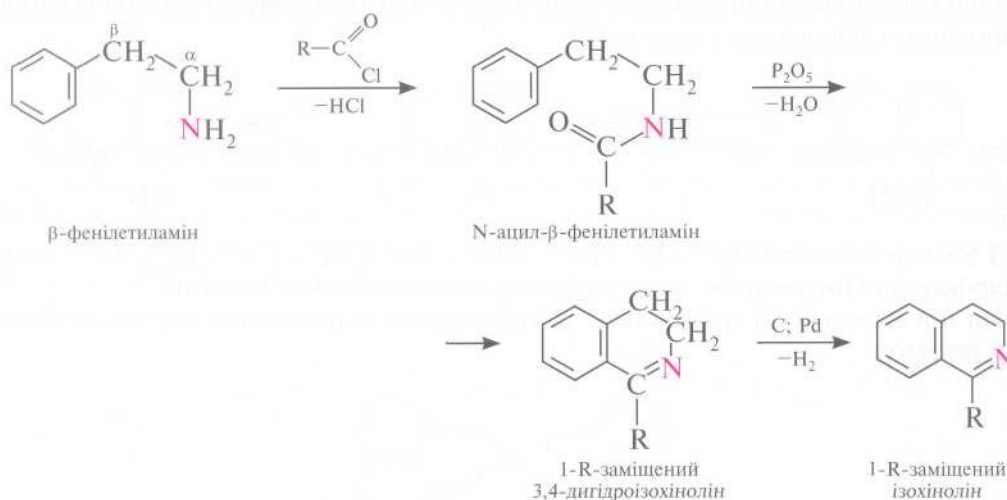
### 32.6.3. ІЗОХІНОЛІН



*Ізохінолін* (бензо[с]піридин) — це ізомер хіноліну. Молекула ізохіноліну, як і хіноліну, складається з конденсованих піридинового і бензенowego циклів, але, на відміну від хіноліну, цикли з'єднані вздовж зв'язку С-3—С-4 піридинового кільця. Нумерацію атомів ізохінолінового ядра проводять за правилами IUPAC зазначеним способом.

#### СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Ізохінолін міститься в хіноліновій фракції кам'яновугільної смоли (близько 1%), з якої його здобувають у вигляді солі (гідросульфату). Одним з розповсюджених способів синтезу ізохіноліну та його похідних є **синтез Бішлера—Напиральського** (1893 р.), який ґрунтується на циклізації N-ацильних похідних  $\beta$ -фенілетиламінів у 3,4-дигідроізохіноліни і подальшому перетворенні останніх у ізохіноліни шляхом каталітичного дегідування. Циклізацію N-ацильних похідних здійснюють у присутності  $\text{P}_2\text{O}_5$  або  $\text{POCl}_3$  у ксилені.



#### ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Ізохінолін — безбарвна кристалічна речовина (т. пл.  $24,6^\circ\text{C}$ ), розчиняється у воді, в етанолі, у діетиловому етері, хлороформі та бензені.

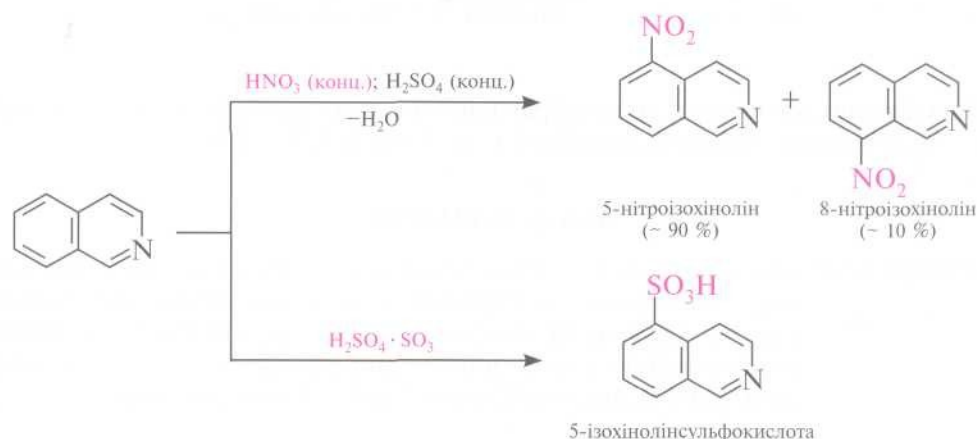


## ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

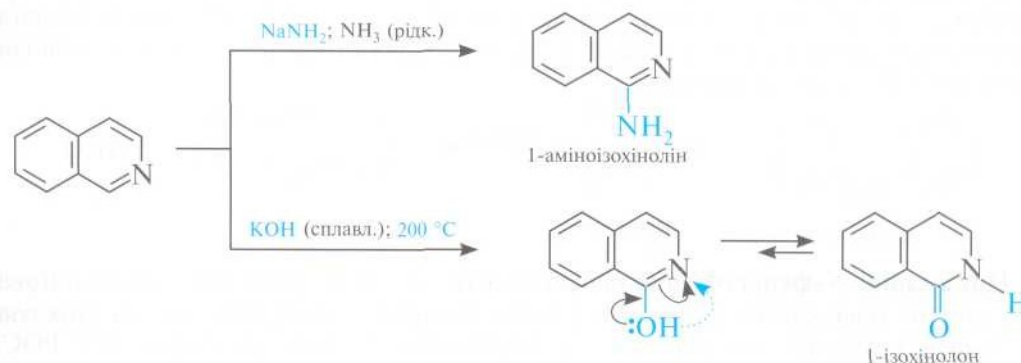
За хімічними властивостями ізохінолін мало відрізняється від хіноліну.

За рахунок гетероатома ізохінолін виявляє *основні та нуклеофільні властивості* і легко утворює солі з кислотами, алкіл- та ацилгалогенідами. Як основа ізохінолін дещо сильніший за хінолін ( $pK_{BH^+}$  ізохіноліну в  $H_2O$  — 5,14;  $pK_{BH^+}$  хіноліну — 4,94).

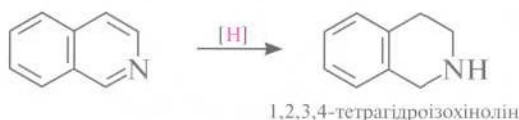
Реакції електрофільного заміщення в ізохіноліновому циклі подібні до хінолінового і проходять переважно в положеннях 5 і 8.



Нуклеофільне заміщення в молекулі ізохіноліну перебуває переважно в положенні 1.

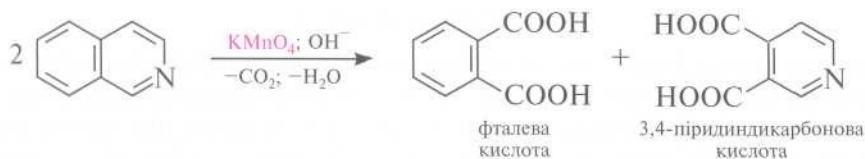


При відновленні ізохіноліну, як і в молекулі хіноліну, у першу чергу гідрується піридинове ядро. Так, при дії натрієм в етанолі або воднем над нікелевим каталізатором ізохінолін відновлюється до 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну:

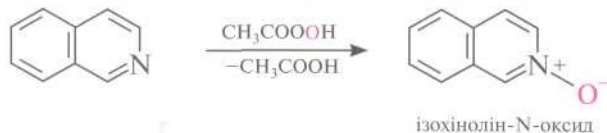


За більш жорстких умов гідруванню піддається і бензенове кільце.

При окисненні ізохіноліну лужним розчином  $KMnO_4$  утворюється суміш фталевої і 3,4-піридиндикарбонової кислот.



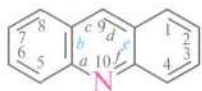
Під дією органічних пероксикислот ізохінолін окиснюється по гетероатому, утворюючи N-оксид.



Ядро ізохіноліну є структурним фрагментом молекул алкалоїдів ізохінолінового ряду — папаверину, морфіну, кодеїну і т. ін. (див. с. 616—618).

### 32.6.4. АКРИДИН

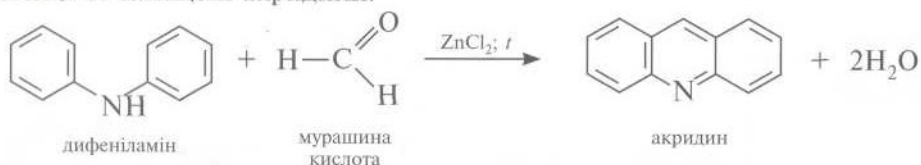
**Акридин** (добензо[*b,e*]піридин) — конденсована система, яка складається з двох бензенивих і одного піридинового кілець. Атоми акридинового ядра нумерують, як показано на структурній формулі. Акридин вперше добуто з кам'яновугільної смоли 1870 року німецькими хіміками-органіками Карлом Гребе і Генріхом Каро.



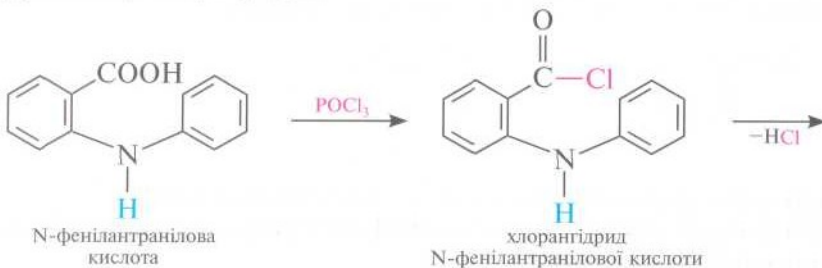
#### СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Відомо кілька синтетичних способів добування акридину та його похідних.

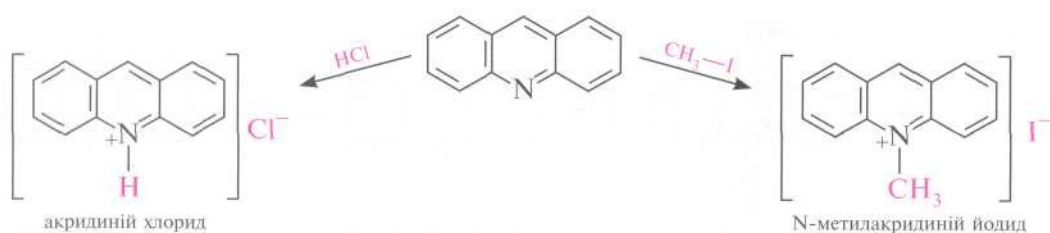
**Конденсація дифеніламіну з карбоновими кислотами** (Бернтсен, 1884 р.). При нагріванні дифеніламіну з мурашиною кислотою в присутності цинк хлориду утворюється акридин, конденсація з іншими карбоновими кислотами дозволяє одержати 9-R-заміщені акридини.



**Циклізація N-фенілантранілової кислоти.** У 1933 році був запропонований спосіб одержання акридина і його похідних, побудований на циклізації N-фенілантранілової кислоти за допомогою фосфор трихлориду  $\text{POCl}_3$  (А. М. Григоровський і О. Ю. Магідсон). Реакція проходить через стадію утворення хлорангідриду N-фенілантранілової кислоти і 9-гідроксиакридину. Кінцевим продуктом є 9-хлоракридин.







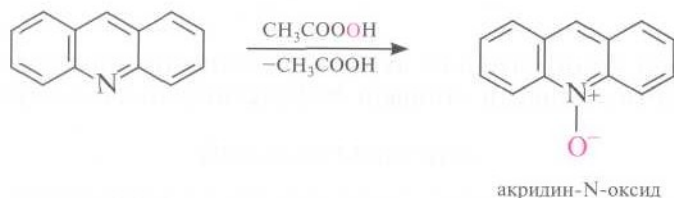
У реакції електрофільного заміщення акридин вступає дуже важко і неоднозначно. Так, при нітруванні утворюється суміш ізомерних нітроакридинів із вмістом переважно 2-нітроакридину. Реакції нуклеофільного заміщення для акридину проходять достатньо легко в положенні 9. Наприклад, при дії на акридин натрій амідом утворюється 9-аміноакридин.



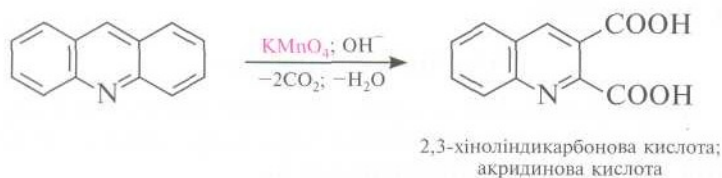
Акридинове ядро дуже стійке до окиснення. Під дією калій дихромату в оцтовокислому середовищі акридин окиснюється в 9-акридон, який є таутомерною речовиною та існує в двох формах — гідрокси- і оксоформі.



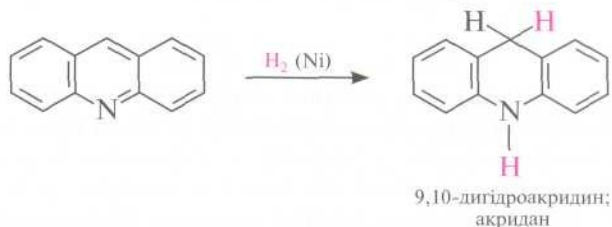
У присутності органічних пероксикислот акридин окиснюється по гетероатому з утворенням N-оксиду.



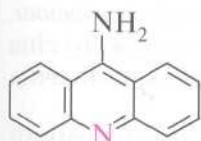
При окисненні в жорстких умовах відбувається часткове руйнування акридинового ядра, а продуктом окиснення є 2,3-хіноліндикарбонова (акридинова) кислота:



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

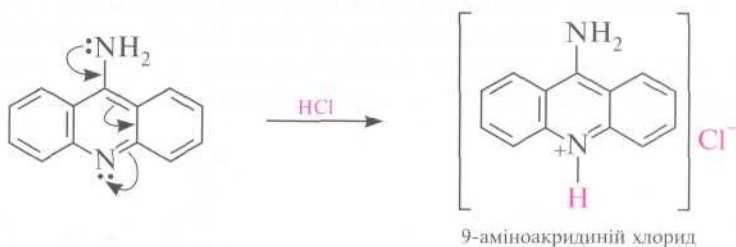


#### НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ АКРИДИНУ

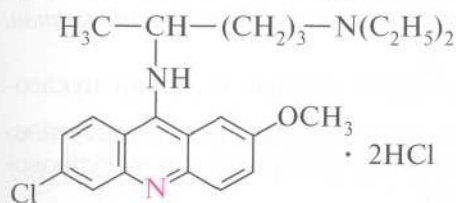


**9-Аміноакридин** — жовта кристалічна речовина (т. пл. 236—237°C), розчиняється в етанолі та ацетоні.

9-Аміноакридин — сильніша основа, ніж акридин. Він містить у своєму складі два основних центри — атом Нітрогену піридинового типу та атом Нітрогену аміногрупи. Однак унаслідок кон'югації аміногрупи з гетероатомом 9-аміноакридин, аналогічно  $\gamma$ -амінопіридину, утворює сіль лише по кільцевому Нітрогену.



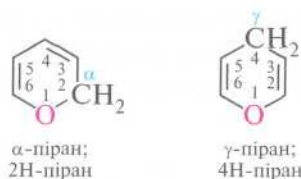
Деякі похідні 9-аміноакридину застосовуються як лікарські препарати (*акрихін*, *етакридин лактат* (*риванол*) тощо). Акрихін виявляє протималарійну, а етакридину лактат — антисептичну дію.



## 32.7. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З АТОМОМ ОКСИГЕНУ

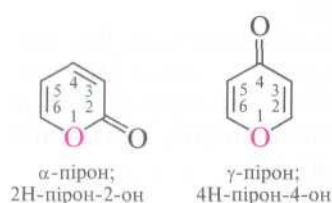
### 32.7.1. $\alpha$ -ПІРАН І $\gamma$ -ПІРАН

$\alpha$ -Піран (2Н-піран) і  $\gamma$ -піран (4Н-піран) — шестичленні гетероциклічні сполуки, що містять як гетероатом один атом Оксигену.



Ці гетероцикли — структурні ізомери і відрізняються один від одного розміщенням метиленової групи відносно гетероатома. У молекулі  $\alpha$ -пірану метиленова група знаходиться в  $\alpha$ -положенні, у  $\gamma$ -пірану — відповідно в  $\gamma$ -положенні.

В  $\alpha$ - і  $\gamma$ -піранів відсутня замкнена кон'югована система, через що ці речовини не мають ароматичності і характеризуються низькою стабільністю.  $\alpha$ -Піран у вільному стані не здобуто.  $\gamma$ -Піран виділено у вигляді індивідуальної речовини, але він, як дуже нестійка сполука, легко розкладається на повітрі. Проте оксопохідні піранів —  $\alpha$ -пірон (2Н-пірон) і  $\gamma$ -пірон (4Н-пірон) — достатньо стійкі речовини.



$\alpha$ -Пірон — безбарвна рідина з запахом свіжого сіна (т. кип. 206—209°C),  $\gamma$ -пірон — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 33°C).

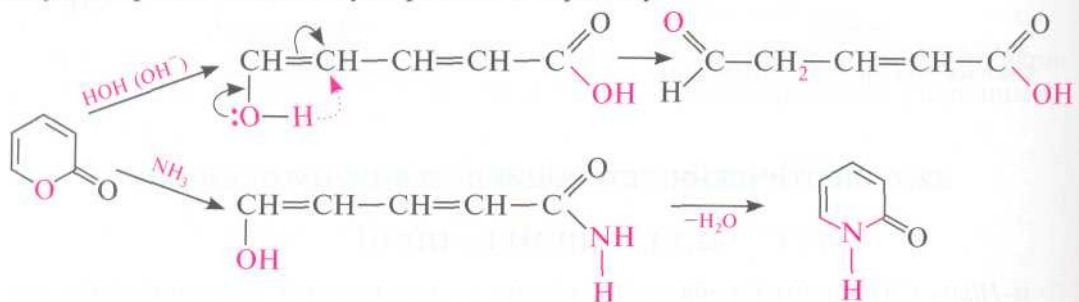
$\alpha$ - і  $\gamma$ -Пірони мають у своєму складі шестичленний гетероцикл, що містить атом Оксигену і 5 атомів Карбону, які перебувають в  $sp^2$ -гібридизації. Неподілена пара електронів гетероатома взаємодіє з  $\pi$ -електронами двох подвійних зв'язків циклу і карбонільною групою.

Делокалізацію електронної густини можна показати у вигляді двох граничних резонансних структур, одна з яких — кон'югований дієн, а інша — ароматична система, подібна до піридину.



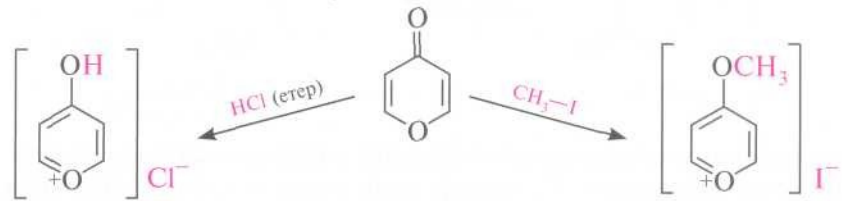
Тому  $\alpha$ - і  $\gamma$ -пірони здатні вступати як у реакції, характерні для кон'югованих дієнів, так і в реакції, властиві аренам.  $\alpha$ -Пірон вступає переважно в реакції першого типу, тобто цей гетероцикл слід розглядати скоріше як ненасичений лактон.

По лактонному угрупованню ( $\text{—O—C=O}$ )  $\alpha$ -пірон вступає в реакції нуклеофільного приєднання, що супроводжуються розкриттям циклу. Так, у присутності лугів  $\alpha$ -пірон легко гідролізується, під дією амоніаку розкриття циклу супроводжується рециклізацією з утворенням 2-піридону.



Ненасичений характер  $\alpha$ -піронового циклу підтверджується його здатністю до каталітичного гідрування і взаємодії з малеїновим ангідридом в умовах реакції Дільса — Альдера як 1,3-дієна.

$\gamma$ -Пірон у результаті кон'югації неподіленої пари електронів гетероатома з карбонільною групою не утворює характерних для кетонів похідних по карбонільній групі (оксимів, гідразонів, основ Шиффа) і важко вступає в реакції приєднання за місцем розриву подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків.  $\gamma$ -Пірон при взаємодії з мінеральними кислотами (HCl, HClO<sub>4</sub>) або алкілгалогенідами утворює солі пірилію.



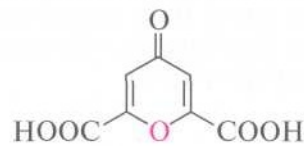
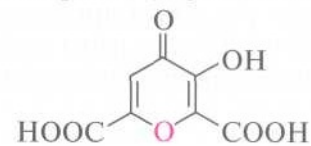
4-гідроксипірилій хлорид

4-метоксипірилій йодид

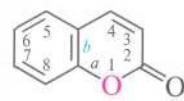
Пірилієвий катіон у солях пірилію містить замкнену шести- $\pi$ -електронну систему і, подібно до бензену або піридину, має *ароматичний характер*.

Реакції  $\gamma$ -пірону з нуклеофільними реагентами, аналогічно  $\alpha$ -пірону, переважно супроводжуються розкриттям циклу за місцем розриву зв'язку O—C. У присутності амоніаку  $\gamma$ -пірон перетворюється в  $\gamma$ -піридон.

Деякі похідні  $\gamma$ -пірону є природними речовинами. До них належать хелідонова і меконова кислоти. Хелідонова кислота міститься в траві чистотілу (*Chelidonium majus*), меконова кислота виділена з маку снотворного (*Papaver somniferum*).

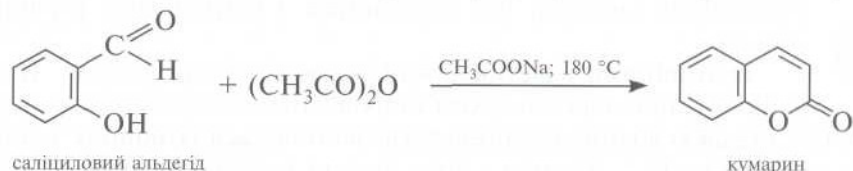
хелідонова кислота;  
 $\gamma$ -пірон-2,6-дикарбонова кислотамеконова кислота;  
3-гідрокси- $\gamma$ -пірон-2,6-дикарбонова кислота

### 32.7.2. КУМАРИН



*Кумарин* (бензо[*b*]піран-2-он, 2-хроменон) — конденсована гетероциклічна система, що складається з бензенового і  $\alpha$ -піронового циклів. За будовою кумарин — це лактон *цис-о*-гідроксикоричної кислоти (кумаринова кислота). Він зустрічається в багатьох рослинах. Маючи запах свіжоскошеного сіна, кумарин надає аромату буркунові, маренці та іншим рослинам.

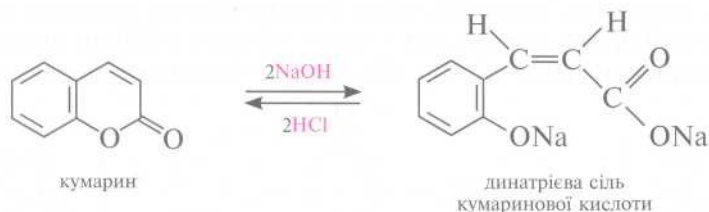
Синтетично кумарин добувають за реакцією Перкіна (див. с. 398) **конденсацією саліцилового альдегіду з оцтовим ангідридом** у присутності натрій ацетату.



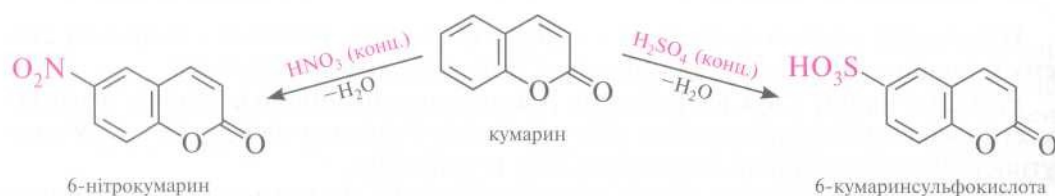
саліциловий альдегід

кумарин

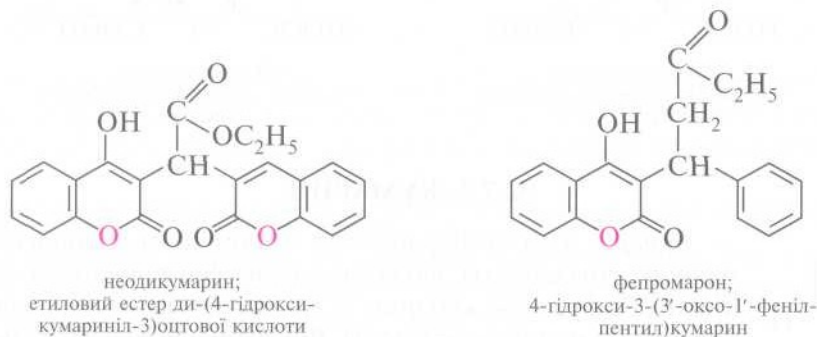
Хімічні властивості кумарину зумовлені наявністю в його структурі лактонного і бензенового кілець. Реакції з нуклеофільними реагентами проходять по лактонному кільцю і зазвичай супроводжуються розкриттям циклу. Так, при нагріванні кумарину з водним розчином лугу утворюється сіль *o*-гідроксикоричної кислоти. Після підкислення розчину відбувається швидка рециклізація в кумарин.



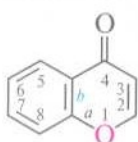
По бензеновому кільцю кумарин вступає в реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфування). Електрофільній атаці в першу чергу піддається положення 6.



Похідні кумарину містяться в багатьох рослинах і мають фармакологічну активність. Деякі речовини з групи 4-гідрокікумаринів виявляють виражену антикоагулянтну дію, тобто знижують згортання крові. На їх основі створені антикоагулянтні лікарські препарати (*неодікумарин*, *фепромарон*, *синкумар* тощо), які використовуються для профілактики і лікування тромбозів.



### 32.7.3. ХРОМОН

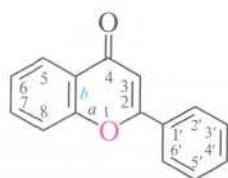


*Хромон* (бензо[*b*]піран-4-он, 4-хроменон) — конденсована гетероциклічна система, що складається з бензенового і  $\gamma$ -піронового циклів.

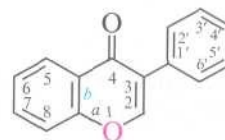
За хімічними властивостями хромон нагадує  $\gamma$ -пірон. Подібно до  $\gamma$ -пірону, при обробці сухим хлороводнем в етері хромон утворює сіль бензопірилію, під дією водних розчинів лугів відбувається розкриття  $\gamma$ -піронового кільця по зв'язку O—C-2. Хромон і його похідні широко розповсюджені в рос-



линному світі і містяться в багатьох вторинних метаболітах рослин. Найважливіші похідні хромону — *флавіон* (2-фенілхромон) та *ізофлавіон* (3-фенілхромон):



флавіон

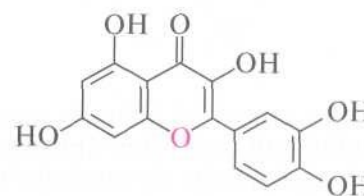


ізофлавіон

Похідні флавіону та ізофлавіону належать до великої групи природних сполук — *флавоноїдів*. У рослинах дуже поширені гідроксипохідні флавіону — флавоноли. Природні флавоноли завжди містять гідроксигрупи в положеннях 5 і 7, іноді — у положенні 3 і, як правило, у положеннях 3' і 4'. Вони забарвлені в жовтий колір і є барвними пігментами жовтих квітів. Представники флавонів — лутеолін і кверцетин.



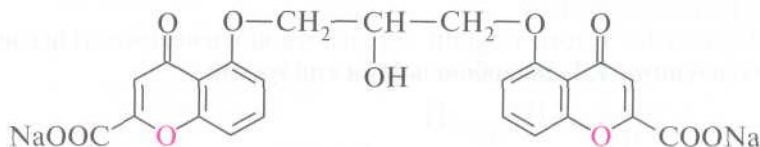
лутеолін



кверцетин

У рослинах вони знаходяться у вигляді глікозидів. Глікозид кверцетину з дисахаридом, побудованим з *D*-глюкози і *L*-рамнози, називають *рутином*. У медичній практиці рутин застосовують як засіб, що має Р-вітамінну активність.

Структуру хромону покладено в основу лікарського препарату «Інтал», який використовується для лікування бронхіальної астми.

інтал;  
хромолін-натрій

## 32.8. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

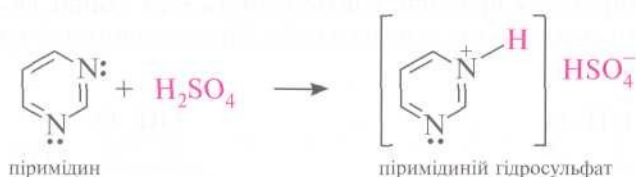
### 32.8.1. ДІАЗИНИ

*Діазинами* називають шестичленні гетероароматичні сполуки, які містять як гетероатоми два атоми Нітрогену піридинового типу, а також бі- і поліциклічні сполуки, що включають діазиновий цикл.

Існує три ізомерних діазини — *піридазин* (1,2-діазин), *піримідин* (1,3-діазин) і *піразин* (1,4-діазин).



За будовою і властивостями ці сполуки багато чим нагадують піридин. Подібно до піридину, молекули піридазину, піримідину і піразину мають у своєму складі замкнену кон'юговану систему із шести  $\pi$ -електронів і виявляють ароматичний характер. Неподілені пари електронів атомів Нітрогену не беруть участі в кон'югації і надають діазинам *основних властивостей*. Через взаємний дезактивуючий вплив атомів Нітрогену один на одного піридазин, піримідин і піразин — слабші основи, ніж піридин ( $pK_{\text{BH}^+}$  піридазину у воді — 2,33; піримідину — 1,3; піразину — 0,6; піридину — 5,25). Тому діазини, незважаючи на наявність двох основних центрів, утворюють солі *тільки з одним еквівалентом мінеральної кислоти*.



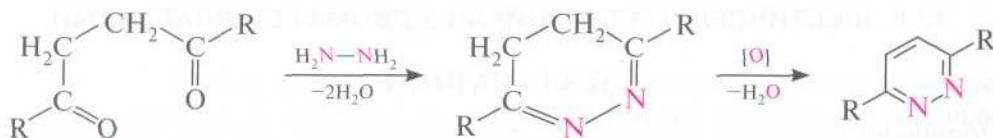
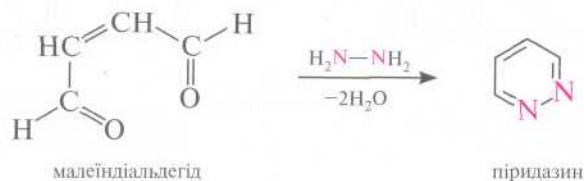
Наявність у структурі молекул піридазину, піримідину та піразину двох атомів Нітрогену піридинового типу приводить до значного зниження електронної густини на атомах Карбону діазинового циклу. Тому діазини характеризуються дуже низькою реакційною здатністю в реакціях  $S_E$ , навпаки, високою активністю в реакціях  $S_N$ . Реакції електрофільного заміщення можливі *тільки тоді, коли діазиновий цикл активований електронодонорними групами* ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  тощо).

#### ПІРИДАЗИН (1,2-ДІАЗИН)



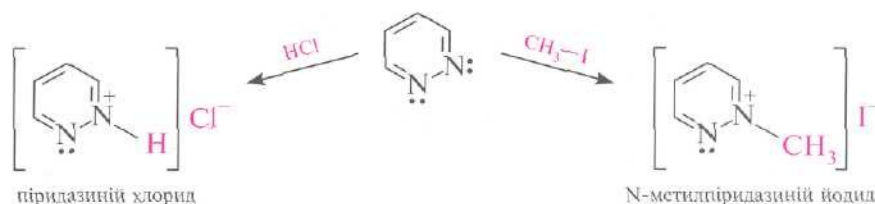
Піридазин — безбарвна рідина зі слабким запахом (т. кип.  $207^\circ\text{C}$ ), розчинна у воді, в етанолі, у бензені, діетиловому етері, не розчиняється в петролейному ефірі.

Піридазин і його похідні добувають **конденсацією гідразину з насиченими або ненасиченими 1,4-дикарбонільними сполуками**.



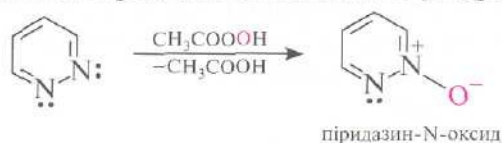
Перевага синтезів з ненасиченими 1,4-дикарбонільними сполуками полягає в тому, що продукт, який утворюється, не потребує подальшого окиснення.

Піридазин — слабка основа. З кислотами (хлоридною, пікриною) та алкілгалогенідами піридазин утворює солі лише за участі одного атома Нітрогену.

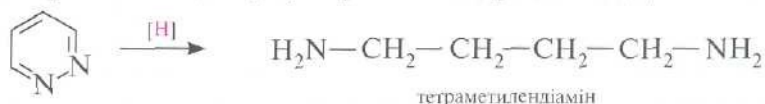


У реакції електрофільного заміщення піридазин вступає дуже важко. Здійснити реакції нітрування, сульфонування, галогенування практично не вдається.

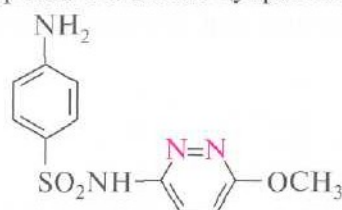
Під дією пероксикислот піридазин окиснюється, утворюючи N-оксид:



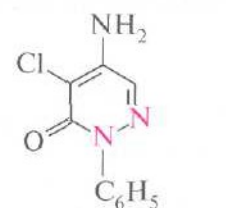
При відновленні піридазину натрієм у спиртовому розчині або каталітичному гідруванні розкривається цикл, і утворюється тетраметилендіамін.



Похідні піридазину використовують як лікарські препарати та гербіциди. Так, піридазиновий цикл міститься в структурах лікарського препарату антибактеріальної дії — *сульфатпіридазину*, і гербіциду — *феназону*, який використовують для знищення бур'янів на полях цукрових буряків.



сульфатпіридазин;  
3-(4-амінобензенсульфамідо)-  
6-метоксипіридазин

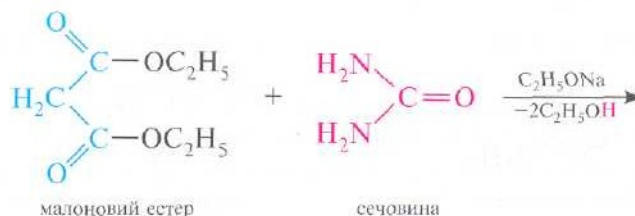


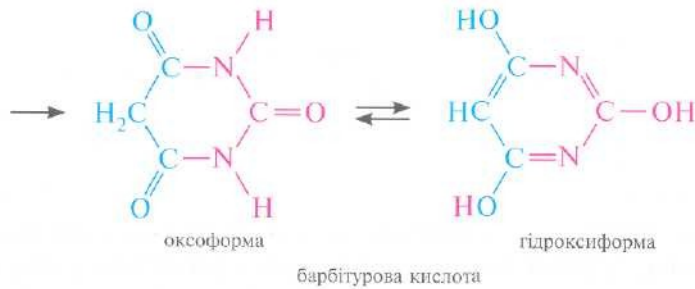
феназон;  
5-аміно-2-феніл-4-хлор-  
3-піридазинон

### ПРИМІДИН (1,3-ДІАЗИН)

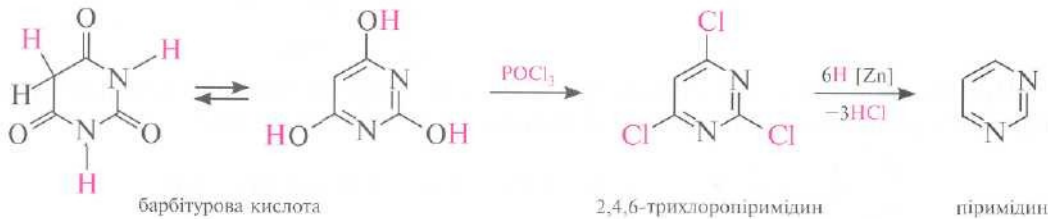


**Способи добування.** Примідин і його похідні найчастіше одержують *конденсацією сечовини або тіосечовини з 1,3-дикарбонільними сполуками*. Так, при взаємодії маленового естеру із сечовиною в присутності натрій етоксиду утворюється похідна піримідину — *барбітурова кислота*, що існує в оксо- та гідроксиформі.



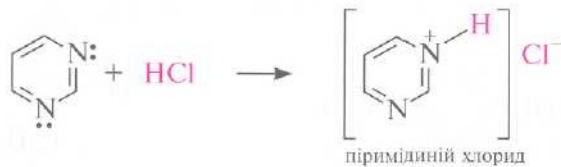


Для добування піримідину барбітурову кислоту дією фосфор трихлороксиду або пентаоксиду перетворюють на 2,4,6-трихлоропіримідин (у реакцію вступає гідроксиформа), який потім відновлюють.

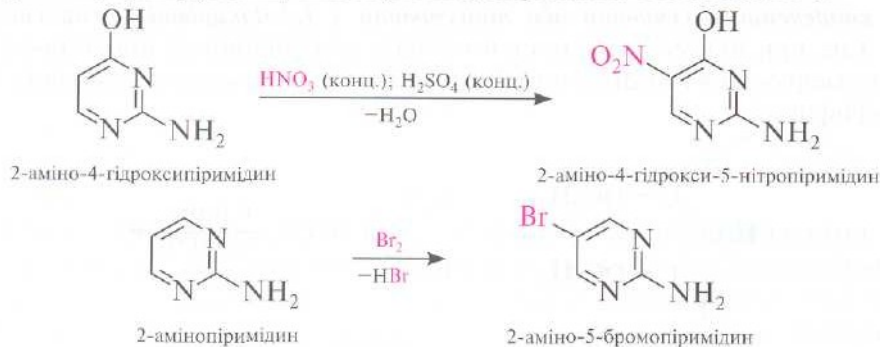


**Фізичні властивості.** Піримідин — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 22,5°C), легко розчинна у воді, в етанолі, у діетиловому етері.

**Хімічні властивості.** За хімічними властивостями піримідин подібний до піридину, але, як і інші діазини, характеризується більш низькою реакційною здатністю. Незважаючи на наявність у молекулі піримідину двох основних центрів, у реакціях з мінеральними кислотами він утворює солі за участі лише одного атома Нітрогену:



Через електроноакцепторний вплив двох атомів Нітрогену піримідин практично не вступає в реакції електрофільного заміщення. Але якщо піримідиновий цикл активований одним або кількома електронодонорними замісниками ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  тощо), можливі реакції електрофільного заміщення (нітрування, галогенування, сульфонування, нітрузування) переважно в положенні 5:



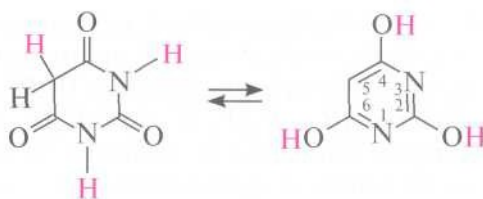
Нуклеофільні реагенти атакують у молекулах піримідину та його похідних електроннедефіцитні положення 2, 4 та 6. Так, при взаємодії 4-метилпіримідину з натрій амідом у середовищі рідкого амоніаку утворюються моно- і діамінопохідні піримідину:



Нуклеофільне заміщення в ряду піримідинів часто супроводжується розкриттям циклу.

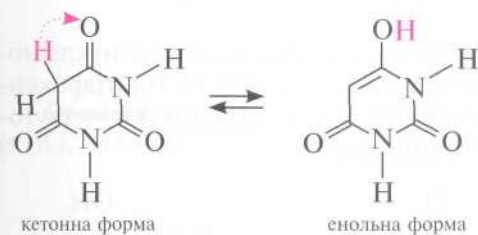
**Найважливіші похідні піримідину.** Серед похідних піримідину важливу біологічну роль виконують гідрокси- і амінопіримідини. Вони входять до складу нуклеїнових кислот, вітамінів, антибіотиків, лікарських препаратів і т. ін.

**Барбітурова кислота** (2,4,6-тригідроксипіримідин) — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 245°C), малорозчинна у воді та етанолі, добре розчиняється в діетиловому етері.

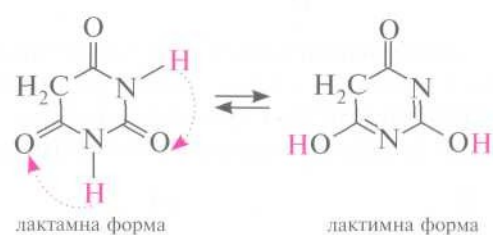


Барбітурову кислоту добувають конденсацією сечовини з малоновим естером (див. с. 495). Тому її можна розглядати як циклічний уреїд маленової кислоти (див. с. 595). Барбітурова кислота — таутомерна сполука, в якій одночасно виявляють два види таутомерії — *кето-енольну* і *лактам-лактимну*. Кето-енольна таутомерія зумовлена міграцією протона  $\text{H}^+$  метиленової групи, а лактам-лактимна — груп NH.

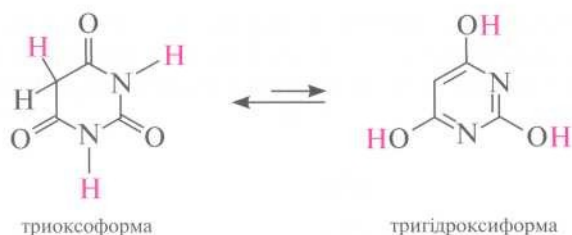
Кето-енольна таутомерія



Лактам-лактимна таутомерія



Унаслідок спільного виявлення кето-енольної і лактам-лактимної таутомерії барбітурова кислота існує в двох таутомерних формах — *триоксоформі* і *тригідроксиформі*. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено, що переважним таутомером є триоксоформа.

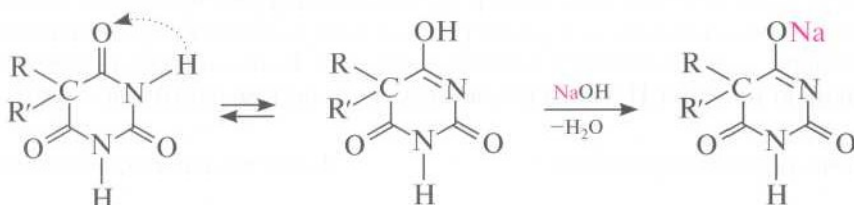


Барбітурова кислота є сильнішою кислотою, ніж оцтова. Її кислотні властивості зумовлені рухливістю атома Гідрогену, особливо — у гідроксилі енольного фрагмента молекули.

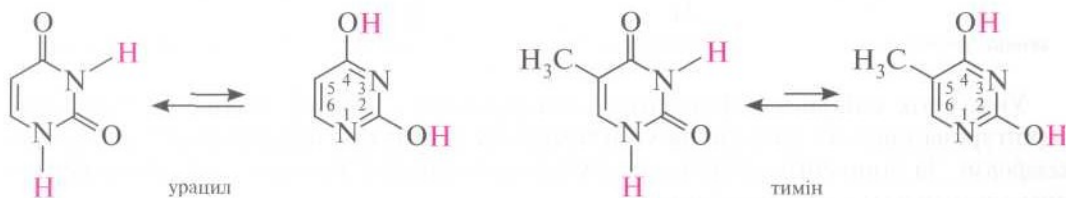


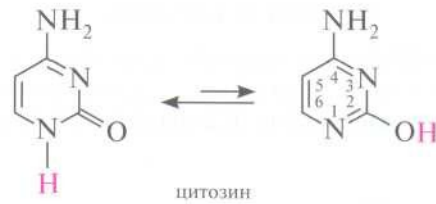
Деякі 5,5-дизаміщені похідні барбітурової кислоти використовують у медицині як лікарські препарати, що виявляють снотворну і протисудомну дію. Ці препарати відомі під загальною назвою «барбітурати»: *барбітал* ( $R, R' = C_2H_5$ ), *фенобарбітал* ( $R = C_2H_5$ ,  $R' = C_6H_5$ ), *барбаміл* ( $R = C_2H_5$ ,  $R' = iso-C_5H_{11}$ ) тощо.

Для барбітуратів характерна лише лактам-лактимна таутомерія, тому що атоми Гідрогену метиленової групи заміщені вуглеводневими радикалами. Проте барбітурати виявляють слабкі кислотні властивості та легко утворюють водорозчинні солі з одним еквівалентом натрій гідроксиду.



**Піримідинові основи.** До піримідинових основ, що входять до складу нуклеїнових кислот, належать: *урацил* (2,4-дигідроксипіримідин), *тимін* (2,4-дигідрокси-5-метилпіримідин) і *цитозин* (4-аміно-2-гідроксипіримідин). Ці сполуки — таутомерні речовини та існують у лактамній і лактимній формах.





Як правило, у рівновазі переважає лактамна форма. Урацил, тимін і цитозин — високоплавкі (т. пл. > 300°C) безбарвні кристалічні речовини; малорозчинні у воді, нерозчинні в етанолі і діетиловому етері. У клітинах організму піримідинові основи знаходяться у вигляді N-глікозидів рибози або дезоксирибози (див. розд. 36.1).

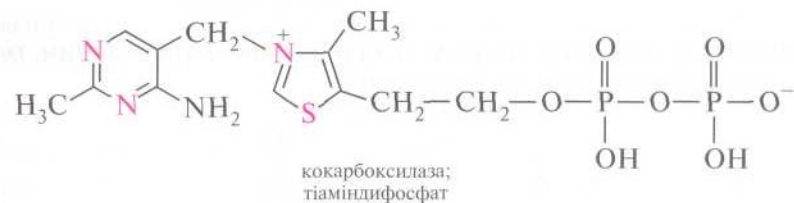
**Вітамін B<sub>1</sub>** (тіамін). Містить у своїй структурі два гетероциклічних кільця — піримідинове і тiazольне, зв'язані через метиленову групу.



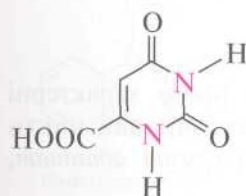
Добутий із природних джерел або синтетично, вітамін B<sub>1</sub> — це заміщена амонієва сіль. Вітамін B<sub>1</sub> міститься в дріжджах, пшеничному хлібі, квасолі, горосі, сої, менше — у картоплі, моркві, капусті. При нестачі вітаміну B<sub>1</sub> в організмі розвивається захворювання бері-бері, яке набуло поширення в країнах Азії і Індокитаю, де основний продукт харчування — очищений рис.

Вітамін B<sub>1</sub> — безбарвна кристалічна речовина, добре розчиняється у воді. Водні розчини тіаміну в кислому середовищі витримують нагрівання до високих температур без зниження біологічної активності. У нейтральному і лужному середовищах вітамін B<sub>1</sub> при нагріванні швидко руйнується.

У тканинах тварин вільний вітамін B<sub>1</sub> міститься в невеликих кількостях. Фізіологічно активною формою вітаміну B<sub>1</sub> у живих організмах є кофермент *кокарбоксілаза* (*тіаміндифосфат*), що входить до складу ферментів, які беруть участь у процесах вуглеводного обміну.



**Оротова** (6-урацилкарбонова) **кислота** — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 345—347°C), розчинна у воді і водних розчинах лугів.

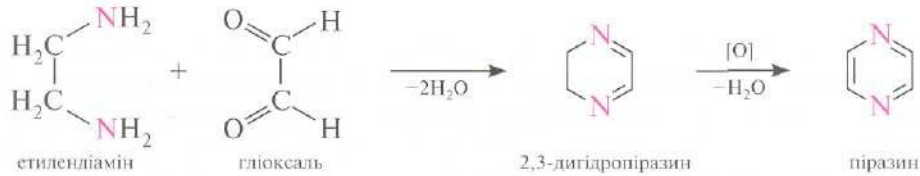


Оротова кислота міститься у тваринних тканинах і рослинах. Особливо багаті нею дріжджі, печінка і молоко. Оротова кислота є попередником у біосинтезі піримідинових основ — урацилу, цитозину і тиміну. У вигляді калієвої солі (калій оротату) оротова кислота використовується в медицині як стимулятор обмінних процесів при захворюваннях серця, печінки, жовчних шляхів тощо.

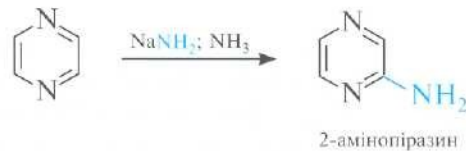
## ПІРАЗИН (1,4-ДІАЗИН)



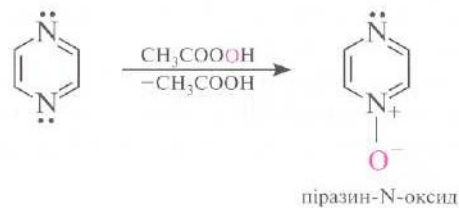
Піразин — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 57°C), зі слабким запахом, розчинна у воді, в етанолі, у діетиловому етері. Піразин і його похідні добувають **конденсацією 1,2-діамінів з 1,2-дикарбонільними сполуками**:



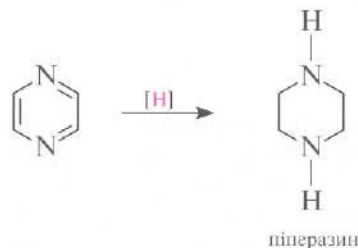
Аналогічно, як піридазин та піримідин, піразин — слабка основа й утворює солі за участі лише одного атома Нітрогену, у реакції електрофільного заміщення вступає дуже важко, реакції нуклеофільного заміщення проходять порівняно легко. При дії на піразин натрій амідом у середовищі рідкого амоніаку утворюється 2-амінопіразин.



Під дією пероксикислот піразин окиснюється з утворенням моно- і ди-N-оксидів.

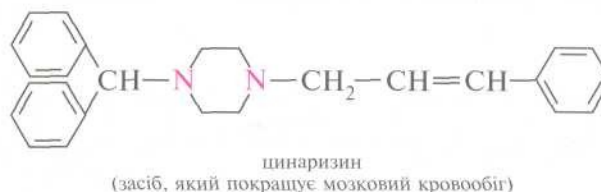
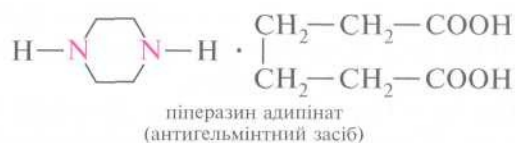


При відновленні піразину натрієм в етанолі або каталітичним гідруванням утворюється гексагідропіразин або піперазин:

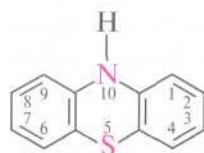


Піперазин, на відміну від піразину, сильна основа. Для нього характерні властивості вторинних аліфатичних амінів. Піразиновий і піперазинний цикли входять у структуру групи лікарських засобів (*піразинамід*, *піперазин адипінат*, *цинаризин*, *етаперазин* (див. с. 602), *трифтазин* (с. 602) тощо).





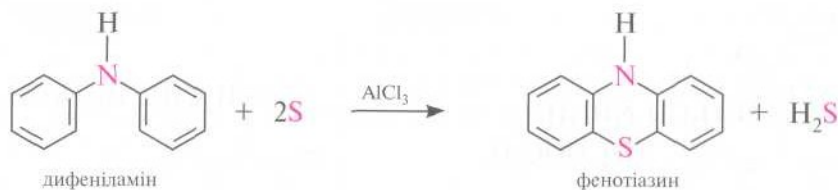
### 32.8.2. ФЕНОТІАЗИН



*Фенотіазин* (добензо-1,4-тіазин) — конденсована гетероциклічна система, що складається з 4Н-1,4-тіазинового і двох бензенових циклів. Нумерацію атомів проводять, як показано на структурній формулі.

#### СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Фенотіазин одержують нагріванням дифеніламіну із сіркою в присутності каталізатора алюміній хлориду.

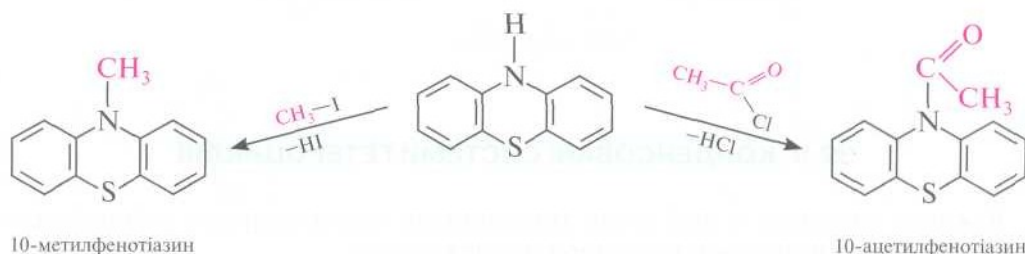


#### ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фенотіазин — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 182°C), нерозчинна у воді, діетиловому етері, добре розчиняється в гарячому етанолі.

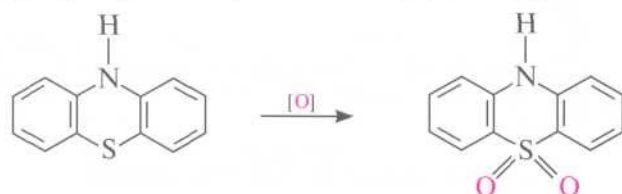
#### ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

За хімічними властивостями фенотіазин багато чим нагадує вторинні арил-аміни. Фенотіазин легко вступає в реакції алкілювання й ацилювання по атому Нітрогену.



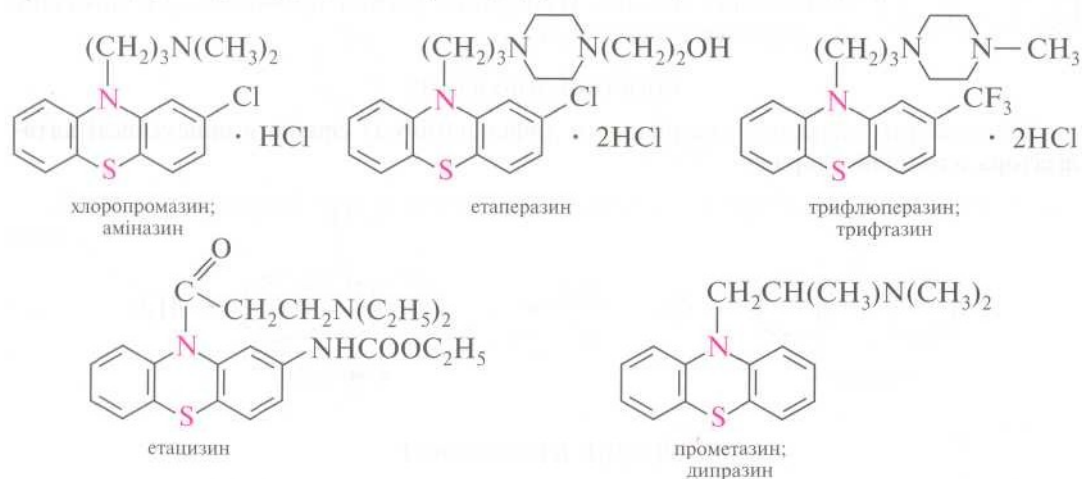
Реакції електрофільного заміщення (нітрування, сульфонування, галогенування) у фенотіазину перебігають переважно в положеннях 3 і 7, часто супроводжуючись окисненням атома Сульфуру.

Під дією гідроген пероксиду або калій перманганату фенотіазин окиснюється по атому Сульфуру з утворенням фенотіазин-5,5-діоксиду.



фенотіазин-5,5-діоксид

Фенотіазин застосовувався в медичній практиці як антигельмінтний препарат. Нині групу похідних фенотіазину використовують як лікарські засоби, що виявляють нейролептичну (хлоропромазин, етаперазин, трифлюоперазин тощо), антиаритмічну (етацізин), протиалергічну (прометазин) та інші види дії.



До похідних фенотіазину належить барвник *метиленовий синій*, який використовується для забарвлення препаратів у мікробіологічній практиці, а також як антисептичний лікарський засіб у вигляді 1–3%-вих спиртових розчинів.

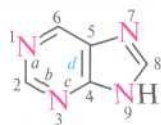


метиленовий синій

### 32.9. КОНДЕНСОВАНІ СИСТЕМИ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

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

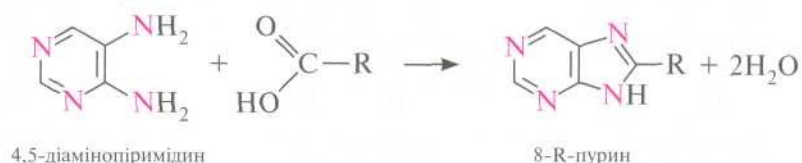
## 32.9.1. ПУРИН



Пури́н (імідазо[4,5-*d*]піримідин) — конденсована гетероциклічна система, яка складається з піримідинового та імідазольного кілець. Історично сформована нумерація атомів пуринового ядра не відповідає загальним правилам нумерації конденсованих систем, але є загальноприйнятною.

## СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Пури́н і його похідні одержують **конденсацією 4,5-діамінопіримідинів з карбоновими кислотами (метод Траубе)**:

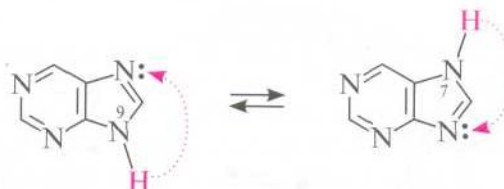


## ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Пури́н — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 217°C), добре розчиняється у воді, погано — в ацетоні, у діетиловому етері, хлороформі.

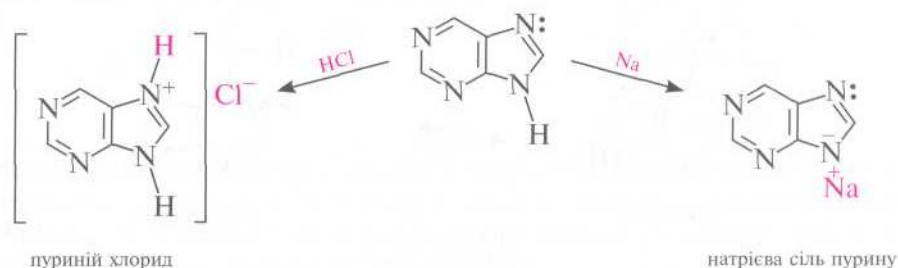
## БУДОВА ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Пури́н — *гетероароматична сполука*. Його молекула має плоску будову і містить замкнену кон'юговану систему, яка складається з 10  $\pi$ -електронів, включаючи неподілену пару електронів атома Нітрогену в положенні 9, що відповідає правилу Гюккеля ( $4n + 2$ ,  $n = 2$ ). Наявність у структурі пурина імідазольного циклу надає йому низку властивостей, характерних для імідазолу. Так, для пурина характерна *азольна таутомерія*:



У кристалічному стані більш імовірно перебування атома Гідрогену в положенні 7.

Аналогічно імідазолу, пури́н є *амфотерною сполукою* та утворює солі із сильними кислотами і основами:

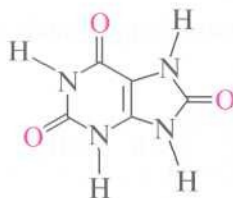


Атоми Нітрогену піримідинового циклу, унаслідок електроноакцепторного впливу один на одного та участі в делокалізації позитивного заряду пуриній-катиона, *не протонуються* сильними кислотами.

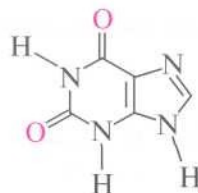
### НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ПУРИНУ

Найважливіші похідні пурину — оксо- та амінопурини.

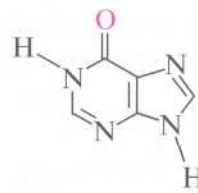
**Оксопурини.** Представниками оксопуринів є *сечова кислота*, *ксантин* і *гіпоксантин*.



сечова кислота

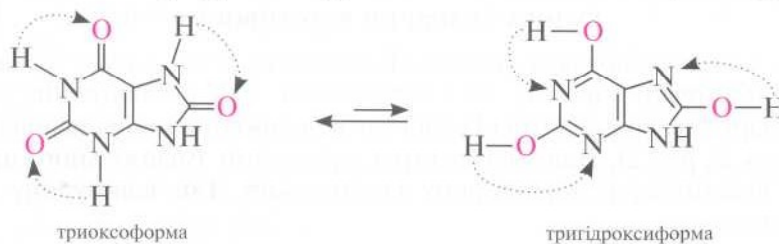


ксантин



гіпоксантин

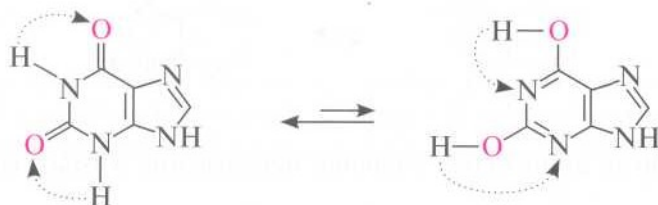
Ці сполуки утворюються в організмі в процесі перетворення нуклеїнових кислот. Сечова кислота, ксантин і гіпоксантин — таутомерні речовини. У результаті *лактам-лактимної таутомерії* вони існують у двох таутомерних формах — оксоформі (лактамна форма) і гідроксиформі (лактимна форма). Тому в навчальній і науковій хімічній літературі оксопурини часто називають *гідроксипуринами*.



триоксоформа

тригідроксиформа

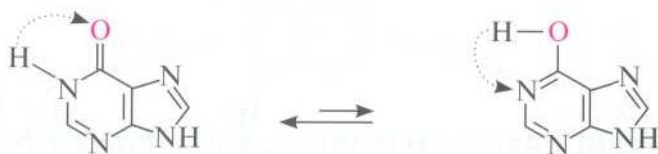
сечова кислота;  
2,6,8-тригідроксипурин



оксоформа

гідроксиформа

ксантин;  
2,6-дигідроксипурин



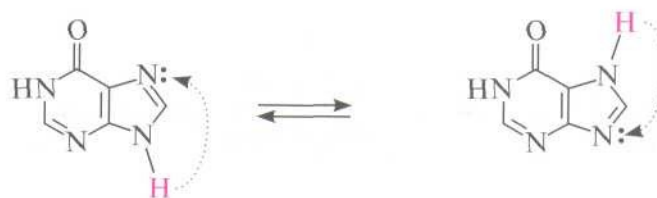
оксоформа

гідроксиформа

гіпоксантин;  
6-гідроксипурин

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

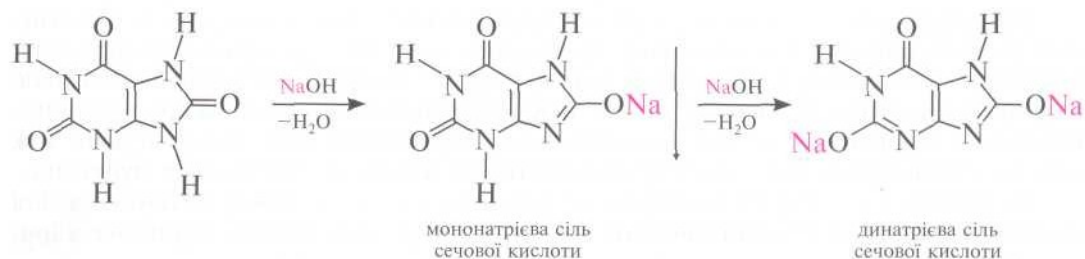
Поряд з лактам-лактимною таутомерією в оксопуринів можлива *азольна таутомерія*, пов'язана з міграцією протона  $H^+$  між атомами Нітрогену в імідазольному циклі:



азольна таутомерія гіпоксантину

**Сечова кислота.** Безбарвна кристалічна речовина (т. пл.  $400^\circ C$ ), погано розчиняється у воді, в етанолі, у діетиловому етері, розчиняється в розведених розчинах лугів і гліцерині. Сечова кислота — кінцевий продукт обміну пуринових сполук в організмі, виділяється із сечею людини до 0,5–1 г на добу.

Сечова кислота — двохосновна кислота ( $pK_{a1} = 5,75$ ;  $pK_{a2} = 10,3$ ). З водними розчинами лугів утворює кислі й середні солі.



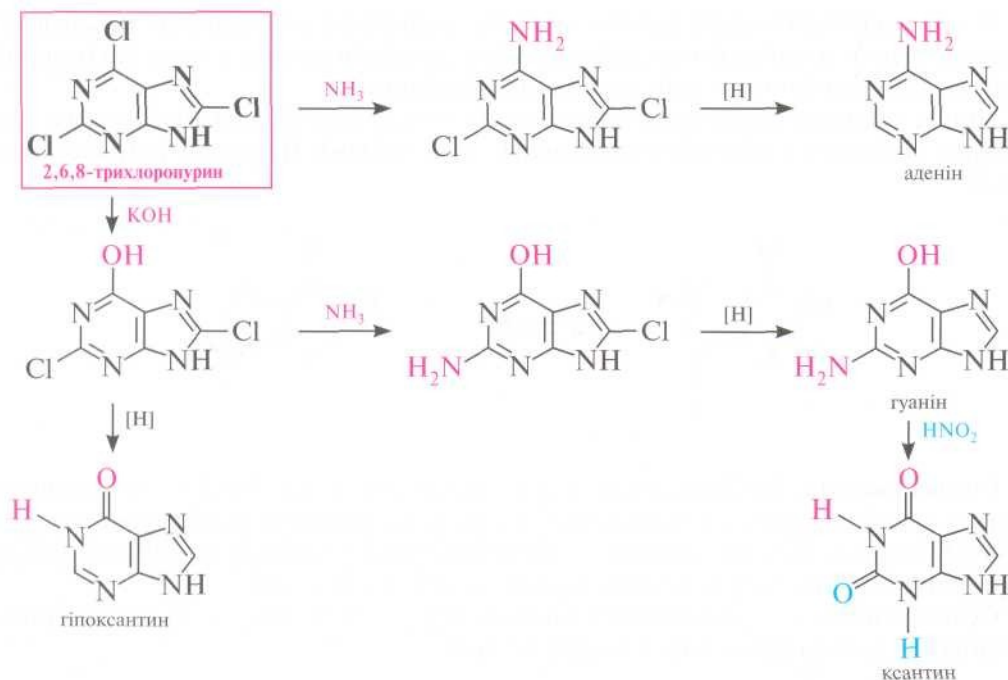
Солі сечової кислоти називають *уратами*. Кислі урати, за винятком солей Літїю, є малорозчинними у воді сполуками. При деяких захворюваннях, зокрема подагрі, вони відкладаються в суглобах, при нирковокам'яній хворобі — накопичуються в нирках у вигляді ниркових каменів. Основною складовою частиною ниркових каменів є мононатрієва сіль сечової кислоти.

У гідроксиформі сечова кислота вступає в реакції нуклеофільного заміщення, зокрема з  $POCl_3$  утворює 2,6,8-трихлоропурин:



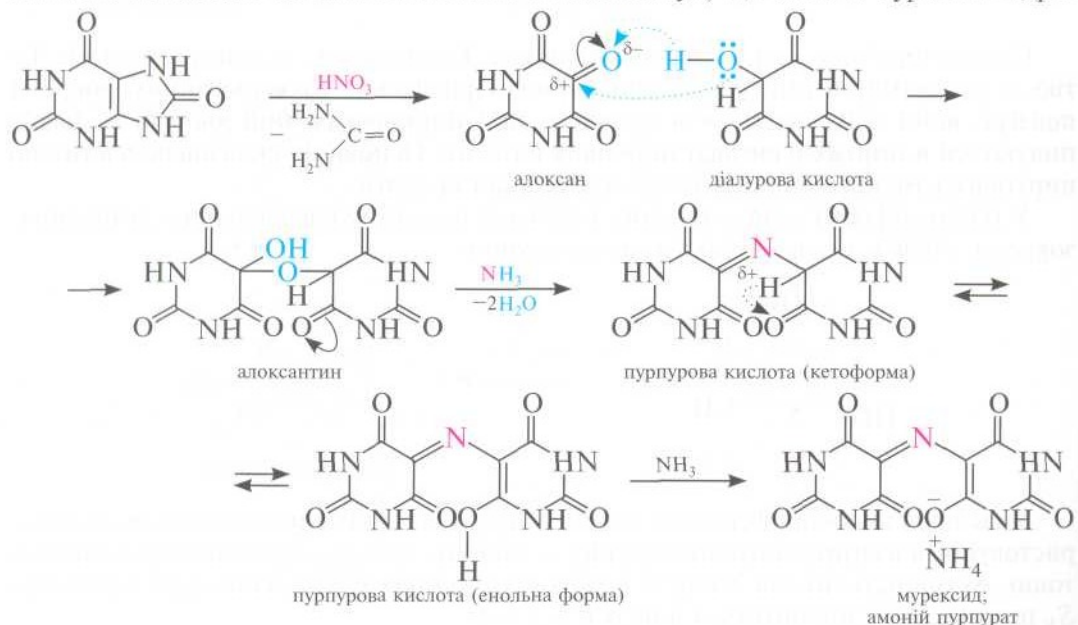
2,6,8-трихлоропурин

Унаслідок високої рухливості атомів Хлору 2,6,8-трихлоропурин широко використовується в синтезі похідних пурину — аденіну, гуаніну, гіпоксантину, ксантину тощо. Активність атомів Хлору в різних положеннях пуринового ядра в реакціях  $S_N$  неоднакова і зменшується в ряду  $6 > 2 > 8$ .

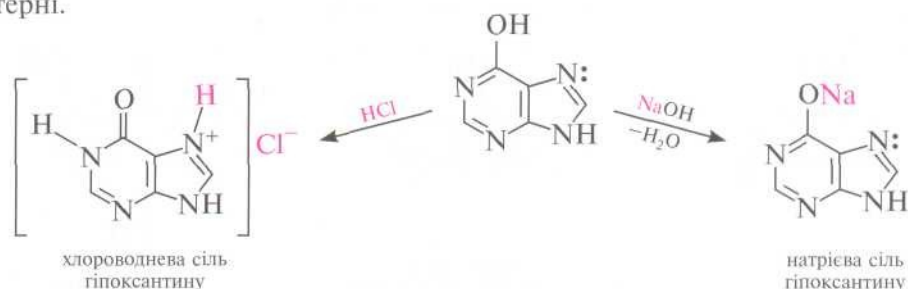


При нагріванні сечової кислоти з нітратною кислотою з наступним додаванням до реакційної суміші амоніаку з'являється пурпурно-фіолетове забарвлення, пов'язане з утворенням амонійної солі пурпурної кислоти, названої *мурексидом*. Реакція проходить у кілька стадій. Під дією нітратної кислоти сечова кислота окиснюється з утворенням суміші алоксану та діалурової кислоти, які, реагуючи між собою, дають алоксантин, що перетворюється в надлишку амоніаку в мурексид.

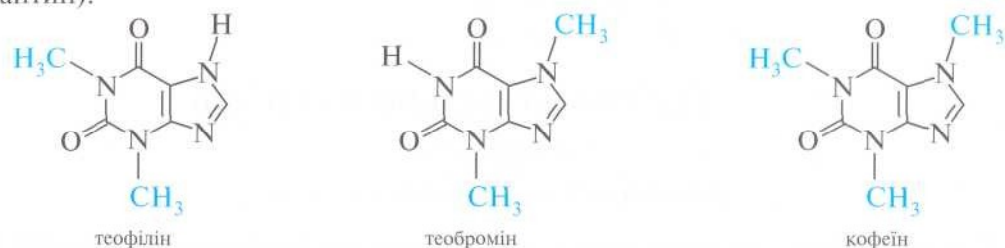
Ця реакція, що отримала назву «*мурексидна реакція*», використовується для якісного виявлення сечової кислоти та інших сполук, що містять пуринове ядро.



**Гіпоксантин** (6-гідроксипурин) і **ксантин** (2,6-дигідроксипурин) за хімічними властивостями аналогічні сечовій кислоті. Вони існують у двох таутомерних формах — лактамній і лактимній. Подібно до сечової кислоти, ці сполуки утворюють солі з лугами. Гіпоксантин і ксантин мають також слабо виражені основні властивості та утворюють солі із сильними мінеральними кислотами, тобто вони амфотерні.



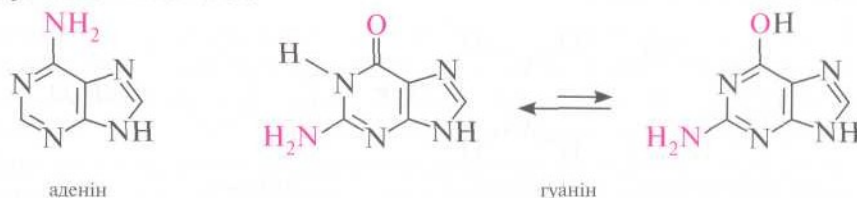
Гіпоксантин і ксантин широко розповсюджені в рослинному та тваринному світі. Важливе значення у фармації мають N-метильні похідні ксантину — **теофілін** (1,3-диметилксантин), **теобромін** (3,7-диметилксантин) і **кофеїн** (1,3,7-триметилксантин).



Ці природні речовини є алкалоїдами. Теофілін міститься в листках чаю, теобромін — у бобах какао, кофеїн — у листках чаю та зернах кави.

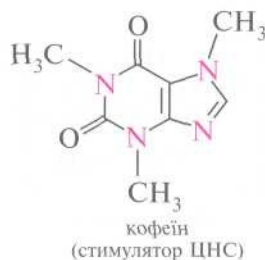
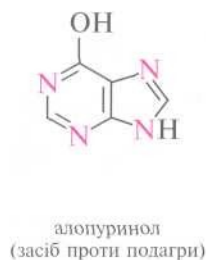
Теофілін, теобромін і кофеїн добувають із природної сировини або синтетично — шляхом метилювання ксантину. За фізичними властивостями вони — безбарвні кристалічні речовини, легкорозчинні в гарячій воді, погано — у холодній. Теофілін і теобромін є *амфотерними* сполуками. Їх кислотні властивості зумовлені рухливістю атома Гідрогену в NH-фрагменті молекул, основні — наявністю піридинового атома Нітрогену N-9. Кофеїн виявляє тільки слабкі основні властивості, зумовлені наявністю атома Нітрогену в положенні 9. Теофілін і теобромін мають сечогінну дію, кофеїн впливає на центральну нервову систему.

**Амінопурины.** Найважливіші амінопохідні пурину — **аденін** (6-амінопурин) і **гуанін** (2-аміно-6-гідроксипурин), що входять до складу нуклеїнових кислот як **пуринові основи**. Гуанін існує в двох таутомерних формах — лактамній і лактимній. Більш стійка лактамна форма, у вигляді якої гуаніновий фрагмент входить до складу нуклеїнових кислот.



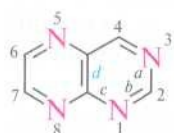
Аденін і гуанін — безбарвні кристалічні речовини, важкорозчинні у воді, добре розчиняються в лугах. Вони утворюються внаслідок гідролізу нуклеїнових кислот. В організмі аденін і гуанін піддаються дезамінуванню з утворенням гіпоксантину і ксантину, які згодом окиснюються в сечову кислоту.

У медичній практиці широко використовують лікарські препарати — похідні пурину.



Ряд ефективних противірусних і протиракових препаратів утворений на основі нуклеозидів пурину (див. с. 687).

### 32.9.2. ПТЕРИДИН

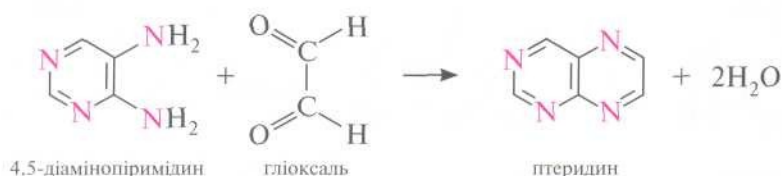


Молекула *птеридину* (піразино[2,3-*d*]піримідин) — конденсована гетероциклічна система, яка складається з піримідинового і піразинового циклів. Нумерацію атомів здійснюють, як показано на структурній формулі.

#### СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Похідні птеридину досить широко розповсюджені в природі. Уперше птеридини виділені 1895 року з пилку крил метеликів, що знайшло відображення в назві (грец. *птеро* — крило).

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





## ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Птеридин — кристалічна речовина (т. пл. 137—138 °С) світло-жовтого кольору, добре розчиняється у воді, в етанолі, малорозчинна в діетиловому етері та бензені.

## ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*Птеридин — гетероароматична сполука.* Ядро птеридину стійке до дії окисників, виявляє основні властивості. Унаслідок електронаакцепторного впливу чотирьох атомів Нітрогену піридинового типу електронна густина на атомах Карбону значно зменшується і знижується ароматичний характер птеридинової системи.

Так, птеридин нестійкий до дії кислот і лугів, які залежно від умов викликають розкриття піримідинового або піразинового циклів, але легше розщеплюється піримідинове кільце. Він не вступає в реакції електрофільного заміщення. Уведення електродонорних замісників ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  тощо) у молекулу птеридину збільшує електронну густина в ядрі і підвищує його стабільність. Як слабка основа ( $\text{p}K_{\text{BH}^+} = 4,12$ ) птеридин протонується по атому Нітрогену в положенні 1.



Для птеридинової системи характерні реакції алкілювання по атомах Нітрогену.

## НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ ПТЕРИДИНУ

**Фолієва кислота** (вітамін  $\text{B}_9$ ). Молекула фолієвої кислоти включає три структурні фрагменти — птеридинове ядро, залишки *n*-амінобензойної і *L*-глутамінової кислот.

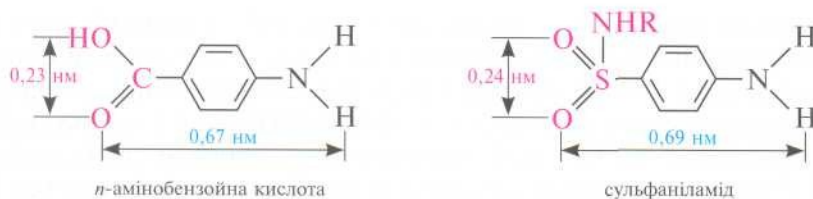


Фолієва кислота вперше виділена 1938 року з екстракту печінки. У великій кількості міститься в листках шпинату, моркви та інших овочів. Назва кислоти пов'язана з виділенням її з листків шпинату (від лат. *folium* — лист). У людському організмі фолієва кислота не синтезується. Потреба організму в цьому вітаміні задовольняється за рахунок надходження з продуктами харчування і синтезу мікроорганізмами кишечника. Біологічна роль фолієвої кислоти пов'язана не з вільною

формою, а з частково відновленою птеридиновою похідною — 5,6,7,8-тетрагідро-фолієвою кислотою.

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

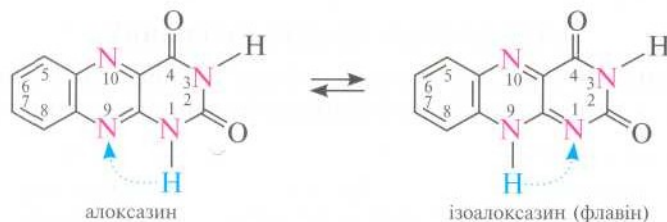
Фолієва кислота — це стимулятор росту мікроорганізмів. Бактеріостатична дія сульфаніламідних препаратів ґрунтується на порушенні біосинтезу фолієвої кислоти. Маючи структурну подібність до *n*-амінобензойної кислоти, сульфаніаміди зв'язуються з птеридиновим фрагментом замість *n*-амінобензойної кислоти. У результаті блокується наступна конденсація з глутаміною кислотою і тим самим припиняється біосинтез фолієвої кислоти, що веде до загибелі мікроорганізмів.



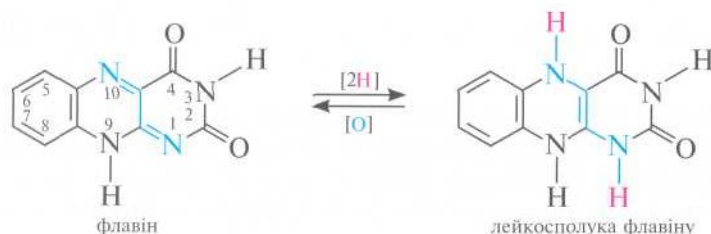
### 32.9.3. АЛОКСАЗИН ТА ІЗОАЛОКСАЗИН (ФЛАВІН)

**Алоксазин** — конденсована гетероциклічна система, що складається з трьох циклів — бензенowego, піразинового і гідрованого піримідинового, в якому два атоми Карбону знаходяться в складі карбонільних груп.

**Ізоалоксазин** — таутомерна форма алоксазину, що утворюється внаслідок азольної таутомерії:

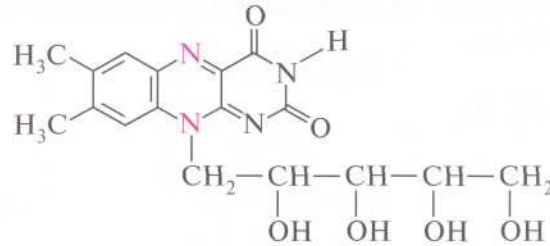


Ізоалоксазин має жовте забарвлення і тому називається *флавіном* (від лат. *flavus* — жовтий). Важлива властивість флавіну — його здатність до відновлення з утворенням безбарвної сполуки (лейкосполуки), яка при окисненні перетворюється знову у вихідний флавін. У процесі відновлення Гідроген приєднується до кон'югованої системи, яка включає атоми Нітрогену в положеннях 1 і 10.



Ядро флавіну входить у структуру *рибофлавіну* (вітамін B<sub>2</sub>).

Назва «рибофлавін» відбиває наявність у молекулі залишків п'ятиатомного спирту рибіту і флавіну. Рибофлавін широко розповсюджений у природі, особливо багаті ним дріжджі, бобові, м'ясо, яєчний жовток і т. ін. Вітамін В<sub>2</sub> входить у структуру окисних ферментів — флавопротеїдів.



рибофлавін

Дія цих ферментів як переносників Гідрогену при окисно-відновних процесах у живих організмах зумовлена здатністю флавіну перетворюватися в лейкосполуку і навпаки. Відсутність або нестача вітаміну В<sub>2</sub> в їжі викликає затримку росту, запалення слизових оболонок ротової порожнини та очей, порушення процесів нервової діяльності тощо.

### 32.10. СЕМИЧЛЕННІ НІТРОГЕНОВМІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

*Семичленні гетероциклічні сполуки з одним атомом Нітрогену, які містять максимальну кількість подвійних зв'язків у циклі, називають азепінами, аналогічні гетероцикли з двома атомами Нітрогену — діазепінами.*



1H-азепін



3H-азепін



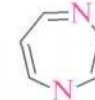
4H-азепін



1H-1,2-діазепін



1H-1,3-діазепін



1H-1,4-діазепін

Жоден із наведених гетероциклів дотепер не відкрито у вільному стані, але відомі численні їх похідні.

Азепіни і діазепіни мають неплоску будову, виявляють властивості полієнів. Унаслідок деформації валентних кутів семичленні цикли порівняно із шестичленними менш стійкі. Стабільність їх зменшується в ряду:

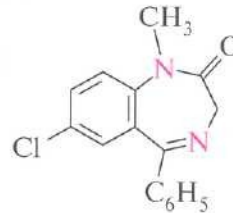


Семичленні азагетероцикли рідко зустрічаються в природі. Значна увага до синтезу цих гетероциклічних систем викликана виявленням у деяких з них транкви-

лізуючої (зняття Perezбудження ЦНС, страху, занепокоєння, напруження), анти-депресивної, аналептичної (підвищуючої тонус ЦНС) і протисудомної дій. У медичній практиці широко застосовуються для лікування захворювань центральної нервової системи похідні бензодіазепіну (конденсована система 1,4-діазепіну з бенzenом). Найефективніші лікарські засоби бензодіазепінового ряду — еленіум, нітразепам, діазепам тощо.



еленіум

нітразепам;  
ралелормдіазепам;  
седуксен

## Глава 33

# АЛКАЛОЇДИ

*Алкалоїдами називають групу нітрогеновмісних органічних сполук, переважно рослинного походження, які виявляють основні властивості і високу біологічну активність.*

Назва «алкалоїди» походить від араб. *алкалі* — «луг».

За хімічною будовою більшість алкалоїдів належить до гетероциклічних сполук.

Алкалоїди широко розповсюджені в рослинному світі. Особливо багаті алкалоїдами рослини родини макових (*Papaveraceae*), жовтцевих (*Ranunculaceae*), бобових (*Fabaceae*) тощо. Завичай в рослинах міститься суміш кількох алкалоїдів, що мають подібну структуру. Так, з опію виділено 22 алкалоїди, з кори хінного дерева — 24, з листків тютюну — 10. Багато алкалоїдів виявляють сильну біологічну дію; у великих дозах вони часто отруйні, а в малих — використовуються як лікарські засоби. У рослинах алкалоїди знаходяться переважно у вигляді солей органічних кислот — шавлевої, яблучної, винної, лимонної тощо.

Алкалоїди — в основному безбарвні кристалічні речовини гіркокого смаку, практично нерозчинні у воді, але добре розчиняються в органічних розчинниках — хлороформі, діетиловому етері, бензені тощо. Солі алкалоїдів, навпаки, добре розчиняються у воді і нерозчинні в органічних розчинниках.

Нині виділено понад 5000 алкалоїдів. Вагомий внесок в їх вивчення зробили відомі хіміки Олександр Павлович Орехов, Володимир Михайлович Родіонов, Микола Олексійович Преображенський, Олександр Абрамович Вознесенський та ін.

### 33.1. МЕТОДИ ВИДІЛЕННЯ АЛКАЛОЇДІВ З РОСЛИН

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

Існує два основних методи виділення алкалоїдів: екстракція у вигляді солей і екстракція у вигляді основ. При **екстракції у вигляді солей** рослинну сировину, яка містить алкалоїди, обробляють водою або етиловим спиртом, підкисленими частіше винною кислотою. Усі алкалоїди при цьому переходять у розчин у вигляді солей винної кислоти. Для очищення від супутніх речовин витяжку підлугуюють і основи алкалоїдів, що утворилися, екстрагують органічними розчинниками. Операцію очищення (обробка кислотою, а потім лугом) повторюють кілька разів. Після цього розчинник видаляють, а залишок, що містить суму алкалоїдів, розділяють на індивідуальні речовини.

При **екстракції у вигляді основ** рослинний матеріал обробляють розчином лугу. Частіше для цього використовують розчин амоніаку, натрій гідрокарбонату або

карбонату. Основи алкалоїдів, які утворюються, екстрагують органічними речовинами. Далі проводять очищення переведенням алкалоїдів у солі, а потім у основи, повторюючи процес багаторазово.

### 33.2. МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ АЛКАЛОЇДІВ

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

**Групові (загальні) реакції** ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ утворювати з деякими реагентами важкорозчинні у воді осадки простих або комплексних солей. Найчастіше для осадження алкалоїдів використовують розчин йоду в калій йодиді (*реактив Вагнера*), розчин меркурій(II) йодиду в калій йодиді (*реактив Мейера*), розчин бісмуту йодиду в калій йодиді (*реактив Драгендорфа*), розчин таніну, пікринової кислоти тощо.

**Специфічні реакції.** Крім реакцій осадження, для виявлення алкалоїдів часом використовують *реакції забарвлення*. Так, під дією концентрованих сульфатної та нітратної кислот, а також суміші сульфатної і нітратної кислот (*реактив Ерדмана*), суміші сульфатної кислоти і формальдегіду (*реактив Маркі*) та інших, багато алкалоїдів утворюють забарвлені розчини. Реакції забарвлення базуються на перебігу процесів дегідратації, окиснення, конденсації тощо. В основу цих реакцій покладені особливості хімічної структури алкалоїдів, тому вони можуть використовуватися як специфічні для визначених груп алкалоїдів. Ідентифікацію конкретних алкалоїдів здійснюють за допомогою специфічних реакцій на окремі функціональні групи, які входять до складу молекули алкалоїду, а також застосуванням фізико-хімічних методів (ІЧ-, УФ- і ПМР-спектроскопій, мас-спектрометрії і хроматографії).

### 33.3. КЛАСИФІКАЦІЯ АЛКАЛОЇДІВ

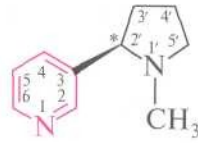
Алкалоїди для зручності вивчення поділяють на групи. Спочатку, коли хімічна структура багатьох алкалоїдів не була встановлена, їх класифікували за ботанічною ознакою, відповідно до якої в одну групу поєднувалися алкалоїди, виділені з рослин певного роду, наприклад алкалоїди макових, маренових, пасльонових і т.

Нині загальноприйнята *хімічна класифікація*, в основу якої покладена природа гетероциклу, що входить у структуру алкалоїду. За цією класифікацією алкалоїди поділяють на такі основні групи — похідні піридину та піперидину, хіноліну, ізохіноліну, індолу, тропану, пурина тощо.

### 33.4. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ПІРИДИНУ І ПІПЕРИДИНУ

#### 33.4.1. НІКОТИН

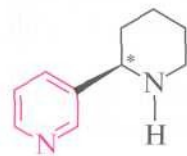
Алкалоїд *нікотин* {3-[2'-(N-метилпіролідил)]піридин} міститься в листках тютюну (*Nicotiana tabacum*) у вигляді солей лимонної та яблучної кислот. Його молекула складається з піридинового і N-метилпіролідинового циклів, зв'язаних між собою простим зв'язком.



Нікотин — безбарвна масляниста рідина, що змішується з водою. На повітрі швидко буріє внаслідок утворення продуктів окиснення. Нікотин має у своєму складі асиметричний атом Карбону  $C^{2'}$ , тому має оптичну активність. Водні розчини нікотину обертають площину поляризації вліво.

Нікотин дуже токсичний, смертельна доза для людини становить близько 40 мг. У невеликих кількостях виявляє збудливу дію на вегетативну нервову систему, звужує кровоносні судини. Організм поступово звикає до цієї отрути. Нікотин використовують як інсектицид для боротьби зі шкідниками сільського господарства.

### 33.4.2. АНАБАЗИН

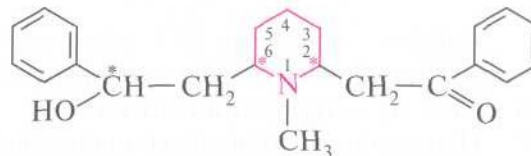


Алкалоїд *анабазин* [ $\beta$ -( $\alpha'$ -піперидил)піридин] міститься в їжнику безлистому (*Anabasis aphylla*), який росте в Середній Азії. Молекула анабазину складається зі зв'язаних простим зв'язком піридинового і піперидинового циклів.

Подібно до нікотину, анабазин дуже отруйний, виявляє високу інсектицидну дію. У вигляді хлороводневої солі його використовують у медицині як засіб проти куріння. Вважають, що ефект ґрунтується на конкурентній взаємодії з нікотинном у ділянці специфічних рецепторів.

### 33.4.3. ЛОБЕЛІН

Алкалоїд *лобелін* [*L*-(-)-2-бензоїлметил-6-(2'-гідрокси-2'-фенілетил)-1-метилпіперидин] виявлений у рослині лобелії (*Lobelia inflata*), яка росте в Північній Америці. За хімічною структурою він є похідною піперидину. Уперше синтез лобеліну здійснений 1929 року. Природний лобелін оптично активний (обертає площину поляризації вліво). Синтетичний лобелін — рацемат і тому оптичної активності не виявляє.



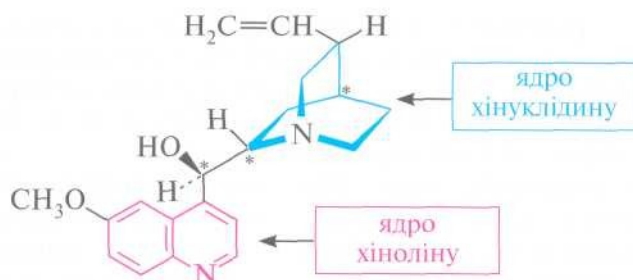
У вигляді хлороводневої солі лобелін використовують у медицині як стимулятор дихання при пригніченні дихального центру. Синтетичний лобелін удвічі менш активний, ніж природний лівообертаючий ізомер.

## 33.5. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ХІНОЛІНУ

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

### 33.5.1. ХІНІН

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



Хінін — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 177°C), гірка на смак, малорозчинна у воді, оптично активна (обертає площину поляризації вліво).

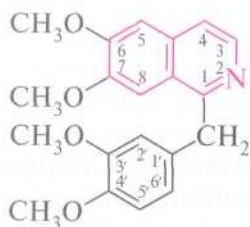
Будучи двотретинною двокислотною основою, хінін утворює з мінеральними кислотами два ряди солей. Хінін з одним еквівалентом мінеральної кислоти утворює сіль по атому Нітрогену хінуклідинового ядра, із двома еквівалентами — по обох атомах Нітрогену.

Хінін — специфічний засіб для лікування малярії. В акушерській практиці його використовують для посилення пологової діяльності. Фармакопейними препаратами є *хінін гідрохлорид*, *хінін дигідрохлорид* і *хінін сульфат*.

### 33.6. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ІЗОХІНОЛІНУ І ФЕНАНТРЕНІЗОХІНОЛІНУ

Важливе значення з цієї групи сполук мають алкалоїди папаверин, морфін і кодеїн, які широко використовують як лікарські засоби. Основне джерело добування зазначених алкалоїдів — опій, який має вигляд загустілого молочного соку незрілих головок маку (*Papaver somniferum*).

#### 33.6.1. ПАПАВЕРИН



Алкалоїд *папаверин* [6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)ізохінолін] уперше був виділений 1884 року з опію, а в 1910-му — одержаний синтетично.

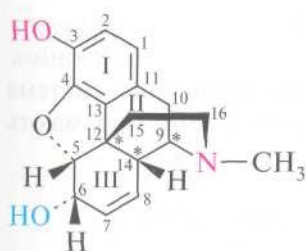
Папаверин — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 147°C), нерозчинна у воді, розчиняється в гарячому етанолі і хлороформі.

У вигляді хлороводневої солі папаверин використовується в медицині як спазмолітичний і судинорозширювальний засіб.

#### 33.6.2. МОРФІН

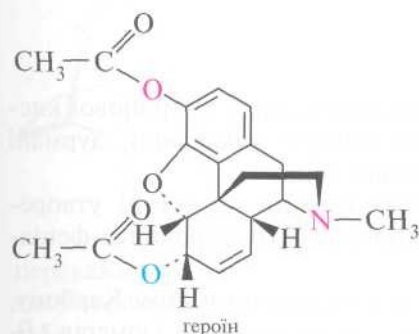
Алкалоїд *морфін* уперше виділений з опію 1804 року французьким фармацевтом Сегеном. Серед алкалоїдів він був відкритий першим. Молекула морфіну має складну будову. Над установленням структури морфіну працювали багато хіміків протягом більше ста років. Тільки 1925 року англійським хіміком-органіком Робертом Робінсоном будову його молекули було встановлено.





Молекула морфіну містить дві гідроксильні групи, які виявляють різні властивості. Гідроксильна група в положенні 3 є *фенольною*, тому що знаходиться в бензеновому ядрі, а гідроксильна група в положенні 6 зв'язана з частково гідрованим кільцем і тому є *вторинною спиртовою*. При атомі Нітрогену міститься метильна група.

На відміну від більшості алкалоїдів, морфін виявляє не тільки основні, але і слабкі кислотні властивості. З мінеральними кислотами він утворює солі по атому



Нітрогену, за участі фенольного гідроксилу — розчиняється в лугах. Аналогічно фенолу морфін із ферум(III) хлоридом утворює хелатний комплекс синього кольору.

У вигляді хлороводневої солі морфін використовують як знеболювальний засіб. При тривалому застосуванні швидко розвивається хвороблива пристрасть до нього — наркоманія. Ця властивість морфіну здебільшого обмежує його використання.

Діацетильна похідна морфіну — *героїн* — найбільш розповсюджений наркотик.

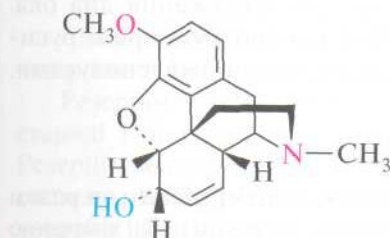
### 33.6.3. КОДЕЇН

За хімічною будовою *кодеїн* — це метиловий естер морфіну, утворений за участі фенольного гідроксилу.

Вміст кодеїну в опії невеликий (0,5—1%), тому значну частину його виробництва здійснюють напівсинтетично — шляхом метилювання морфіну.

Кодеїн — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 154—157°C), гірка на смак, погано розчиняється у воді, добре — в етанолі, у діетиловому етері, оптично активна (обертає площину поляризації вліво).

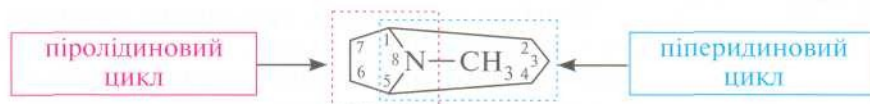
На відміну від морфіну, кодеїн нерозчинний у лугах і не дає забарвлення з ферум(III) хлоридом. Незначна зміна структури



молекули кодеїну порівняно з морфіном приводить до зміни фармакологічної активності. Болезаспокійлива дія кодеїну в 6—7 разів слабша, ніж морфіну. Кодеїн, на відміну від морфіну, зменшує збудливість кашльового центру, що дозволяє використовувати його в основному як протикашльовий засіб. При тривалому вживанні кодеїн викликає звикання.

### 33.7. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ТРОПАНУ

Основу хімічної будови алкалоїдів цієї групи становить біциклічна система тропану, яка складається з піролідинового і піперидинового кілець, що мають спільний атом Нітрогену.

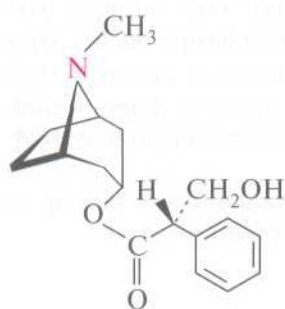


Алкалоїди групи тропану — це похідні аміноспиртів — *тропіну* і *скопіну*, а також гідроксикислоти — *екгоніну*.



Головні представники тропанових алкалоїдів — атропін, скополамін і кокаїн.

#### 33.7.1. АТРОПІН



Алкалоїд *атропін* [тропіновий естер ( $\pm$ )-тропової кислоти] міститься в беладоні (*Atropa belladonna*), дурмані звичайному (*Datura stramonium*) тощо.

За хімічною структурою атропін — естер, утворений спиртом тропіном і троповою ( $\beta$ -гідрокси- $\alpha$ -фенілпропіоною) кислотою.

*Тропова кислота* містить асиметричний атом Карбону, тому існує у вигляді двох оптично активних ізомерів (*D*- і *L*-) та оптично неактивної рацемічної форми. Атропін оптично неактивний, тому що в його молекулі спирт тропін естерифікований рацемічною троповою кислотою.

У рослинах містяться лише сліди атропіну. Основною ж формою, в якій знаходиться алкалоїд у рослинах, є *гіосціамін* — естер тропіну і лівообертаючого ізомеру тропової кислоти. При добуванні з рослин гіосціамін піддають рацемізації нагріванням до 114—116°C. У цих умовах лівообертаючий гіосціамін перетворюється в рацемат, тобто атропін. Атропін — одна з найсильніших отрут. У дуже малих дозах у вигляді сірчаної солі він використовується в медицині як

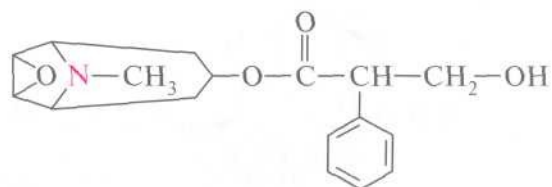


холінолітичний і спазмолітичний засоби. Крім того, атропін виявляє мдріатичний ефект, тобто здатність розширювати зіниці, що широко використовується в практиці лікарів-окулістів для обстеження дна ока. Атропін також уживається як протиотрута при отруєннях ацетилхоліном і фосфорорганічними сполуками.

#### 33.7.2. СКОПОЛАМІН

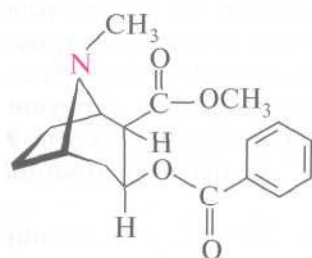
Алкалоїд *скополамін* [скопіновий естер ( $-$ )-тропової кислоти] міститься разом з атропіном і гіосціаміном у рослинах (беладоні, блекоті, дурмані). За хімічною

структурою він подібний до атропіну. Молекула являє собою естер, утворений аміноспиртом скопіном і троповою кислотою.



Скополамін нагадує атропін і за фармакологічною дією. Він теж належить до холінолітичних засобів, так само, як і атропін, здатний розширювати зіниці, але мідріатичний ефект скополаміну нетривалий. У медицині скополамін застосовується у вигляді бромоводневої солі.

### 33.7.3. КОКАЇН



Алкалоїд *кокаїн* (метилловий естер бензоїлекгоніну) міститься в листі чагарнику кока (*Erythroxylon coca*), який росте в Південній Америці. За хімічною структурою кокаїн — естер, утворений гідроксикислотою екгоніном, метиловим спиртом та бензойною кислотою.

Кокаїн виявляє сильну місцевоанестезуючу дію. Однак через високу токсичність і здатність викликати кокаїнізм (наркоманію) його застосування обмежене. У вигляді хлороводневої солі кокаїн використовують переважно як місцевоанестезуючий засіб в очній практиці, а також для місцевого знеболювання слизових оболонок порожнини рота, носа, горла, анестезії пульпи зуба.

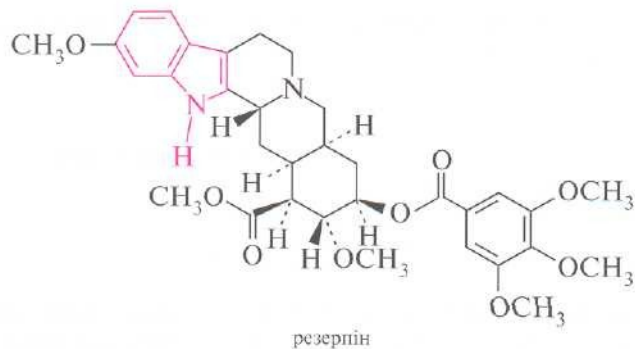
## 33.8. АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ІНДОЛУ

Конденсована система індолу входить до складу багатьох алкалоїдів. Більшість алкалоїдів групи індолу містить два атоми Нітрогену, один із яких входить в індольне ядро, а другий — знаходиться на відстані двох вуглець-вуглецевих зв'язків від  $\alpha$ -положення індольного циклу. Найбільшу практичну цінність з цієї групи мають алкалоїди резерпін і стрихнін.

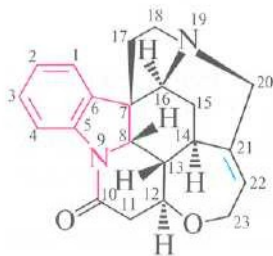
### 33.8.1. РЕЗЕРПІН

Алкалоїд *резерпін* міститься в коренях раувольфії зміїної (*Rauwolfia serpentina*), яка росте в Індії.

Резерпін — жовтуватий дрібнокристалічний порошок, малорозчинний у воді, етанолі і діетиловому етері, легкокорозинний у хлороформі та оцтовій кислоті. Резерпін має гіпотензивну дію і виявляє заспокійливу дію на центральну нервову систему. Використовується в медицині переважно для лікування гіпертонічної хвороби і психічних розладів.



### 33.8.2. СТРИХНІН



Алкалоїд *стрихнін* міститься в насінні тропічної рослини блювотного горіха (*Strychnos nux vomica*). Він є складною конденсованою багатоядерною сполукою, що складається із семи кілець. З двох атомів Нітрогену в молекулі стрихніну основні властивості має тільки атом Нітрогену в положенні 19. За участю цього атома Нітрогену стрихнін утворює солі з кислотами. Атом Нітрогену в положенні 9 входить до складу лактамного кільця, яке під дією розчинів лугів розмикається.

Через наявність у структурі стрихніну подвійного зв'язку  $\text{>C}^{\text{21}}=\text{C}^{\text{22}}\text{<}$  він здатний гідруватися, знебарвлювати бромну воду і калій перманганат. Стрихнін — дуже отруйна речовина. У малих дозах він діє збудливо на центральну нервову систему, тонізує скелетну мускулатуру, м'яз серця, у великих дозах викликає судоми. У вигляді солі з нітратною кислотою використовується як тонізувальний засіб.

## ВУГЛЕВОДИ

Термін «вуглеводи» запропонував 1844 року російський хімік Карл Генріхович Шмідт на підставі даних елементного складу перших представників цього класу сполук, тому що було встановлено, що їх молекули складаються з атомів Карбону, Гідрогену та Оксигену, причому співвідношення атомів Гідрогену та Оксигену таке ж, як і в молекулі води  $[C_x(H_2O)_y]$ .

Подальше вивчення будови цих сполук і відкриття речовин зі складом, який не відповідає зазначеній емпіричній формулі (метилпентоза, дезоксицукри), показали, що їх приналежність до «гідратів вуглецю» лише формальне, але умовна назва «вуглеводи» збереглася.

*Вуглеводи (цукри, карбогідрати) — велика група природних і синтетичних сполук, що є за хімічною будовою полігідроксильними речовинами, які містять альдегідну чи кетонну групу або утворюють їх унаслідок гідролізу.*

Вуглеводи (цукри) складають основну масу органічних речовин нашої планети. У рослинному та тваринному світі вони поширені переважно у вигляді різних похідних і значно рідше — у вільному стані. Вуглеводи, виконуючи різні життєво важливі функції, є вихідним матеріалом для біосинтезу багатьох органічних сполук живих організмів.

У природі вуглеводи утворюються в результаті фотосинтезу, здійснюваного рослинами за участі карбон(IV) оксиду, води і пігментів (хлорофіл тощо), які поглинають сонячні промені.

Для рослин одні види вуглеводів — це будівельний матеріал, який виконує опорну функцію (целюлоза), інші — джерело резервної енергії (крохмаль, інουλін). Для людини і тварин вуглеводи є продуктами харчування з високою енергетичною цінністю. В організмі крохмаль, дисахариди, а в деяких випадках і целюлоза під впливом ферментів розкладаються з утворенням переважно глюкози, яка окиснюється в тканинах до карбон(IV) оксиду і води з виділенням енергії. Надлишок глюкози перетворюється в глікоген, який запасється в печінці і м'язах. Глікоген забезпечує організм глюкозою при виконанні фізичних навантажень, а також при нестачі або відсутності їжі. Вуглеводи входять до складу гліколіпідів, глікопротеїдів, нуклеотидів, нуклеозидів і нуклеїнових кислот, що становлять, як відомо, основу живої матерії.

Вуглеводи необхідні як сировинна база для текстильної, целюлозно-паперової, харчової, деревообробної та інших галузей промисловості.

Вуглеводи поділяють на прості і складні залежно від кількості моносахаридних одиниць, зв'язаних у молекулу.

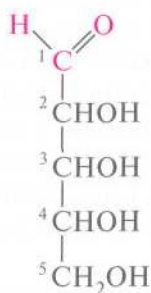
*Прості вуглеводи, або моносахариди (монози), не здатні гідролізуватися. Складні вуглеводи при гідролізі утворюють моносахариди. Складні вуглеводи, у свою чергу, хоча й умовно, поділяють на олігосахариди, що утворюють при гідролізі від двох до*



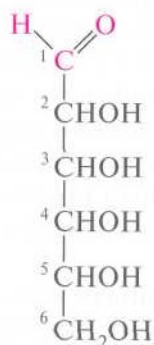
Карл Генріхович (Карл Ернст Генріх) ШМІДТ  
(1822—1894)

Російський хімік. Освіту отримав у Берлінському, Гісенському і Геттінгенському університетах. Доктор філософії (1844). Основні наукові дослідження проводив у галузі аналітичної, органічної хімії і фізіології. Запропонував (1844) термін «вуглеводи». Відкрив у шлунковому соку «вільну» хлоридну кислоту, у крові — сечовину і виноградний цукор.

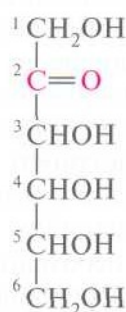
поділяють на **альдози** і **кетози**. За кількістю атомів Карбону в молекулі моносахариди класифікують на **триози** ( $C_3$ ), **тетрози** ( $C_4$ ), **пентози** ( $C_5$ ), **гексози** ( $C_6$ ) і т. д. **Моносахариди, до складу яких входить більше шести атомів Карбону, називають вищими цукрами.** Більшість природних моносахаридів є пентозами і гексозами. Зазвичай при класифікації зважають одночасно на обидві класифікаційні ознаки (**альдопентоза, альдогексоза, кетопентоза, кетогексоза**).



альдопентоза



альдогексоза



кетогексоза

десяти молекул моносахаридів, і **полісахариди** (поліози), які гідролізуються з утворенням більше десяти молекул моносахаридів.

### 34.1. МОНОСАХАРИДИ

**Моносахариди (монози)** — полігидроксильні сполуки, які містять альдегідну або кетонну групи.

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

#### 34.1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ. НОМЕНКЛАТУРА

Моносахариди класифікують, зважаючи на дві ознаки — **характер оксогрупи (альдегідна або кетонна)** і **довжини вуглецевого ланцюга.**

Залежно від наявності в структурі моносахаридів альдегідної або кетонної групи їх

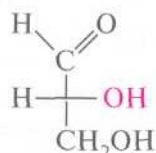
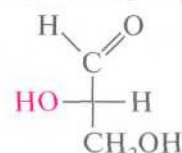
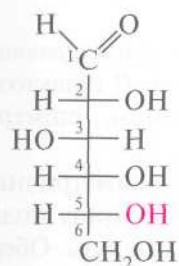
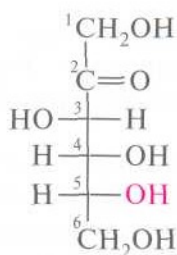
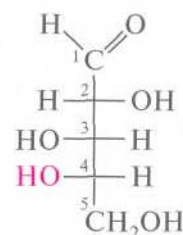
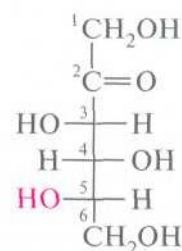
У назвах моносахаридів, як правило, використовують **тривіальну номенклатуру.** Усі тривіальні назви мають суфікс **-оза** — глюкоза, фруктоза, галактоза, рибоза тощо. **Номенклатуру IUPAC** у назві вуглеводів практично не застосовують.

## 34.1.2. СТЕРЕОІЗОМЕРІЯ

Молекули моносахаридів містять кілька асиметричних атомів Карбону і тому існують у вигляді різних просторових ізомерів. Альдопентоза має три асиметричних атоми Карбону, а отже, одній і тій ж структурній формулі відповідає вісім стереоізомерів ( $2^3$ ), альдогексоза містить чотири асиметричних атоми Карбону і може існувати у вигляді 16 стереоізомерів ( $2^4$ ) ( $N = 2^n$ , де  $n$  — кількість асиметричних атомів Карбону).

Для зображення стереоізомерів на площині використовують проєкційні формули Фішера (див. с. 71).

Ізомери моносахаридів підрозділяють на *D*- і *L*-стереохімічні ряди, приналежність до яких визначається за конфігурацією асиметричного атома Карбону, максимально віддаленого від карбонільної групи (для пентоз — С-4, для гексоз — С-5). Якщо конфігурація цього хірального атома Карбону співпадає з конфігурацією *D*-гліцеринового альдегіду, то моносахарид відносять до *D*-ряду, якщо ж з конфігурацією *L*-гліцеринового альдегіду — то до *L*-ряду:

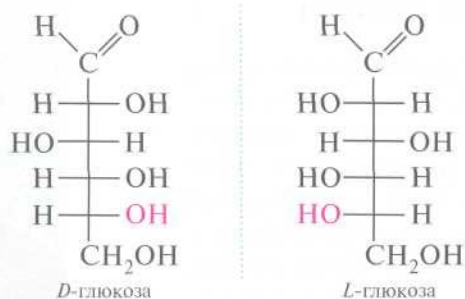
*D*-гліцериновий альдегід*L*-гліцериновий альдегід*D*-глюкоза*D*-фруктоза*L*-арабіноза*L*-сорбоза

Так, з 16 стереоізомерів альдогексози вісім належать до *D*-ряду, а вісім — до *L*-ряду. Представники *D*-ряду є оптичними антиподами *L*-ряду, тобто альдогексоза існує у вигляді восьми пар енантіомерів. *D*-Глюкоза і *L*-глюкоза — енантіомери.

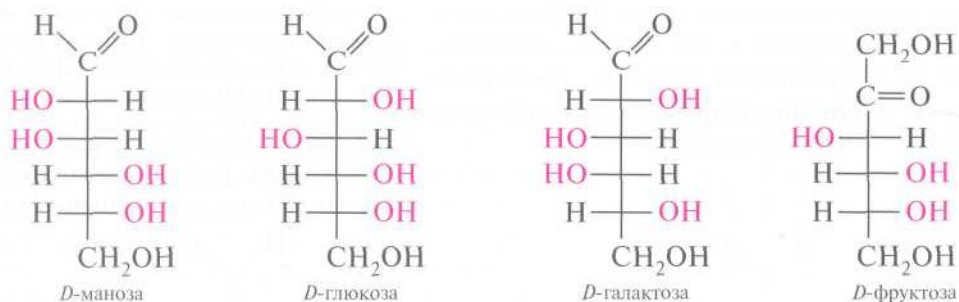
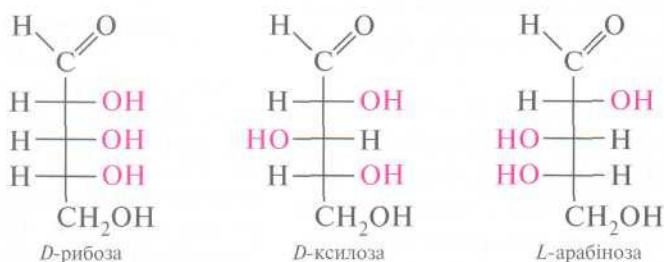
Еміль Герман ФІШЕР  
(1852–1919)

Німецький хімік-органік. Наукові праці присвячені хімії вуглеводів, білків, пуринових сполук. Відкрив реакцію утворення озонів (1884). Запропонував (1890) класифікацію і номенклатуру вуглеводів. Синтезував (1890) манозу, глюкозу і фруктозу. Уперше синтезував (1893)  $\alpha$ - і  $\beta$ -глюкозиди, а також застосував ферменти в органічному синтезі. Поклав початок (1902) синтезам поліпептидів і одержав перший чистий дипептид.

Лауреат Нобелівської премії (1902). Німецьке хімічне товариство заснувало (1912) медаль Еміля Фішера за видатні досягнення в галузі органічної хімії.



Більшість природних моносахаридів належать до *D*-ряду.  
 Найважливіші представники природних моносахаридів:



*Просторові ізомери моносахаридів, які відрізняються конфігурацією одного або кількох атомів Карбону і не є дзеркальними ізомерами (енантіомерами), називаються діастереомерами.* Так, *D*-глюкоза і *D*-галактоза, *D*-манноза і *D*-глюкоза, *D*-манноза і *D*-галактоза складають пари діастереомерів.

*Діастереомери, що розрізняються конфігурацією тільки одного асиметричного атома Карбону, називаються епімерами.* Наприклад, *D*-глюкоза і *D*-галактоза, а також *D*-глюкоза і *D*-манноза складають пари епімерів. Таким чином, епімерія є окремим випадком діастереомерії.

Найважливішою властивістю речовин, молекули яких мають асиметричний атом Карбону або асиметричні в цілому, є їх здатність обертати площину поляризованого променя світла. Моносахариди виявляють оптичну активність. Обертання площини поляризованого світла вправо позначають знаком (+), а вліво — знаком (–). *Однак слід пам'ятати, що напрям обертання визначається експериментально і зовсім не пов'язаний з конфігурацією, тобто належністю до *D*- або *L*-ряду.* Так, форма *D*-глюкози, яка зустрічається в природі, правообертаюча, а природна форма *D*-фруктози — лівообертаюча.



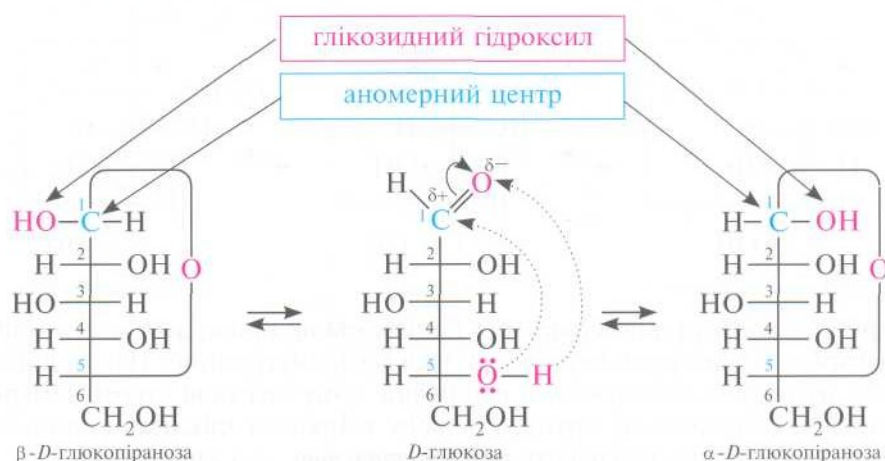
## 34.1.3. БУДОВА МОНОСАХАРИДІВ

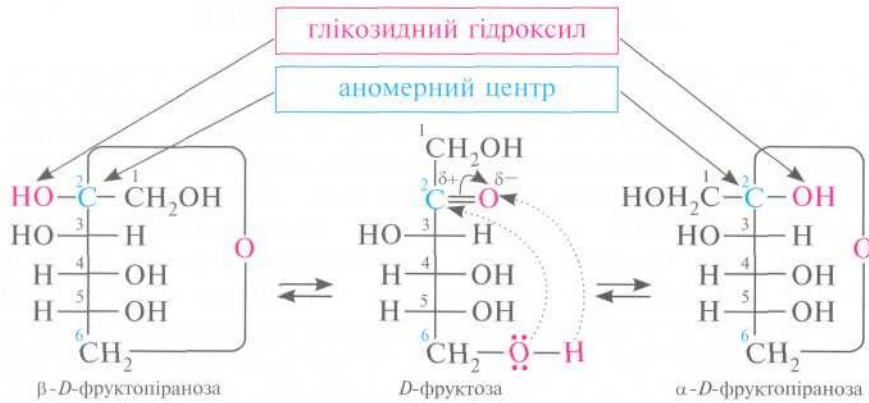
Тривалий час у науці панувала думка, що моносахариди — це сполуки з відкритим вуглецевим ланцюгом і містять у своєму складі альдегідну або кетонну групу та кілька спиртових гідроксилів. Однак при більш глибокому вивченні їх будови було встановлено, що деякі властивості моносахаридів не узгоджуються з цими твердженнями. Так, виявилось, що *моносахариди, будучи альдегідами, не дають деяких характерних реакцій на альдегідну групу*. Зокрема, вони не утворюють за звичайних умов гідросульфитні похідні, не дають забарвлення з фуксинсульфітною кислотою. При нагріванні моносахаридів зі спиртами в присутності сухого хлороводню в реакцію вступає лише одна гідроксильна група вуглеводу, хоча, виходячи з лінійної структури, за цих умов має утворитися сполука типу етеру по всіх гідроксильних групах. Не мало пояснення характерне для моносахаридів **явище мутаротації** (від лат. *muto* — змінюю, *rotatio* — обертання) — *зміна величини оптичного обертання свіжоприготованих розчинів*. На пояснення цих фактів російський хімік Олександр Андрійович Коллі (1870), а пізніше — німецький хімік Бернгард Христіан Толленс (1883) висловили припущення про циклічну будову моносахаридів.

Як відомо, альдегіди реагують зі спиртами з утворенням напівацеталей (див. с. 380).

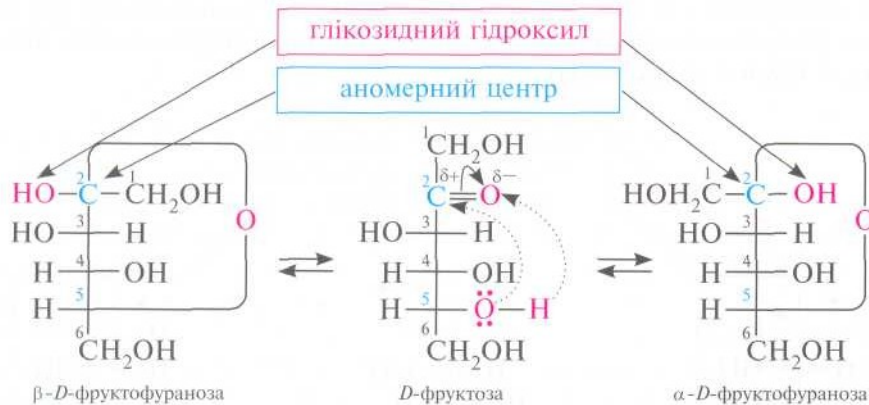
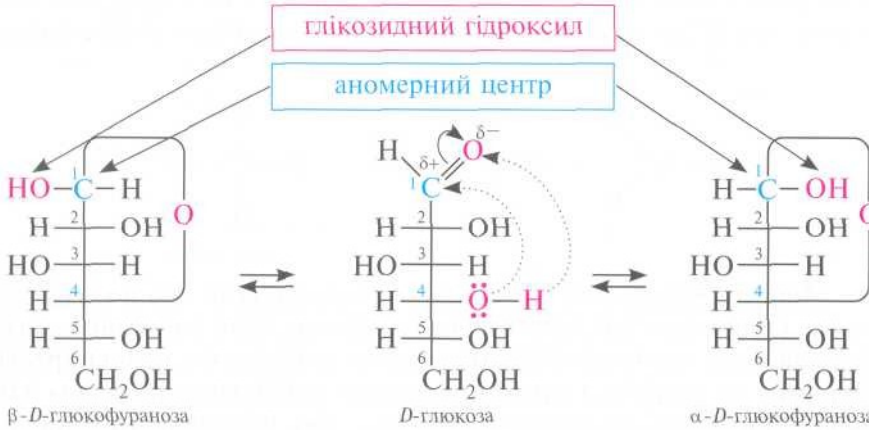


Моносахариди, будучи полігідроксиальдегідами або полігідроксикетонами, утворюють циклічні напівацетали внаслідок внутрішньомолекулярної взаємодії карбонільної і просторово зближеної з нею спиртової груп. Причому, за теорією напруження циклів, найбільш сприятлива взаємодія, якщо приводить до утворення п'яти- або шестичленних циклів. При взаємодії оксогрупи з гідроксильною групою при С-5 альдогексоз або при С-6 кетогексоз утворюється **піранозний** шестичленний цикл (від назви шестичленного гетероциклу **піран** + суфікс **-оза**).





При взаємодії оксогрупи з гідроксильною групою при С-4 альдогексоз або С-5 кетогексоз утворюється **фуранозний** п'ятичленний цикл (від назви п'ятичленного гетероциклу **фуран** + суфікс **-оза**).

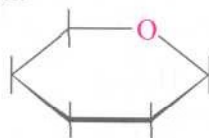


Внутрішньомолекулярне утворення напівацеталю приводить до того, що атом Карбону карбонільної групи перетворюється на асиметричний. Цей новий хіральний центр називають **аномерним**, а відповідні йому два нові стереоізомери —  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерами. Гідроксильну групу, утворену в процесі циклізації моносахариду при аномерному центрі, називають **напівацетальною**, або **глікозидною**.

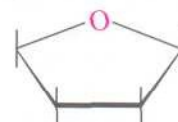
**Аномери — діастереомери, які відрізняються конфігурацією аномерного атома Карбону.**

В  $\alpha$ -аномері розташування напівацетального гідроксиду таке ж саме, як і гідроксиду «кінцевого» хірального центру (асиметричного атома Карбону, що визначає належність до  $D$ - або  $L$ -ряду). Тому в проєкційних формулах моносахаридів  $D$ -ряду глікозидний гідроксил у  $\alpha$ -аномеру розташований справа від вертикальної лінії вуглецевого ланцюга, а в  $\beta$ -аномері — зліва.

Наведені вище зображення циклічних форм моносахаридів називаються *формулами Коллі—Толленса*. Проте вони громіздкі і незручні. Циклічну будову моносахаридів зручніше зображувати за допомогою *перспективних формул Хеурса* (1929 р.). Було запропоновано зображувати циклічні форми моносахаридів у вигляді плоских багатокутників, розташованих перпендикулярно до площини рисунка. Хімічні зв'язки циклу, що знаходяться над площиною, зображують жирними лініями, а зв'язки, розташовані за площиною, — звичайними лініями. Атом Оксигену в циклі розташовується за площиною рисунка, причому в піранозному циклі — у правому верхньому куті, у фуранозному — угорі. Символи атомів Карбону в циклі зазвичай опускаються.



піранозний цикл

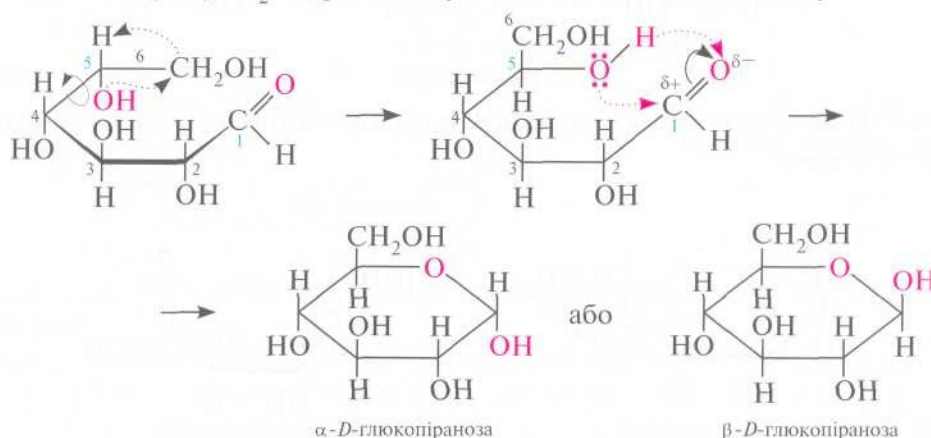


фуранозний цикл

Для переходу від проєкцій Фішера, а також формул Коллі—Толленса до перспективних формул Хеурса враховують таке:

1. Замісники, розміщені ліворуч від вуглецевого ланцюга, зображуються у формулі Хеурса над площиною циклу, а замісники, розташовані праворуч, — під площиною. У  $\alpha$ -аномері моносахаридів  $D$ -ряду напівацетальний гідроксил перебуває під площиною циклу (у *транс*-положенні відносно групи  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), а в  $\beta$ -аномері — над площиною.

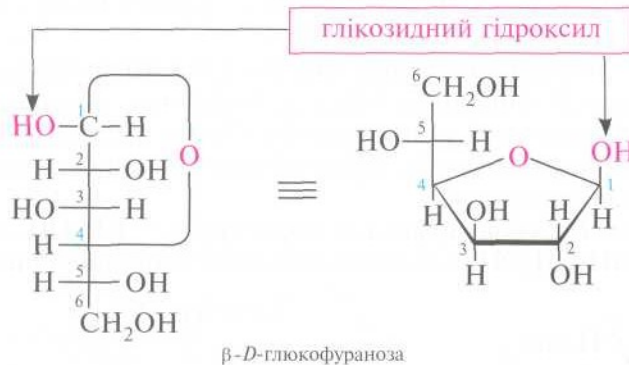
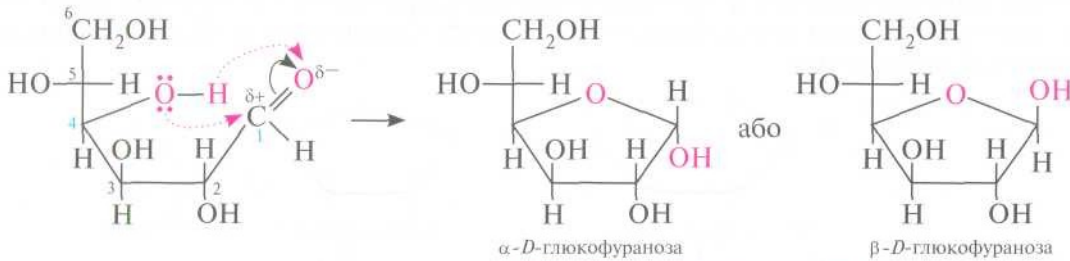
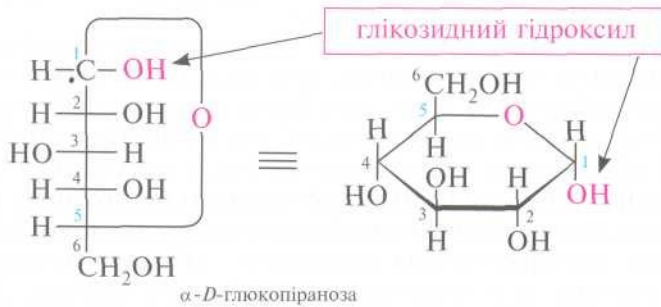
2. В альдогексоз  $D$ -ряду в піранозній формі група  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , а у фуранозній — фрагмент  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$  розташовуються над площиною циклу.



**Олександр Андрійович КОЛЛІ**  
(1840—1916)

Російський хімік-органік. Закінчив Московський університет. Уперше встановив (1869—1870) будову глюкози і здійснив синтез дисахаридів з моносахаридів. Вивчав процеси бродіння сахаридів.

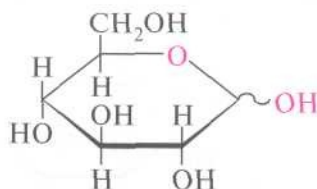
Слід звернути увагу на той факт, що в наведених перспективних формулах атом Гідрогену при п'ятому атомі Карбону піранозного циклу розташований під площиною, хоча в проекційній формулі Фішера знаходиться ліворуч від вуглецевого скелета. Це пояснюється тим, що для утворення кисневого містка необхідний поворот фрагмента молекули навколо валентної осі зв'язку C-4—C-5. Унаслідок такого повороту гідроксильна група при C-5 наближається до групи —СНО, і відбувається замикання циклу.



Аналогічно зображуються за допомогою формул Хеурса піранозні і фуранозні форми кетогексоз.

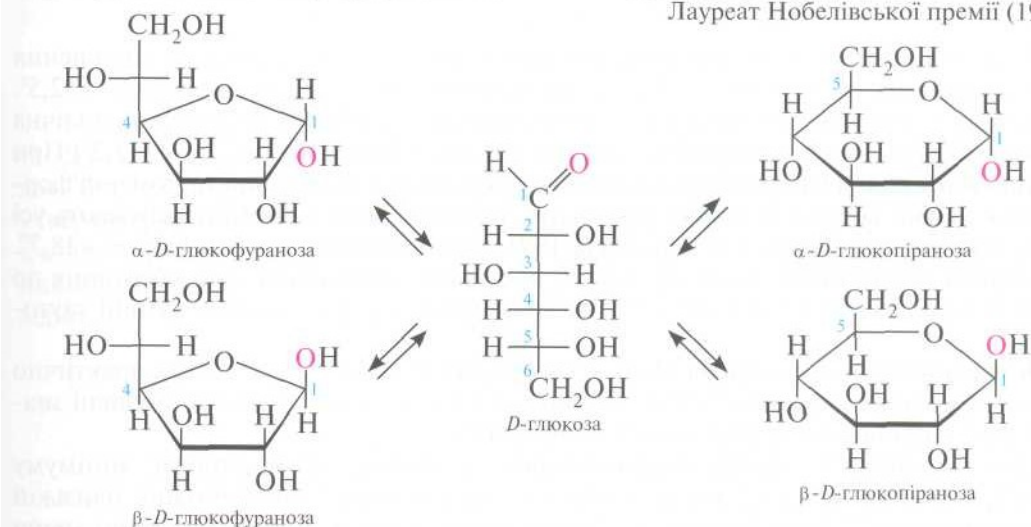


При зображенні рацемічної форми  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів у формулі Хеуорса символ атома Гідрогену при аномерному атомі Карбону опускають, а розташування гідроксильної групи позначають хвилястою лінією.



*D*-глюкопіраноза

**Таутомерія.** *Моносахариди — таутомерні речовини.* У кристалічному стані вони мають циклічну будову. Так, *D*-глюкоза, здобута дробною кристалізацією з етилового спирту або води, перебуває у формі  $\alpha$ -*D*-глюкопіранози. У водному розчині циклічна форма під дією розчинника перетворюється через відкриту оксоформу на інші циклічні форми — піранозні та фуранозні з  $\alpha$ - і  $\beta$ -конфігурацією аномерного центру. Таким чином, у водному розчині моносахариди існують у вигляді п'яти таутомерних форм — відкритої,  $\alpha$ - та  $\beta$ -піранозних і  $\alpha$ - та  $\beta$ -фуранозних.



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

Перехід однієї форми в іншу відбувається безперервно. Через певний час у розчині встановлюється рухома (динамічна) рівновага, за якої кількість усіх форм залишається сталою. У рівноважній суміші таутомерів альдогексоз переважають



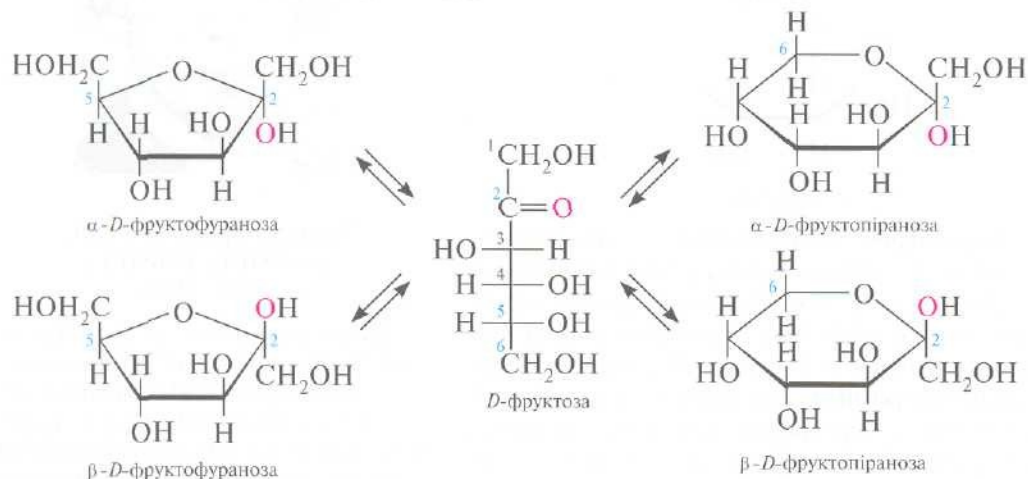
Уолтер Норман ХЕУОРС  
(ГЕВОРТ, ХЕВОРТ)  
(1883—1950)

Англійський хімік-органік. Основні дослідження присвячені хімії вуглеводів. Запропонував (1915) новий спосіб одержання метилових етерів цукрів. Довів переважне існування піранозних форм моносахаридів. Удосконаливав номенклатуру цукрів. Запропонував перспективні формули вуглеводів (формули Хеуорса). Вивчав будову вітаміну С і здійснив його перший хімічний синтез (1933).

Лауреат Нобелівської премії (1937).

піранозні форми. Рівноважна система *D*-глюкози складається з  $\beta$ -*D*-глюкопіранози (~ 64%) і  $\alpha$ -*D*-глюкопіранози (~ 36%). Відкрита форма присутня в малих кількостях (~ 0,024%), однак цього достатньо для перебігу хімічних реакцій за участі карбонільної групи.

Аналогічні таутомерні перетворення відбуваються у водних розчинах кетоз. Схеми *цикло-оксо-таутомерії D*-фруктози:



У рівноважній системі таутомерів *D*-фруктози переважають фуранозні форми. Здатність моносахаридів до *цикло-оксо-таутомерії* пояснює виявлене задовго до встановлення їх будови явище мутаротації.

**Мутаротація** — спонтанна зміна величини оптичного обертання свіжоприготованих розчинів оптично активних сполук.

У свіжоприготованому водному розчині глюкози спостерігається зменшення кута оптичного обертання з  $+112,2^\circ$  до встановлення сталою значення  $+52,5^\circ$ . Хімічною основою цього процесу є *цикло-оксо-таутомерія*. Як відомо, кристалічна глюкоза — це  $\alpha$ -*D*-глюкопіраноза, що має питоме обертання  $[\alpha]_D^{20} = +112,2^\circ$ . При розчиненні у воді ця форма через альдегідну перетворюється в інші таутомерні форми, між якими досягається стан рівноваги. У рівноважній системі перебувають усі п'ять таутомерних форм, але переважає  $\beta$ -*D*-глюкопіраноза, що має  $[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$ . Зовнішнім виявленням цього процесу є поступове зменшення кута обертання до встановлення сталої величини  $+52,5^\circ$ , характерної для рівноважної суміші таутомерів.

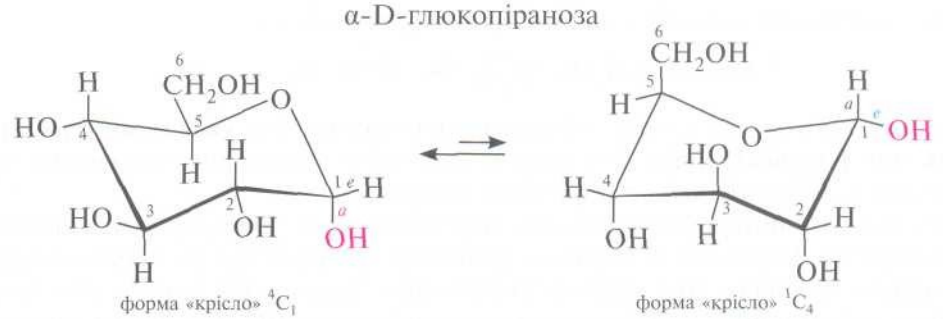
**Конформації моносахаридів.** Фуранозні форми моносахаридів мають практично плоску просторову будову, а отже, замісники в п'ятичленному циклі змушені знаходитися в нестабільній заслоненій конформації.

Для піранозних циклів найвигіднішою формою, що відповідає мінімуму енергії, є форма «крісло», в якій замісники знаходяться в конформації, близькій до загальмованої. Тому фуранозні форми моносахаридів термодинамічно менш вигідні, ніж піранозні.

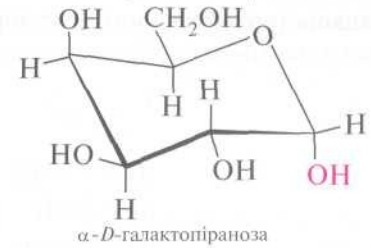
Слід зазначити, що з двох можливих типів конформації «крісло» піранозних форм  ${}^1C_4$  і  ${}^4C_1$  більш стійкою є та, в якій максимальна кількість об'ємних за-

<sup>1</sup> Цифри в верхніх і нижніх індексах указують на номери атомів Карбону, які знаходяться в верхніх і нижніх положеннях конформації «крісло».

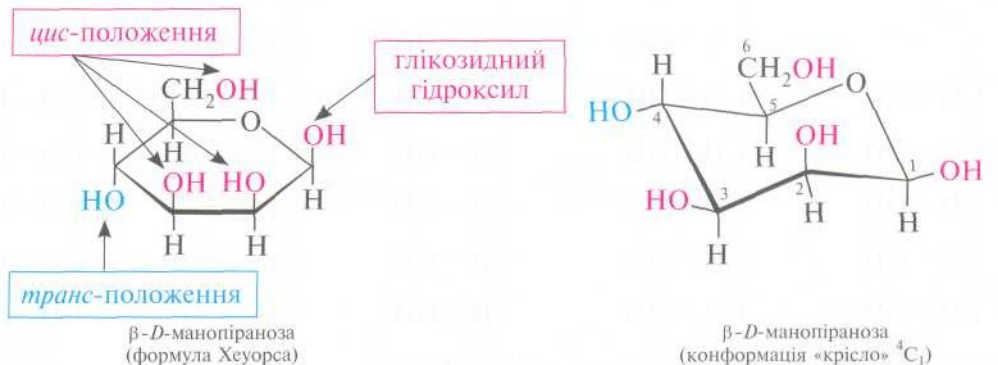
місників (група —ОН і особливо —CH<sub>2</sub>OH) перебуває в екваторіальних положеннях.



Для більшості альдогексоз D-ряду більш вигідне «крісло» <sup>4</sup>C<sub>1</sub>.

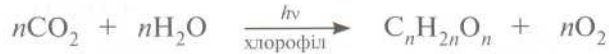


Для переходу від формули Хеурса піранозного циклу до конформації «крісло» <sup>4</sup>C<sub>1</sub> зображують фігуру крісла з атомом Оксигену, в якій атом С-4 перебуває у верхньому, а атом С-1 — у нижньому положеннях. Глікозидний гідроксил в  $\alpha$ -аномері розташовують аксіально і в  $\beta$ -аномері — екваторіально. Решту замісників переносять з урахуванням їх *цис*- або *транс*-положення у формулі Хеурса відносно глікозидного гідроксилу:



## 34.1.4. СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

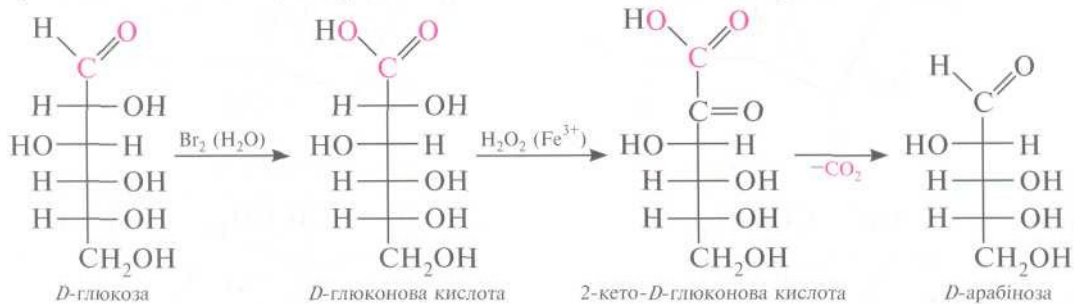
Вуглеводи дуже поширені в природі. Вони утворюються в зелених частинах рослин з карбон(IV) оксиду і води в процесі фотосинтезу.



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

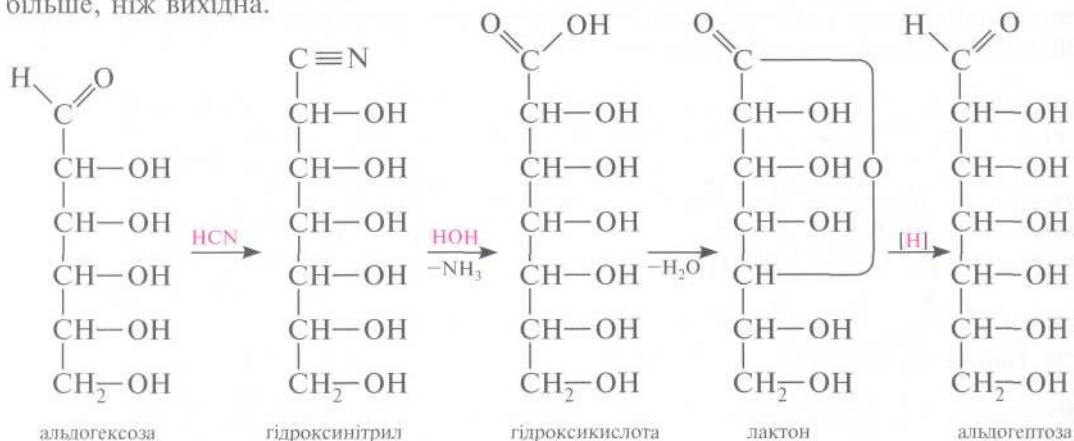
Синтетичні методи застосовують переважно для добування малодоступних моносахаридів. У більшості випадків ці методи ґрунтуються на перетворенні моносахаридів, які легко виділяються з природних джерел (*D*-глюкоза, *D*-галактоза, *D*-маноза тощо) в інші моносахариди шляхом скорочення або подовження вуглецевого ланцюга.

**Деградація (розщеплення) за Рурффом.** Це один із класичних методів скорочення вуглецевого ланцюга, побудований на окисненні моносахаридів:



Спочатку моносахарид окиснюють у м'яких умовах до альдонової кислоти. Далі продукт окиснюють гідроген пероксидом у присутності солей Феруму(III) до 2-кетоальдонової кислоти, яка внаслідок декарбоксілювання перетворюється на моносахарид, що містить на один атом Карбону менше, ніж вихідний.

**Ціангідринний синтез.** Суть методу полягає в приєднанні ціановодню по подвійному зв'язку карбонільної групи альдози з подальшим гідролізом гідроксинітрилу, що утворився, до гідроксикислоти. Через стадію лактонізації і відновлення гідроксикислота перетворюється в альдозу, що містить на один атом Карбону більше, ніж вихідна.





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

### 34.1.5. ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Моносахариди — тверді гігроскопічні речовини, легкорозчинні у воді, важкорозчинні в етанолі і практично нерозчинні в діетиловому етері, у бензені, діоксані. Значна частина моносахаридів — це кристалічні речовини. Водні розчини моносахаридів переважно солодкі на смак і мають нейтральну реакцію. У розчинах молекули моносахаридів сильно сольватовані, що приводить до утворення в'язких «сиропів», з яких процес кристалізації значною мірою уповільнюється.

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

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

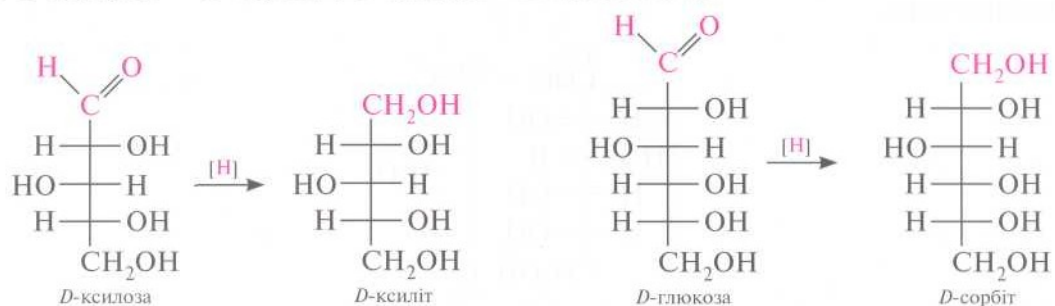
### 34.1.6. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

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

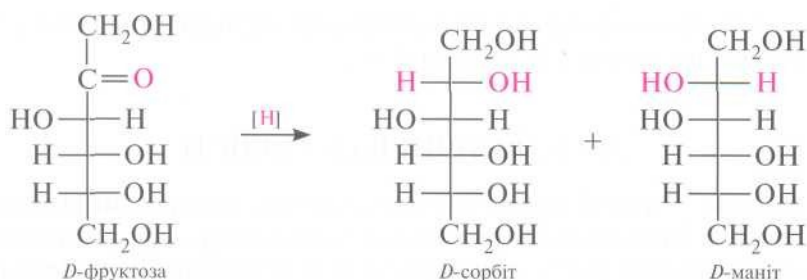
Хімічні перетворення в ряду моносахаридів можна умовно поділити на дві групи: реакції за участі відкритих форм моносахаридів і реакції за участі циклічних форм.

#### РЕАКЦІЇ ЗА УЧАСТІ ВІДКРИТИХ ФОРМ

**Відновлення.** При відновленні моносахаридів воднем у присутності каталізатора (Ni, Pd), натрій борогідридом або натрій амальгамою в розведеній сульфатній кислоті утворюються багатоатомні спирти. З *D*-ксилози добувають спирт *D*-ксиліт, з *D*-глюкози — *D*-сорбіт, з *D*-манози — *D*-маніт і т. д.

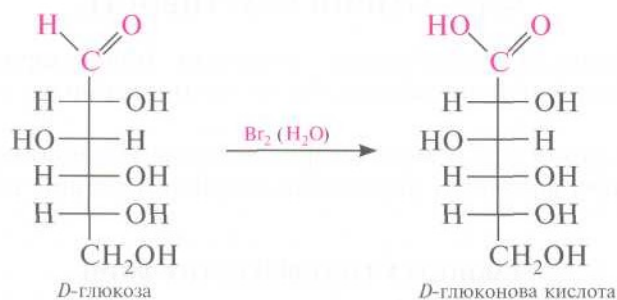


*D*-Ксиліт і *D*-сорбіт — кристалічні речовини, солодкі на смак, використовуються при цукровому діабеті як замітники цукру. *D*-Сорбіт — проміжний продукт у промисловому синтезі аскорбінової кислоти з *D*-глюкози. При відновленні *D*-фруктози утворюється еквімолекулярна суміш *D*-сорбіту та *D*-маніту, що пов'язано з перетворенням карбонільної групи при С-2 в асиметричний центр.

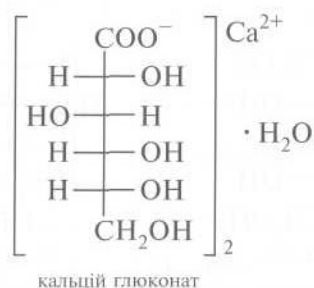


**Окиснення.** Моносахариди легко окиснюються, але залежно від природи окисника та умов окиснення утворюються різні продукти. У кислому та нейтральному середовищах окиснення проходить без руйнування вуглецевого ланцюга молекули, у лужному середовищі переважно супроводжується розщепленням вуглецевого скелета.

**Окиснення в кислому та нейтральному середовищах.** При використанні слабких окисників (бромної води або розведеної нітратної кислоти) альдози окиснюються з утворенням одноосновних поліоксикислот, які отримали загальну назву «альдонові кислоти». *D*-Глюкоза за цих умов дає *D*-глюконову кислоту, *D*-галактоза — *D*-галактонову кислоту і т. д.



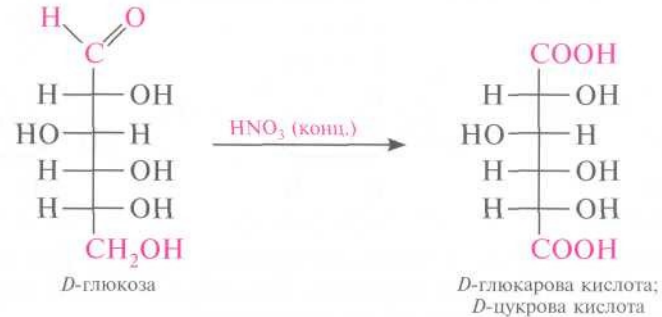
Кальцієва сіль *D*-глюконової кислоти — кальцій глюконат — використовується в медицині при алергійних захворюваннях, шлункових, кишкових, легневих, маткових і носових кровотечах, різних захворюваннях шкіри, токсичних ураженнях печінки тощо.



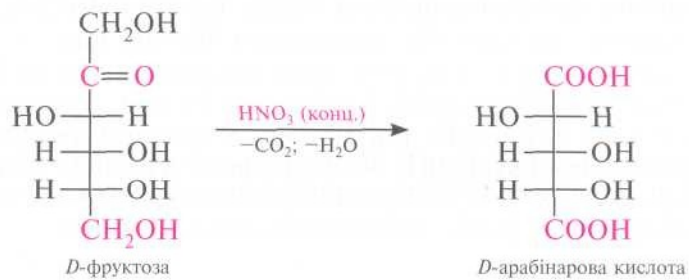
Кетози бромною водою не окиснюються.

Сильні окисники (концентрована  $\text{HNO}_3$ ) окиснюють у молекулі альдоз альдегідну і первинну спиртову групи з утворенням дикарбонових оксикислот, які отримали загальну назву «альдарові», або «цукрові кислоти». Так, *D*-глюкоза окис-

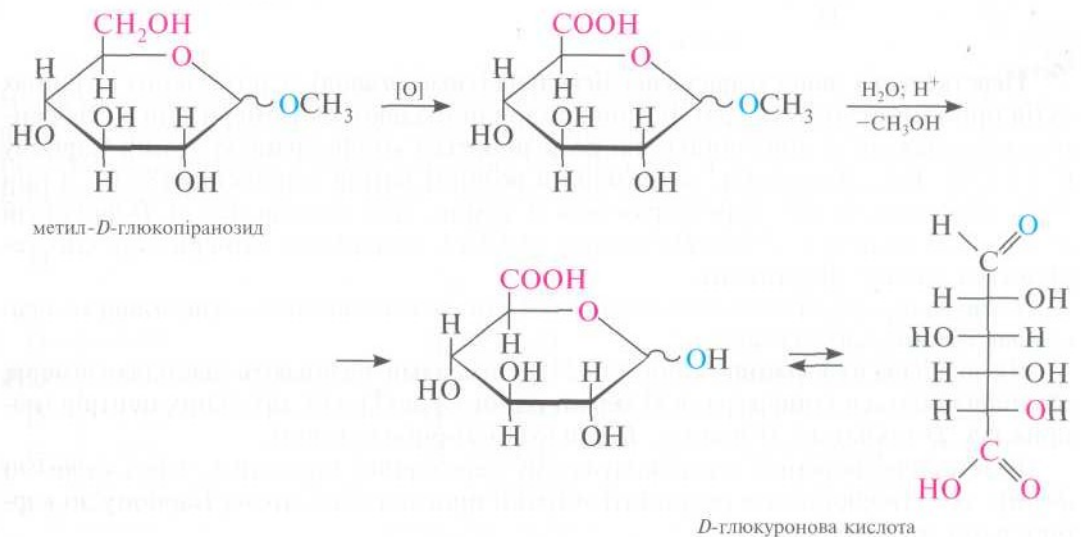
нюються до *D*-глюкозної кислоти, *D*-маноза — до *D*-манарової, *D*-галактоза — до *D*-галактарової (слизової) кислоти:



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



При селективному окисненні в молекулі альдози первинної спиртової групи без участі дуже схильної до окиснення альдегідної групи утворюються *уронової кислоти*. Окисненню в таких випадках піддають моносахариди з захищеною альдегідною групою, наприклад глікозиди:



Уронові кислоти дуже поширені в природі. Вони входять до складу багатьох полісахаридів. Поряд з *D*-глюкуроною кислотою широко представлені *D*-галактуронова, *D*-мануронова і *L*-ідуронова кислоти.



*D*-Галактуронова кислота — компонент пектину фруктів, *D*-мануронова кислота міститься в різних морських водоростях, *D*-глюкуронова і *L*-ідуронова кислоти входять до складу гепарину та інших полісахаридів.

Уронові кислоти беруть участь у процесі виведення з організму токсичних речовин.

**Окиснення в лужному середовищі.** Подібно до альдегідів, моносахариди окиснюються амоніачним розчином аргентум оксиду (реактив Толленса) і купрум(II) гідроксидом у лужному розчині або з реактивом Фелінга (див. с. 388). У реакції вступають як альдози, так і кетози, тому що в лужному середовищі кетози ізомеруються в альдози (див. *епімеризація*). З реактивом Толленса здійснюється реакція «срібного дзеркала». З купрум(II) гідроксидом у лужному розчині і реактивом Фелінга утворюються осад купрум(I) оксид цегляно-червоного кольору. Моносахариди при окисненні в лужному середовищі розщеплюються до утворення суміші продуктів окиснення. Ці реакції є якісними на альдози і кетози.

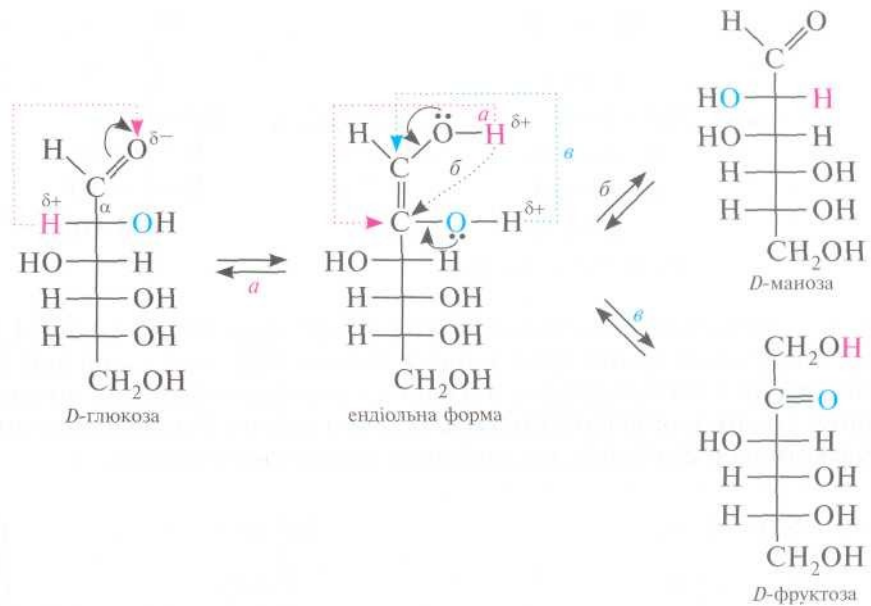


**Перетворення моносахаридів під дією лугів (*епімеризація*).** У розведених розчинах лугів при кімнатній температурі моносахариди піддаються ізомеризації з утворенням рівноважної суміші моноз, які розрізняються конфігурацією атомів Карбону С-1 і С-2. Так, *D*-глюкоза, витримана в розчині натрій гідроксиду ( $8 \cdot 10^{-3}$ ) при  $35^\circ\text{C}$  упродовж 4 діб, перетворюється в суміш, яка складається з *D*-фруктози (~ 28%), *D*-манози (~ 3%) і *D*-глюкози (~ 69%). Аналогічна ізомеризація спостерігається в кетоз (фруктози).

*Ізомерні перетворення моносахаридів під дією лугів називають епімеризацією і приводять до утворення епімерів.*

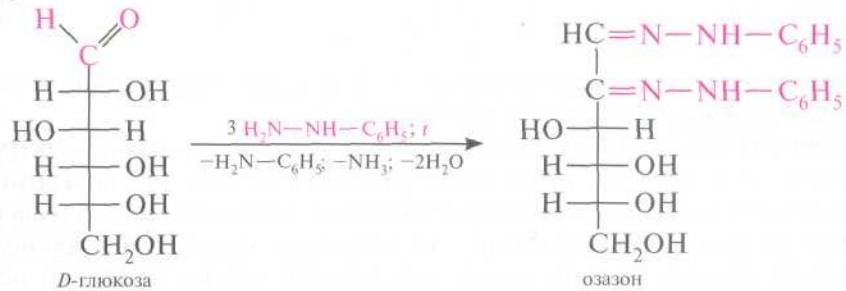
Як відзначалося раніше (див. с. 624), епімерами називають діастереоізомери, що відрізняються конфігурацією тільки одного з декількох хіральних центрів (наприклад, *D*-глюкоза і *D*-маноза, *D*-ксилоза і *D*-рибоза тощо).

Взаємоперетворення в слабколужному середовищі проходить через *ендіольну форму*, яка утворюється в результаті міграції протона від  $\alpha$ -атома Карбону до карбонільної групи.

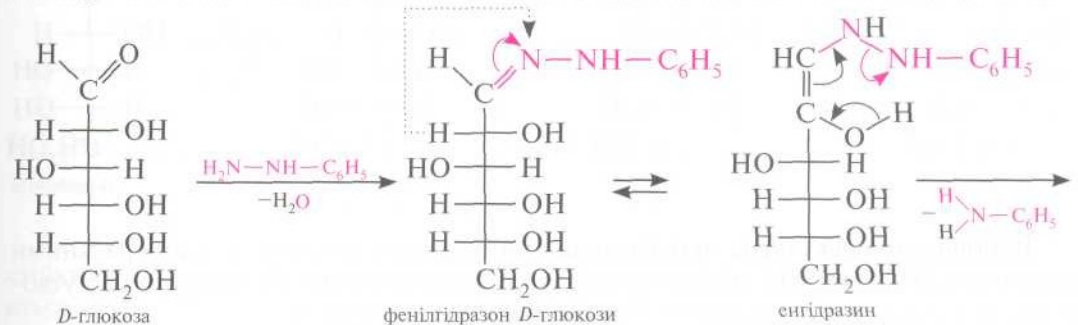


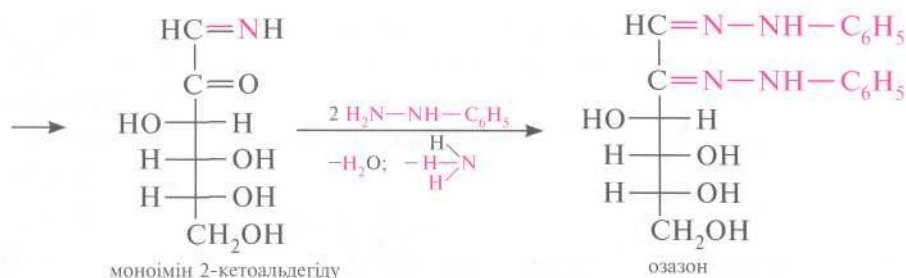
При зворотному перетворенні ендіольної форми в карбонільну утворюється суміш трьох моносахаридів.

**Утворення озонів.** При нагріванні моносахаридів з фенолгідазином у мольному співвідношенні 1:3 утворюються *біс*-фенолгідазони, які отримали назву «озони».

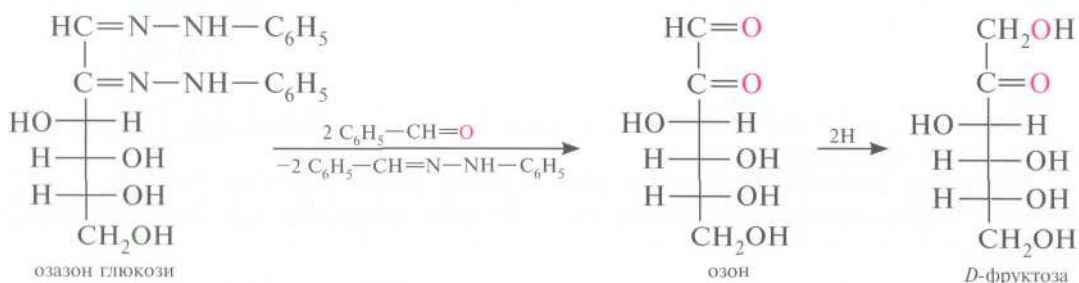


**Механізм реакції.** Утворення озонів проходить у кілька стадій. Спочатку молекула моносахариду реагує з однією молекулою фенолгідазину, утворюючи фенолгідазон, який унаслідок внутрішньомолекулярної окисно-відновної реакції піддається перегрупуванню в моноімін 1,2-дикарбонільної сполуки. Потім моноімін при взаємодії з двома молекулами фенолгідазину перетворюється в озон.



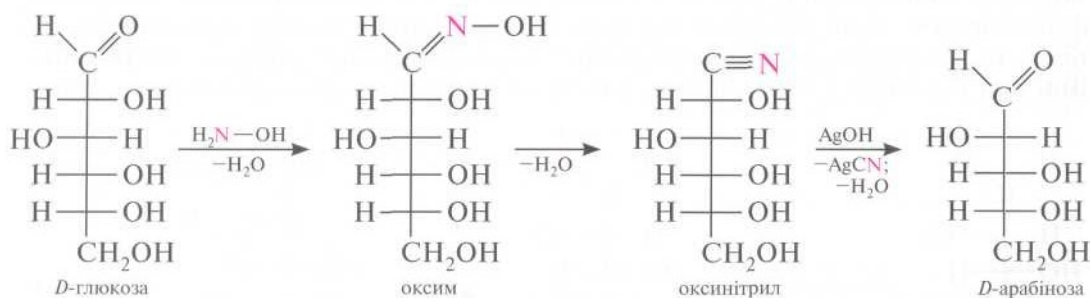


Оزازони — кристалічні речовини жовтого кольору, нерозчинні у воді. *D*-Глюкоза, *D*-маноза і *D*-фруктоза дають один і той ж оزازон. Під дією хлоридної кислоти або при нагріванні з бензальдегідом оزازони легко відщеплюють дві молекули фенілгідазину, утворюючи відповідні *озони* (кетואльдегіди). При відновленні озонів натрій амальгамою в слабкокислих розчинах утворюються кетози.

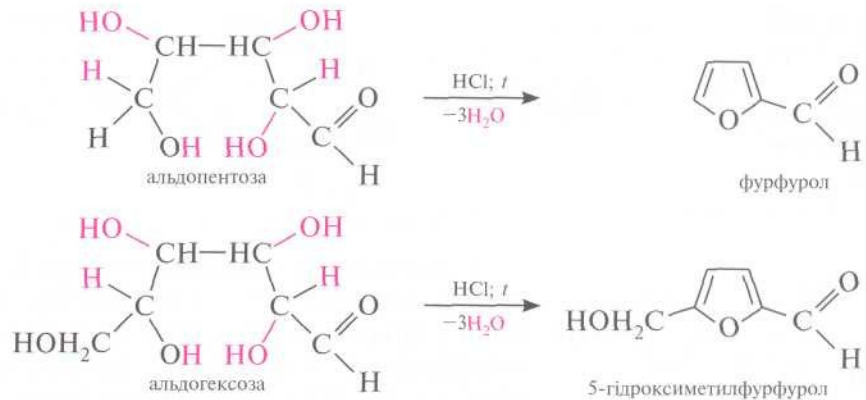


Таким чином, реакція моносахаридів з фенілгідазином дозволяє здійснити перехід від альдоз через оزازони та озони до кетоз.

**Взаємодія з гідроксиламіном.** Альдози легко вступають у реакцію з гідроксиламіном, утворюючи *оксими*. У присутності водовіднімаючих засобів оксими можуть бути перетворені у відповідні оксинітрили, що під дією іонів Аргентуму відщеплюють HCN і утворюють оксиальдегіди, які містять на один атом Карбону менше, ніж у вихідній альдозі. За допомогою цих реакцій можна здійснити *перехід від вищих альдоз до нижчих*.



**Внутрішньомолекулярна дегідратація.** Пентози при нагріванні з мінеральними кислотами (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) піддаються внутрішньомолекулярній дегідратації з утворенням фурфуролу, а гексози — 5-гідроксиметилфурфуролу:



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

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

#### РЕАКЦІЇ ЗА УЧАСТІ ЦИКЛІЧНИХ ФОРМ

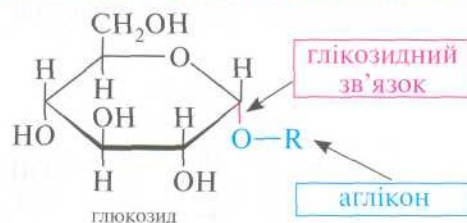
**Утворення глікозидів.** Моносахариди, будучи циклічними напівцеталіями, реагують у присутності кислотного каталізатора зі спиртами та фенолами. Реакція перебігає за участі напівцетальної гідроксильної групи і приводить до утворення *циклічних ацеталів*, які отримали назву «*глікозиди*». Незалежно від вихідної форми моносахариду в процесі реакції утворюється суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -глікозидів.



Назви глікозидів утворюють від назв моносахаридів, замінюючи суфікс *-оза* на *-озид* (фруктозид, галактозид, рибозид, глюкозид тощо). Залежно від розміру циклу (піранозний, фуранозний) глікозиди поділяють на *піранозиди* та *фуранозиди*.  $\alpha$ - і  $\beta$ -Аномерам моносахаридів відповідають  $\alpha$ - та  $\beta$ -глікозиди.

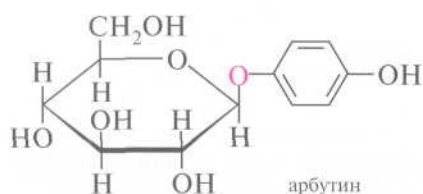
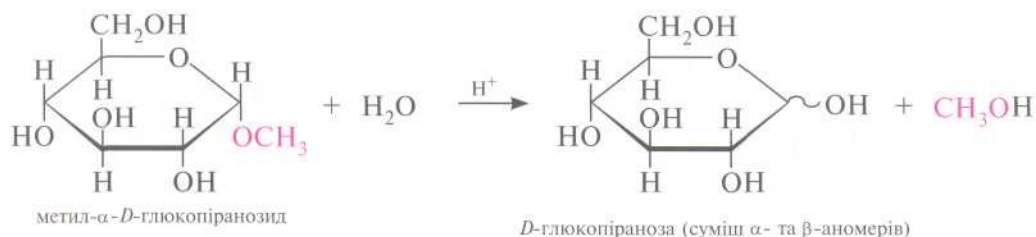
*Невуглеводну частину молекули глікозиду називають агліконом.*

*Хімічний зв'язок між аномерним атомом Карбону моносахариду та агліконом у глікозиді називається глікозидним.*



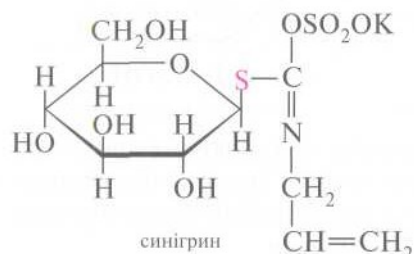
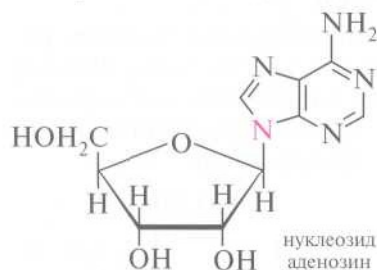
У зв'язку з тим що в молекулах глікозидів відсутній вільний напівцетальний гідроксил, вони, на відміну від моносахаридів, не здатні до таутомерії у водних розчинах, не мутарують і не виявляють відновних властивостей.

Глікозиди як ацеталі легко гідролізуються в кислому середовищі, але виявляють стійкість до гідролізу в слабколужному середовищі. У процесі гідролізу утворюється суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів відповідного моносахариду.



тому такі глікозиди називають **O-глікозидами**. Приклад O-глікозидів — глікозид арбутин, який міститься в листках мучниці.

Крім O-глікозидів відомі, **N-глікозиди** та **S-глікозиди**.



Глікозиди дуже поширені в природі. У переважній більшості вони є  $\beta$ -глікозидами. Як аглікони у природних глікозидах часто виступають гідроксилвмісні сполуки — феноли, стероїди (див. гл. 22, 37) і самі моносахариди. Зв'язок аглікону з аномерним атомом Карбону в цих сполуках здійснюється через атом Оксигену,

У N-глікозидах аглікони — це залишки аліфатичних, ароматичних, гетероциклічних амінів та інші NH-вмісні органічні сполуки. Зв'язок аглікону з моносахаридом у N-глікозидах здійснюється через атом Нітрогену. До N-глікозидів належать продукти розщеплення нуклеїнових кислот і нуклеопротеїдів (нуклеотиди, нуклеозиди), які відіграють важливу роль в обміні речовин, АТФ (див. гл. 36), а також деякі антибіотики тощо.

Приклад S-глікозидів — глікозид синігрин, що міститься в насінні сарептської гірчиці.

У S-глікозидах аглікони — це тіоли, а зв'язок аглікону з моносахаридом здійснюється через атом Сульфуру.

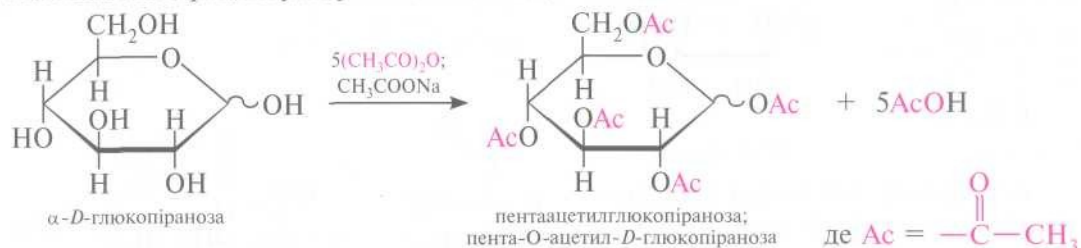
**Алкілювання.** При взаємодії моносахаридів з галогеналканами або диметилсульфатом  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  у реакцію вступають усі гідроксильні

групи, включаючи напівацетальний гідроксил. У результаті реакції утворюються глікозиди, алкільовані по всіх гідроксильних групах. Такі сполуки в кислому середовищі гідролізуються тільки по глікозидному зв'язку. Етери, що утворилися по решті гідроксильних груп, гідролізу не піддаються.



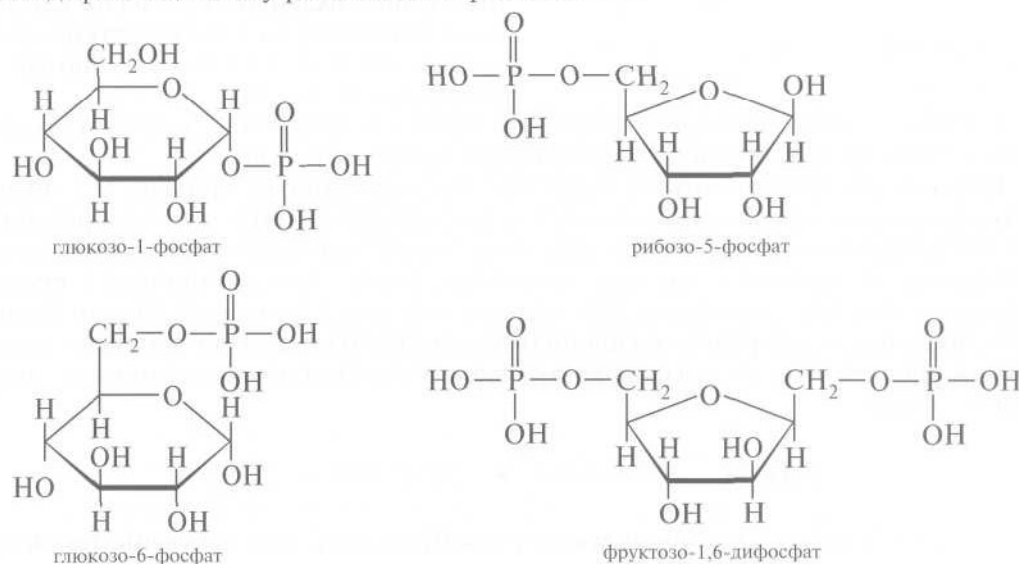


**Ацилювання.** При взаємодії моносахаридів з ангідридами карбонових кислот легко утворюються естери за участі всіх гідроксильних груп. При дії на глюкозу оцтовим ангідридом утворюється пентаацетилглюкоза.

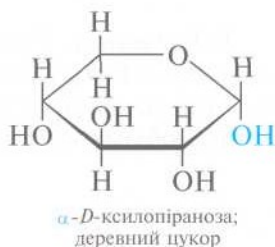
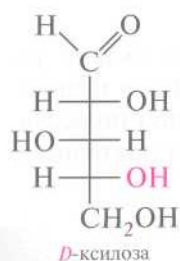


У кислому і лужному середовищах естери моносахаридів гідролізуються.

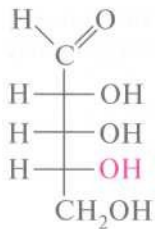
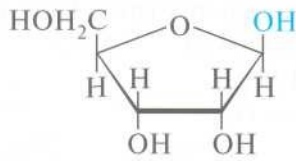
Серед естерів моносахаридів важливе значення мають естери фосфатної кислоти. Вони містяться в усіх рослинних і тваринних організмах і відіграють велику роль в обміні речовин. Фосфати рибози і дезоксирибози входять до складу нуклеїнових кислот (див. гл. 36), фосфати *D*-глюкози і *D*-фруктози беруть участь в обміні вуглеводів, фосфатні естери моносахаридів — у синтезі пуринових і піримідинових нуклеотидів. Фотосинтез, бродіння та інші біологічні процеси також здійснюються за участі фосфатів моносахаридів. Нижче наведені деякі фосфати моносахаридів, які відіграють важливу роль в обміні речовин.



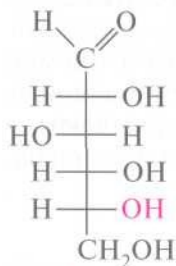
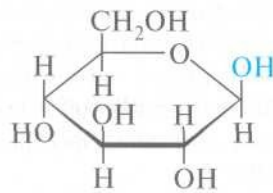
### 34.1.7. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ МОНОСАХАРИДІВ. ВИКОРИСТАННЯ



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

*D*-рибоза $\beta$ -*D*-рибофураноза

***L*-Арабіноза.** Міститься у вільному стані в деревині хвойних порід дерев. Входить до складу рослинних глікозидів, полісахаридів рослин — арабанів.

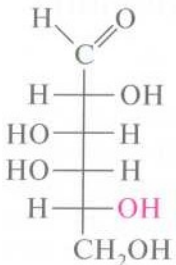
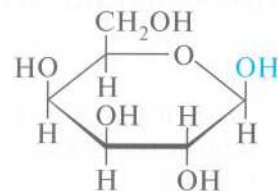
*D*-глюкоза $\beta$ -*D*-глюкопіраноза

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

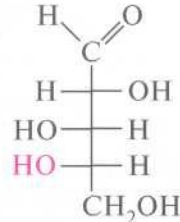
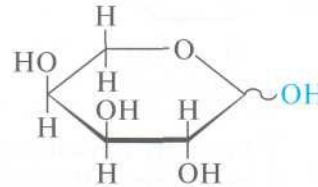
Глюкозу використовують як сировину для виробництва вітаміну С і лікарського препарату «Кальцій глюконат»; у медицині застосовують у вигляді розчинів для внутрішньовенного введення при гіпоглікемії, інфекційних захворюваннях, захворюваннях печінки і так далі; компонент різних кровозамінників і протишокових рідин. Під дією ферментів глюкоза піддається бродінню. Відомо багато видів бродіння — спиртове, молочнокисле, маслянокисле, лимоннокисле тощо. Найважливіше з них спиртове бродіння, яке відбувається під дією ферменту дріжджів — зимази.



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

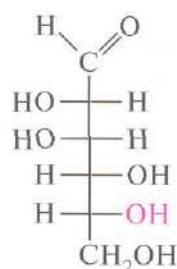
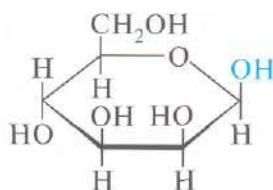
*D*-галактоза $\beta$ -*D*-галактопіраноза

***D*-Рибоза.** У  $\beta$ -фуранозній формі *D*-рибоза входить до складу РНК, деяких коферментів, глікозидів і антибіотиків.

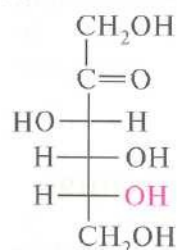
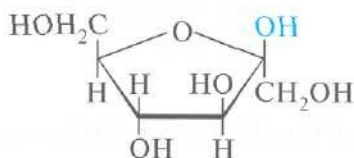
*L*-арабіноза*L*-арабінопіраноза

***D*-Глюкоза** (виноградний цукор, декстроза). Широко розповсюджена в природі: у вільному стані міститься в рослинах, меді, крові; входить до складу багатьох дисахаридів (лактоза, сахароза тощо); полісахаридів (крохмаль, клітковина, глікоген і т. ін.).  $\alpha$ -Аномер кристалізується з води (т. пл.  $146^\circ\text{C}$ );  $\beta$ -аномер — з піридину (т. пл.  $148\text{—}150^\circ\text{C}$ ).

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

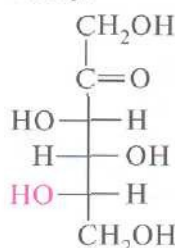
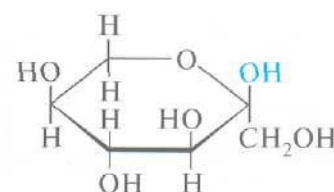
*D*-маноза $\beta$ -*D*-манопіраноза

***L*-Сорбоза.** Добувають при мікробіологічному окисненні *D*-сорбіту. Цей процес — важлива проміжна стадія в синтезі вітаміну С.

*D*-фруктоза $\beta$ -*D*-фруктофураноза

Фосфати *D*-фруктози — проміжні продукти енергетичного обміну вуглеводів у живих організмах. Фруктоза солодша від глюкози і сахарози. Кристалічна фруктоза — це фруктопіраноза (т. пл.  $\beta$ -аномеру  $104^\circ\text{C}$ ). До складу оліго- та полісахаридів зазвичай входить у фуранозній формі.

Добувають фруктозу гідролізом інуліну, що міститься в бульбах жоржини, коренях цикорію.

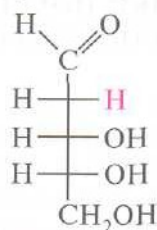
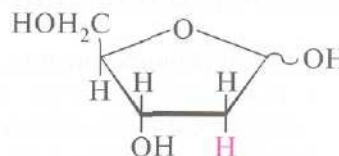
*L*-сорбоза $\alpha$ -*L*-сорбопіраноза

***D*-Фруктоза** (плодовий або фруктозний цукор, левулоза). У вільному стані міститься у фруктах, меду; входить до складу ряду олігосахаридів (сахароза, рафіноза) і полісахаридів (інулін).

#### 34.1.8. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ ДЕЗОКСИ- І АМІНОЦУКРІВ. ВИКОРИСТАННЯ

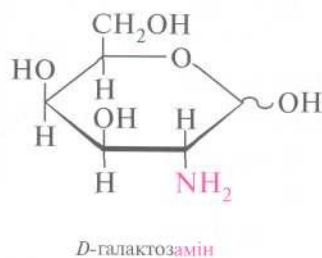
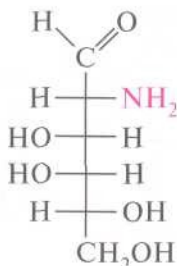
**Дезоксицукрами** називають моносахариди, в молекулах яких одна або кілька гідроксильних груп заміщені на атом Гідрогену.

**2-Дезокси-*D*-рибоза.** Структурний фрагмент дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК). Добувають гідролізом ДНК або синтетично з *D*-глюкози.

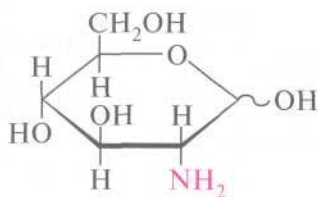
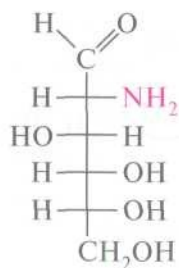
2-дезокси-*D*-рибоза2-дезокси-*D*-рибофураноза

**Аміноцукри** — моносахариди, у молекулах яких одна або кілька гідроксильних груп заміщені аміногрупою.

**D-Галактозамін** (2-аміно-2-дезокси-D-галактоза, хондрозамін). Структурний фрагмент хондроїтинсульфатів і полісахаридів деяких бактерій.



D-галактозамін

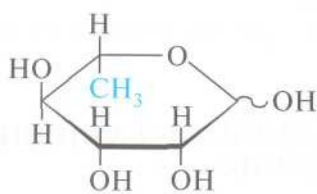
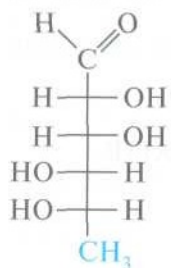


D-глюкозамін

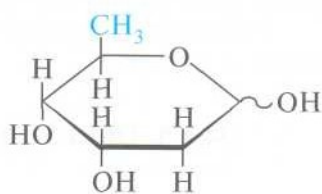
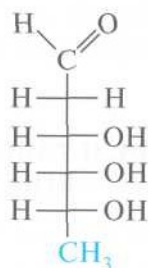
**D-Глюкозамін** (2-аміно-2-дезокси-D-глюкоза, хітозамін). Структурний компонент глікопротеїдів і полісахаридів. Його N-метилпохідна — структурна частина антибіотика стрептоміцину (див. с. 497), а N-ацетилпохідна — хітину. Добувають D-глюкозамін гідролізом хітину.

### 34.1.9. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ МЕТИЛПЕНТОЗ. ВИКОРИСТАННЯ

У молекулах природних серцевих глікозидів, багато з яких використовуються в медицині для лікування серцевої недостатності, містяться *залишки пентоз, в яких атом Гідрогену при С-5 заміщений метильною групою*. Такі моносахариди називають *метилпентозами*. До них належать *L-рамноза* (6-дезокси-*L*-маноза), *D-дигітоксоза* (2,6-дидезокси-*D*-альтроза) тощо.

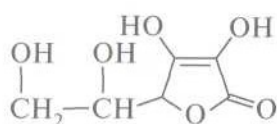


L-рамноза



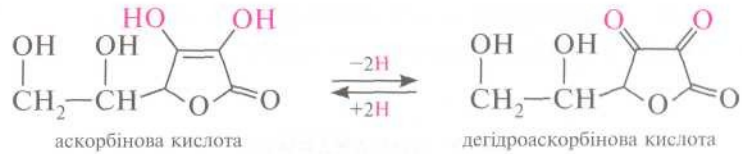
D-дигітоксоза

### 34.1.10. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ ПОХІДНИХ МОНОСАХАРИДІВ. ВИКОРИСТАННЯ



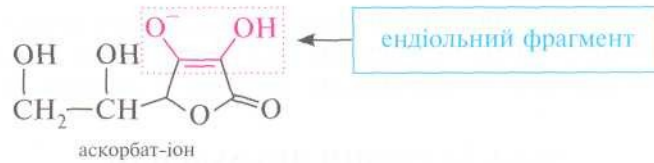
**Аскорбінова кислота** (вітамін С,  $\gamma$ -лактон 2,3-дегідро-*L*-гулонової кислоти). Водорозчинний вітамін, який міститься в багатьох овочах і фруктах. Нестача вітаміну С в їжі викликає захворювання на цингу, а також знижує опірність організму до інфекційних захворювань.

Аскорбінова кислота — сильний відновлюючий агент; при окисненні перетворюється в дегідроаскорбінову кислоту, яка, у свою чергу, здатна досить легко відновлюватися до аскорбінової кислоти.

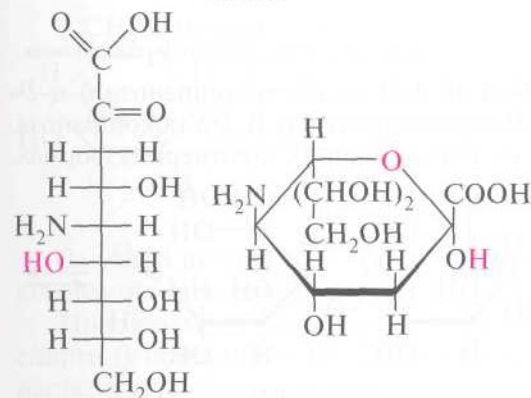
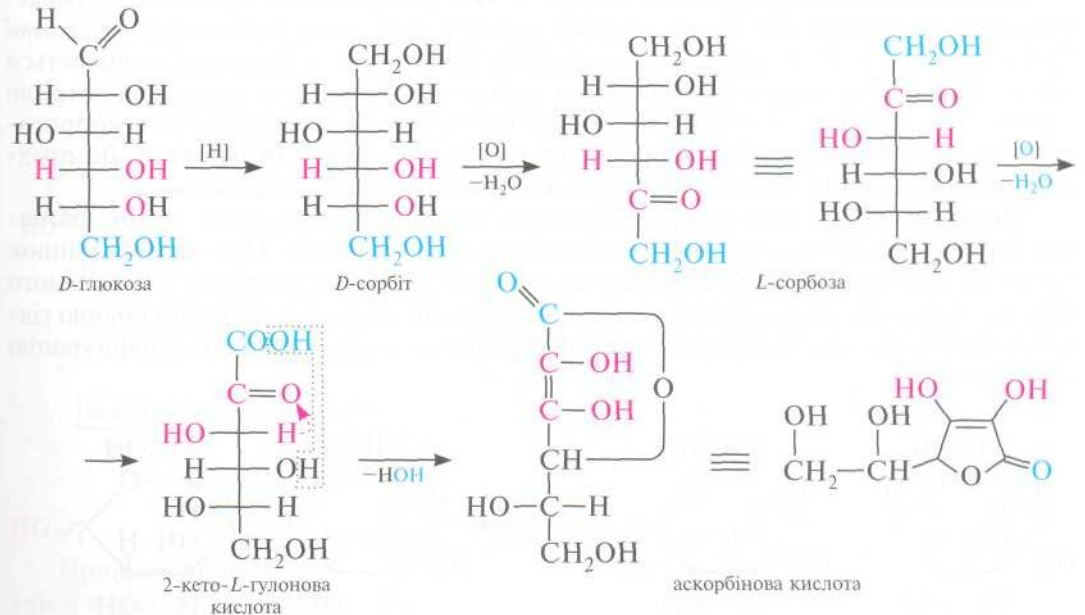


Роль вітаміну С в організмі пов'язана з його участю в окисно-відновних процесах, вуглеводному обміні, у регенерації тканин, синтезі стероїдів тощо.

Аскорбінова кислота має сильні кислотні властивості ( $pK_a = 4,2$ ), що пов'язано з дисоціацією однієї з гідроксильних груп ендіольного фрагмента:



У промисловості аскорбінову кислоту добувають з *D*-глюкози:



Потреба у вітаміні С для людини 50–70 мг на добу.

**Нейрамінова кислота** (3,5-дідезоксигулононова кислота). Похідна моносахариду кетонози — нонулози. У природі нейрамінова кислота найчастіше зустрічається у вигляді *N*- і *O*-ацильованих похідних, об'єднаних загальною назвою «сіалові кислоти» (ацильним фрагментом зазвичай є залишки оцтової або гліколевої кислот).

Сіалові кислоти — структурні компоненти глікопротеїдів (див. с. 704), специфічних речовин крові і тканин, гангліозидів мозку.

## 34.2. ДИСАХАРИДИ

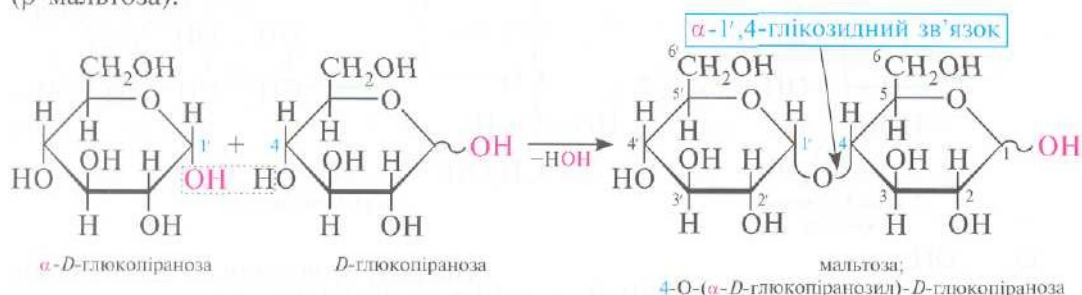
*Дисахаридами називають вуглеводи, молекули яких складаються з двох залишків моносахаридів однакової або різної природи, сполучених між собою глікозидним зв'язком.*

Будучи О-глікозидами, дисахариди легко гідролізуються в кислому середовищі з утворенням двох молекул моносахаридів. Залежно від способу утворення глікозидного зв'язку, дисахариди розділяють на дві групи — відновні і невідновні.

### 34.2.1. ВІДНОВНІ ДИСАХАРИДИ

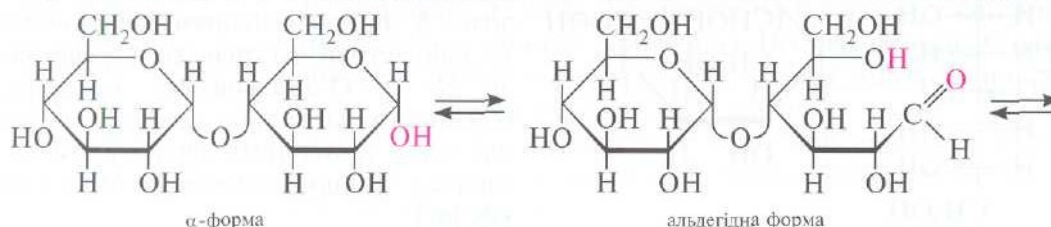
У відновних дисахаридах глікозидний зв'язок утворюється за рахунок напівацетальної (глікозидної) гідроксильної групи одного і будь-якої спиртової гідроксильної групи (частіше в С-4) іншого моносахариду. При цьому в молекулі залишається одна вільна напівацетальна гідроксильна група, унаслідок чого дисахарид зберігає здатність до цикло-оксо-таутомерії і, отже, має відновні властивості. У свіжоприготованих розчинах таких дисахаридів спостерігається явище мутаротації. До представників відновних дисахаридів належать: мальтоза, целобіоза, лактоза.

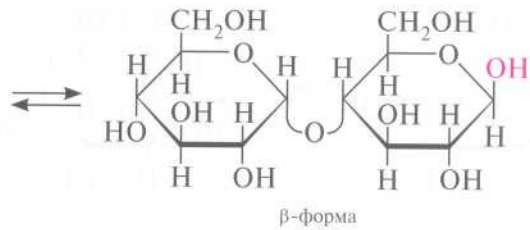
**Мальтоза** (солодовий цукор). Молекула мальтози складається з двох залишків *D*-глюкопіранози, сполучених 1,4-глікозидним зв'язком. При цьому залишок глюкози, аномерний атом Карбону якого бере участь в утворенні глікозидного зв'язку, знаходиться в  $\alpha$ -формі, а залишок глюкози з вільною напівацетальною гідроксильною групою може мати  $\alpha$ -конфігурацію ( $\alpha$ -мальтоза) або  $\beta$ -конфігурацію ( $\beta$ -мальтоза).



Таким чином,  $\alpha$ -мальтозу можна назвати як 4-*O*-( $\alpha$ -*D*-глюкопіранозил)- $\alpha$ -*D*-глюкопіраноза, а  $\beta$ -мальтозу — 4-*O*-( $\alpha$ -*D*-глюкопіранозил)- $\beta$ -*D*-глюкопіраноза.

У розчині мальтоза існує в альдегідній,  $\alpha$ - та  $\beta$ -циклічних таутомерних формах.

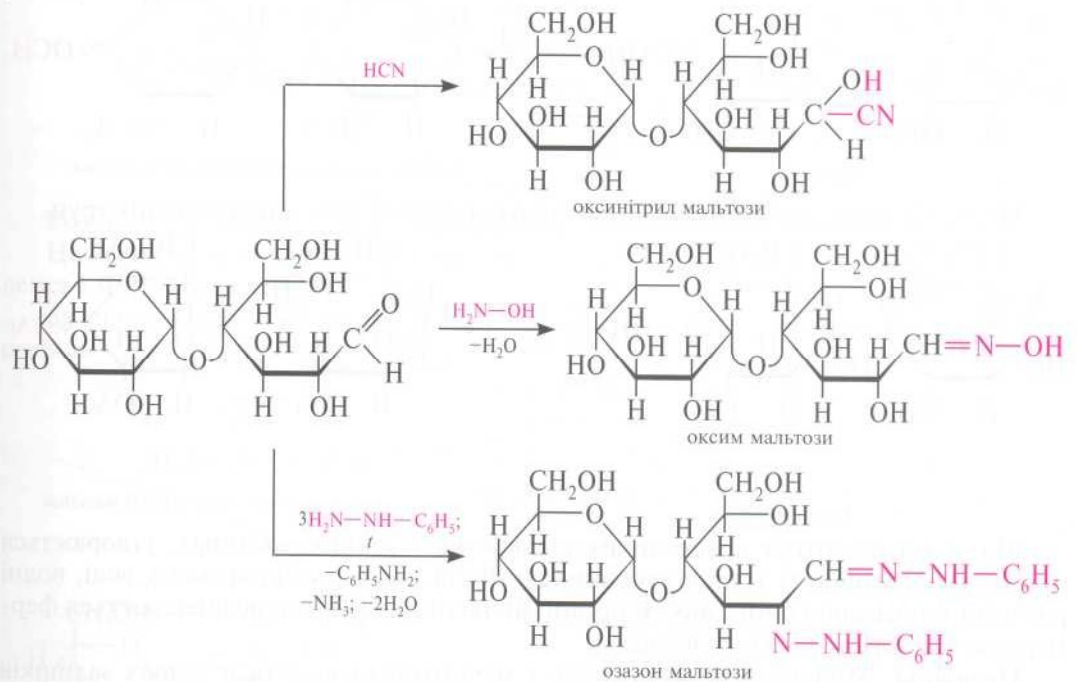




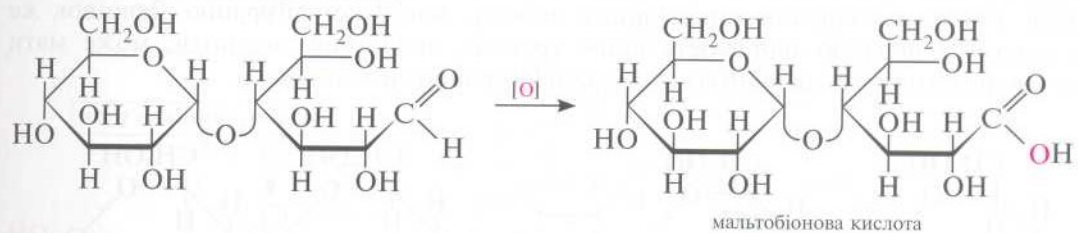
Розчини мальтози здатні до мутаротації.

Мальтоза є відновним дисахаридом і дає позитивні реакції з реактивами Толленса і Фелінга.

За участі альдегідної форми мальтоза вступає в характерні для моносахаридів реакції.

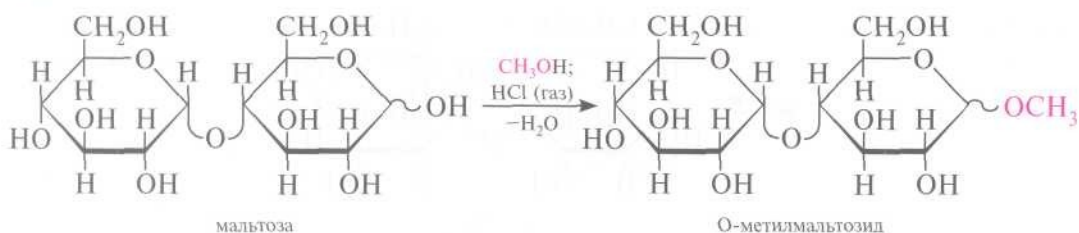


При окисненні в м'яких умовах (під дією бромної води) мальтоза перетворюється в мальтобіонову кислоту:

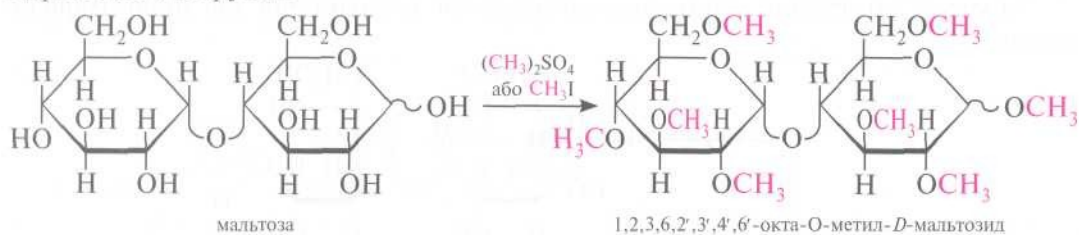


За участі циклічних форм мальтоза, подібно до моносахаридів, піддається алкілюванню та ацилюванню.

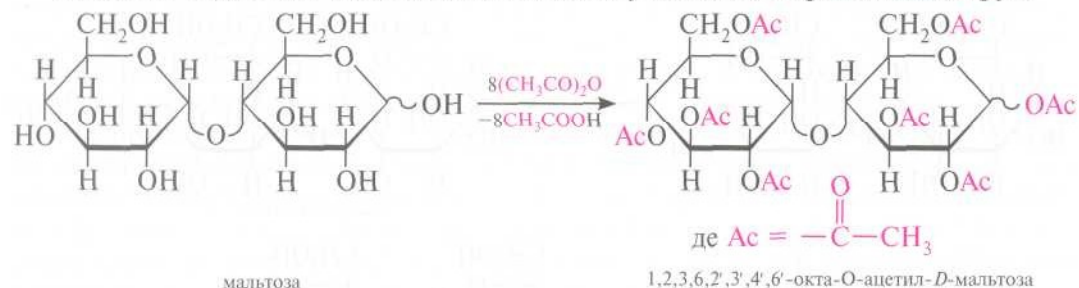
При взаємодії мальтози з такими слабкими алкілюючими реагентами, як спирти (у присутності HCl), утворюються *глікозиди*. Реакція проходить за рахунок напівацетального гідроксилу.



При взаємодії мальтози з надлишком сильних алкілюючих реагентів (алкілгалогенідів, діалкілсульфатів  $(RO)_2SO_2$  тощо) здійснюється алкілювання по всіх гідроксильних групах.

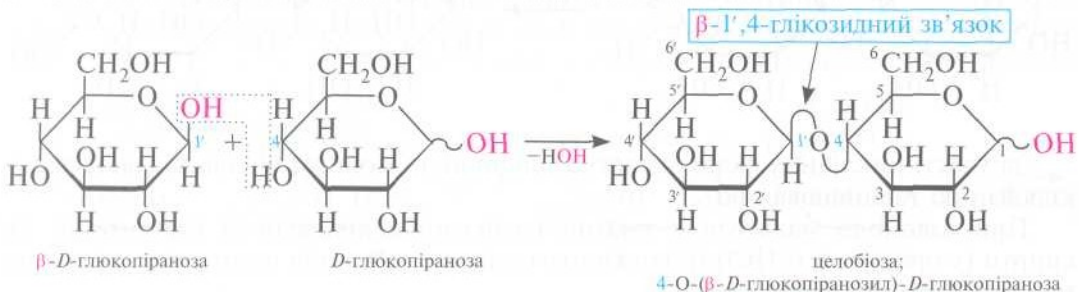


Мальтоза піддається ацилюванню також за участі всіх гідроксильних груп.



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

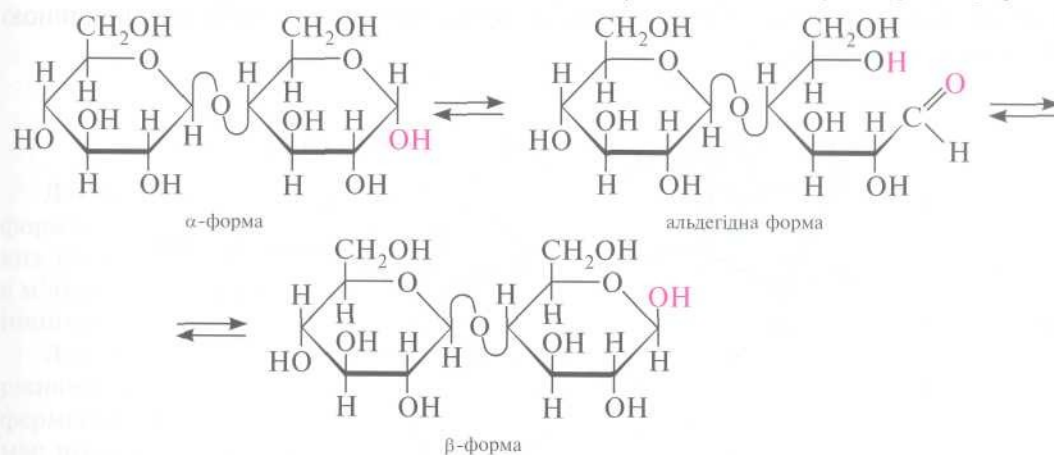
**Целобіоза.** Молекула целобіози, як і мальтози, складається з двох залишків *D*-глюкопіранози, зв'язаних 1,4-глікозидним зв'язком. Але, на відміну від мальтози, у молекулі целобіози залишок глюкози, напівацетальний гідроксил якого бере участь в утворенні глікозидного зв'язку, має  $\beta$ -конфігурацію. Залишок же глюкози з вільною напівацетальною групою, аналогічно мальтозі, може мати  $\alpha$ -конфігурацію ( $\alpha$ -целобіоза) або  $\beta$ -конфігурацію ( $\beta$ -целобіоза).





Виходячи з хімічної структури,  $\alpha$ -целобіозу можна назвати як 4-О-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)- $\alpha$ -D-глюкопіраноза, а  $\beta$ -целобіозу — 4-О-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)- $\beta$ -D-глюкопіраноза.

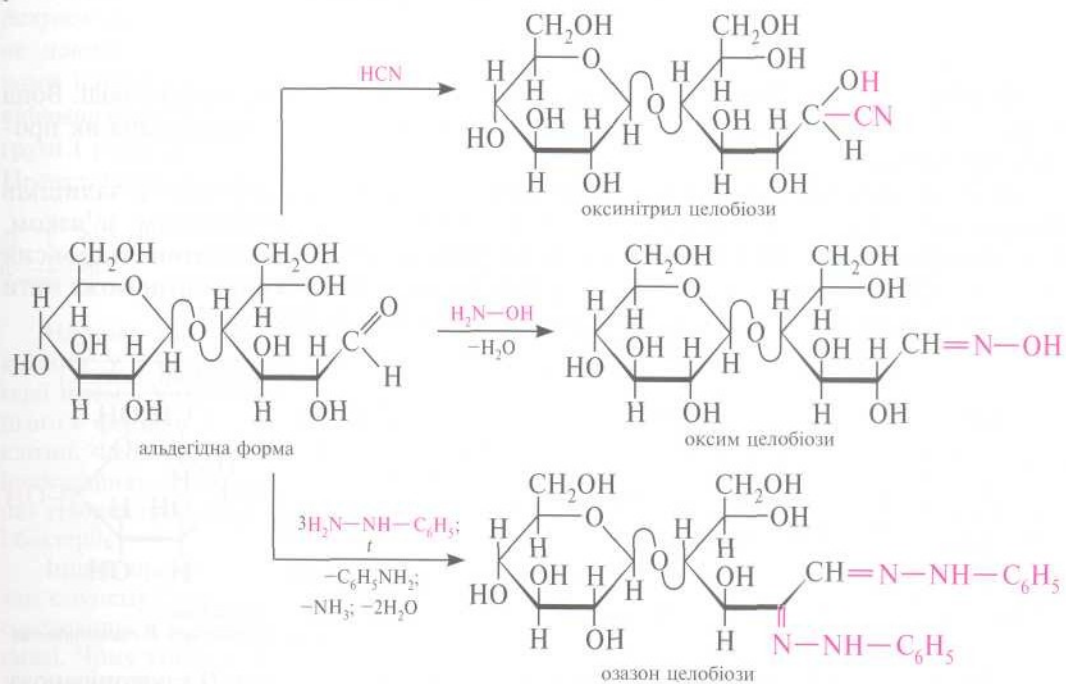
У розчині целобіоза існує в альдегідній,  $\alpha$ - і  $\beta$ -циклічних таутомерних формах.



Розчини целобіози здатні до мутаротації.

Целобіоза є відновним дисахаридом і дає позитивні реакції з реактивами Толленса і Фелінга.

За участі альдегідної форми целобіоза вступає в характерні для моносахаридів реакції.

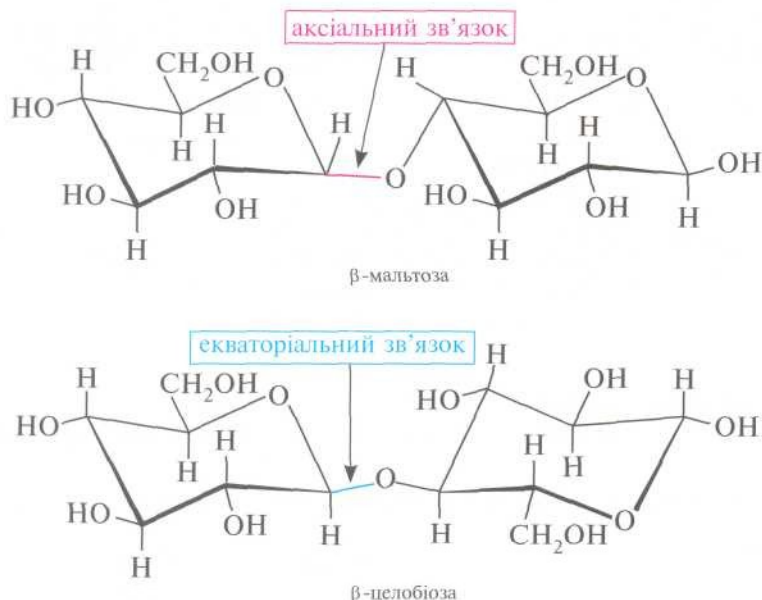


При окисненні целобіози в м'яких умовах утворюється целобіонова кислота.

За участі циклічних форм целобіоза піддається алкілюванню та ацилюванню (див. мальтоза, с. 648).

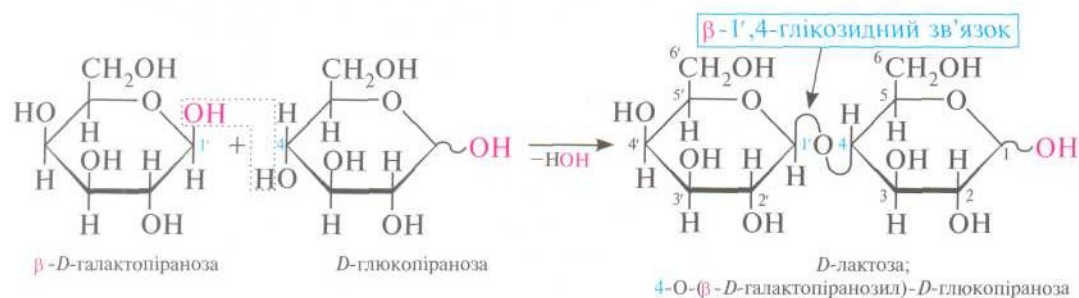
Целобіоза і мальтоза мають різну просторову будову. У молекулі мальтози  $\alpha$ -глікозидний зв'язок розташований аксіально, а в молекулі целобіози  $\beta$ -глікозидний зв'язок — екваторіально.

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



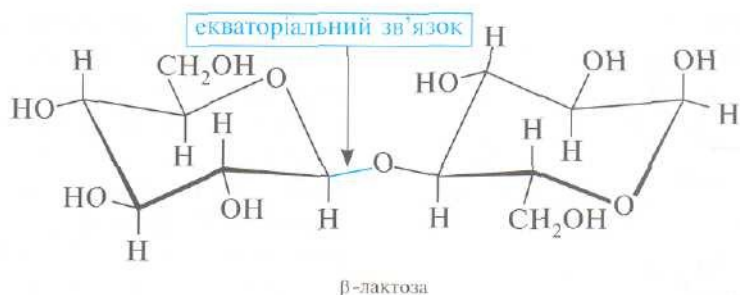
Целобіоза — безбарвна кристалічна речовина, легко розчиняється у воді. Вона не розщеплюється в організмі людини і тому не може бути використана як продукт харчування.

**Лактоза** (молочний цукор). Молекула лактози складається з залишків *D*-галактопіранози і *D*-глюкопіранози, сполучених 1,4-глікозидним зв'язком. В утворенні глікозидного зв'язку бере участь напівацетальний гідроксил *D*-галактопіранози, що має  $\beta$ -конфігурацію. Залишок *D*-глюкопіранози може мати  $\alpha$ - і  $\beta$ -конфігурацію, у зв'язку з чим розрізняють  $\alpha$ - та  $\beta$ -лактозу.



$\alpha$ -Лактоза може бути названа як 4-*O*-( $\beta$ -*D*-галактопіранозил)- $\alpha$ -*D*-глюкопіраноза, а  $\beta$ -лактоза — як 4-*O*-( $\beta$ -*D*-галактопіранозил)- $\beta$ -*D*-глюкопіраноза.

Просторова будова лактози подібна до будови целобіози, тобто  $\beta$ -глікозидний зв'язок розташований екваторіально.



Лактоза — відновний дисахарид. У розчині вона існує в кількох таутомерних формах — альдегідній,  $\alpha$ - та  $\beta$ -циклічних. Тому розчини лактози мутаротують і дають позитивну реакцію з реактивами Толленса і Фелінга. При окисненні лактози в м'яких умовах утворюється лактобіонова кислота. Для лактози характерна низка інших реакцій, властивих відновним дисахаридам (див. *мальтоза*, с. 646—648).

Лактоза міститься в молоці. Вона не піддається спиртовому бродінню, порівняно із сахарозою має меншу солодкість (у 4—5 разів). При кислотному або ферментативному гідролізі лактози утворюються *D*-глюкоза і *D*-галактоза. Лактоза має низьку гігроскопічність, використовується у фармацевті при виготовленні порошків і таблеток.

### 34.2.2. НЕВІДНОВНІ ДИСАХАРИДИ

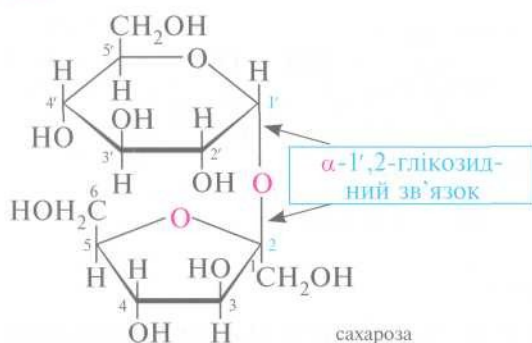
У молекулах невідновних дисахаридів *глікозидний зв'язок утворюється за рахунок напівацетальних гідроксильних груп обох моносахаридів*. Такі дисахариди не мають у своєму складі вільного напівацетального гідроксилу, тому в розчинах вони існують тільки в циклічній формі, їх розчини не мутаротують і не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



#### Сахароза і карієс зубів

Науково доведено, що однією з причин руйнування зубів є зубний наліт і молочна кислота. У 1 мл слини містяться більше 100 млн різних бактерій! Відомо, що тільки бактерії штаму *Streptococcus mutans* здатні викликати карієс зубів. Як виявилось, причиною цього є фермент глікозилтрансфераза, який утворюється на поверхні цих бактеріальних клітин. Фермент розщеплює сахарозу до глюкози і фруктози. Потім відбувається синтез полісахариду декстрану, мономерною ланкою якого є  $\beta$ -*D*-глюкопіраноза. Зубний наліт, що утворюється, на 10% складається з декстрану. Полісахарид міцно зв'язує емаль зуба і бактерії.

Інший продукт розщеплення сахарози — фруктоза, утилізується бактеріями в результаті гліколізу і молочнокислого бродіння. Молочна кислота, що утворилася, підвищує рН середовища в порожнині рота і починає розчиняти кальцій, що входить до складу зубної емалі. Чому кислота не видаляється з поверхні зуба, хоча ми щодня виробляємо близько 1 л слини? Проблема — у зубному нальоті, що непроникний для слини й утримує бактерії та молочну кислоту на поверхні емалі. Таким чином, уживання навіть малих кількостей солодощів між основними прийманнями їжі призводить до карієсу зубів.



**Сахароза** (тростинний або буряковий цукор). Молекула сахарози складається з залишків *D*-глюкози і *D*-фруктози. При цьому *D*-глюкоза входить до складу сахарози у формі  $\alpha$ -*D*-глюкопіранози, а *D*-фруктоза у формі  $\beta$ -*D*-фруктофуранози. Глікозидний зв'язок між  $\alpha$ -*D*-глюкопіранозою і  $\beta$ -*D*-фруктофуранозою утворюється за рахунок напівацетальних гідроксилів обох молекул. Виходячи з хімічної

структури, сахарозу можна назвати як 2-*O*-( $\alpha$ -*D*-глюкопіранозил)- $\beta$ -*D*-фруктофуранозид.

Сахароза — безбарвна кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, має солодкий смак. Розчини сахарози оптично активні [ $\alpha_D^{20} = +66,5^\circ$ ], не мутаротують і не виявляють відновних властивостей.

Під дією мінеральних кислот або при нагріванні ферментів сахароза гідролізується з утворенням суміші *D*-глюкози і *D*-фруктози. При цьому відбувається зміна знака питомого обертання, тобто характерне для сахарози обертання площини поляризації вправо [ $\alpha_D^{20} = +66,5^\circ$ ] змінюється на ліве обертання [ $\alpha_D^{20} = -39,5^\circ$ ]. У зв'язку зі зміною в процесі гідролізу сахарози знака питомого обертання гідроліз сахарози отримав назву «інверсії». Звідси, утворювана в процесі гідролізу суміш рівних кількостей *D*-глюкози і *D*-фруктози називається **інвертним цукром**. Інвертний цукор — основна складова частина бджолиного меду. Причиною інверсії сахарози є відносно велике питоме обертання *D*-фруктози вліво [ $\alpha_D^{20} = -92^\circ$ ], ніж *D*-глюкози вправо [ $\alpha_D^{20} = 52,5^\circ$ ], тому суміш, що утворюється при гідролізі, виявляє ліве обертання.

Сахароза міститься в цукровій тростині та цукрових буряків (17—20%), з яких неї одержують у промисловості. У фармації сахарозу використовують для приготування порошків, сиропів, мікстур тощо.

### 34.3. ПОЛІСАХАРИДИ

*До полісахаридів належать сполуки, молекули яких містять більше десяти моносахаридних ланок, сполучених O-глікозидним зв'язком.*

Найчастіше полісахариди складаються з кількох сотень і навіть тисяч моносахаридних залишків, які утворюють лінійні (а) або розгалужені (б) полімерні ланцюги (рис. 34.1).

Глікозидні зв'язки в полісахаридах, як правило, утворюються за рахунок глікозидного гідроксилу одного та спиртового гідроксилу іншого моносахаридних залишків. Здебільшого ці зв'язки виникають між С-1 і С-2, С-1 і С-3 або С-1 і С-6.

На кінці полісахаридного ланцюга знаходиться відновний залишок моносахариду, але оскільки його частка в молекулі незначна, то полісахариди з більшою молекулярною масою практично не мають відновної здатності.

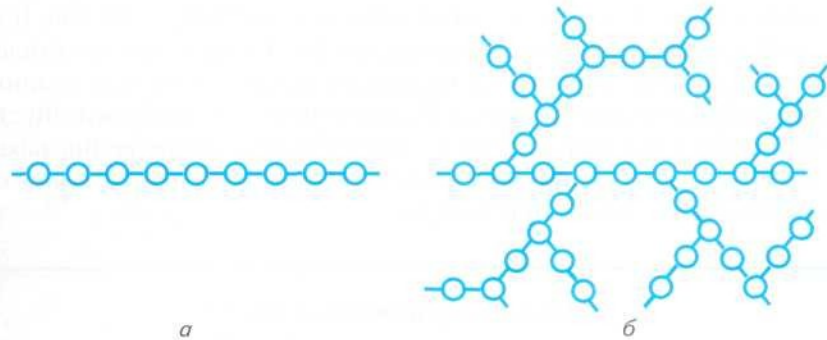


Рис. 34.1. Полімерні ланцюги полісахаридів:  
а — лінійні; б — полімерні

Якщо до складу полісахаридів входять залишки тільки одного моносахариду, то їх називають **гомополісахаридами**. Полісахариди, що складаються з різних моносахаридних одиниць, називають **гетерополісахаридами**.

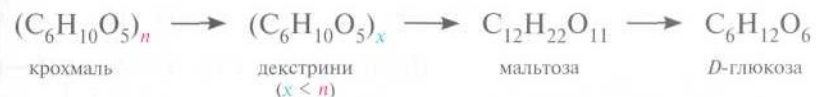
### 34.3.1. ГОМОПОЛІСАХАРИДИ

**Гомополісахариди**, побудовані з залишків пентоз, називаються **пентозанами**, а із залишків гексоз — **гексозанами**.

Загальна формула пентозанів —  $(C_5H_8O_4)_n$ , а гексозанів —  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Переважна більшість природних полісахаридів — гексозани (крохмаль, целюлоза, глікоген, декстрини тощо).

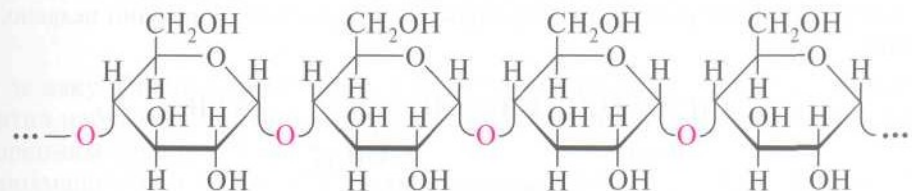
**Крохмаль.** Крохмаль — основне джерело резервної енергії в рослинах; міститься переважно у насінні, бульбах, коренях.

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



Відмінності в будові амілози та амілопектину зумовлені характером глікозидних зв'язків.

**Амілоза** — лінійний полімер, який містить більше тисячі мономерних ланок, в якому *D*-глюкопіранозні залишки сполучені  $\alpha$ -1,4-глікозидним зв'язком:



фрагмент молекули амілози

Молекулярна маса амілози становить приблизно 150 000—600 000. Її молекули гнучкі і можуть набувати різних просторових форм. У присутності комплексоутворювачів, наприклад йоду, вона може існувати у вигляді спіралі, у кожному витку якої міститься шість залишків глюкози. Розмір внутрішньої порожнини спіралі дозволяє розміститися в ній молекулі йоду, що приводить до утворення забарвленого в синій колір комплексу. На цій властивості ґрунтується використання крохмалю у фармацевтичному аналізі як індикатора.

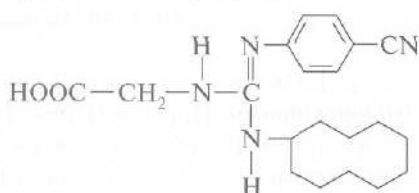


### «Солодкі» органічні молекули

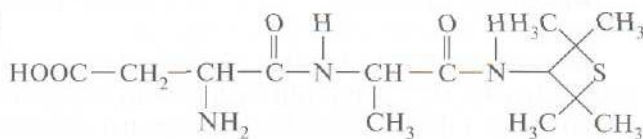
Для більшості людей слово «цукор» асоціюється з цукерками, тортами, тістечками, десертами та іншими солодощами. У ході вивчення механізмів смаку був запропонований ряд моделей. Одна з них базується на тому, що «солодкі» молекули містять електродонорні й електроакцепторні групи, здатні утворювати водневі зв'язки. Аналогічні групи має містити і рецептор солодкого смаку. Найбільш точною моделлю такого рецептора є восьмиточкова модель, яка припускає наявність восьми взаємодій типу водневих зв'язків і вандерваальсових сил між «солодкою» молекулою і рецептором. Не кожна «солодка» молекула забезпечує максимальне число взаємодій з рецептором солодкого смаку. Саме цей фактор і визначає інтенсивність солодкого смаку.

Солодкий смак властивий значній частині простих вуглеводів. Якщо інтенсивність солодкого смаку сахарози умовно прийняти за 1,0, то для лактози вона складає 0,16, глюкози — 0,75, а фруктози — 1,75!

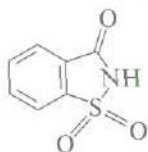
Надлишкове вживання вуглеводів призводить до ожиріння, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, карієсу тощо. Значно знизити калорійність раціону людини дозволяють *синтетичні замітники цукру* (у дужках наведена інтенсивність солодкого смаку порівняно із сахарозою).



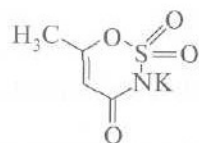
сакронова кислота (200 000)



алітам (2000)



сахарин (350)

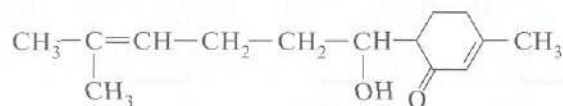


калій ацесульфам (200)

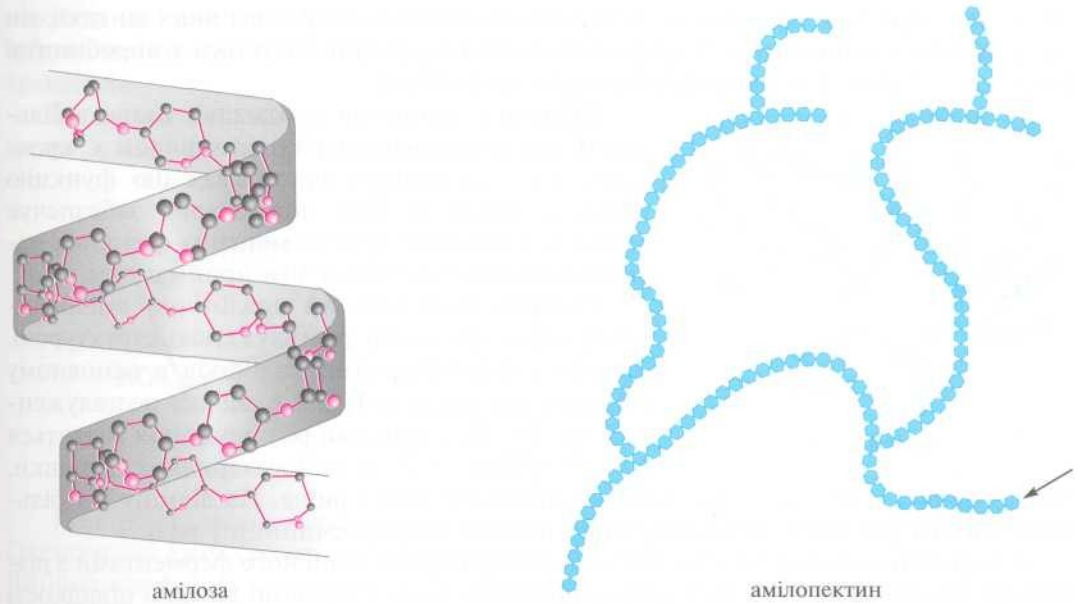


аспартам (180)

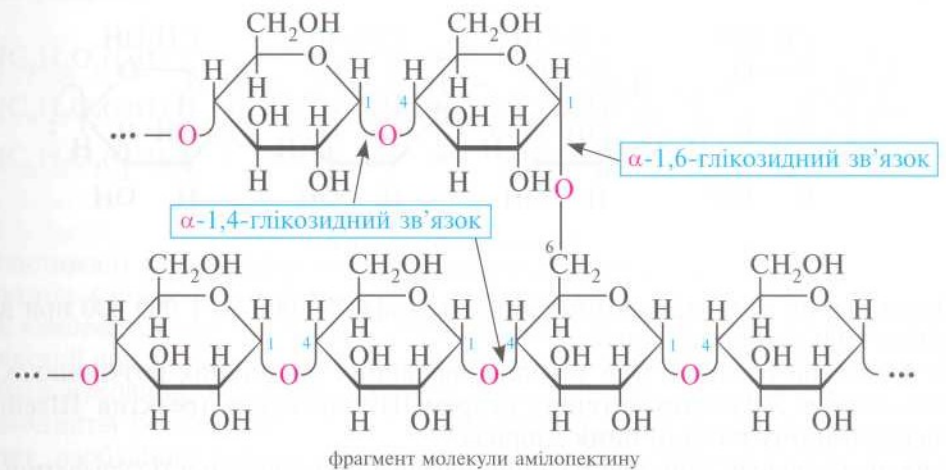
Проте відомо, що синтетичні підсолоджувачі порівняно з природними більш токсичні. Одним з перспективних рослинних підсолоджувачів, відкритих порівняно недавно, є гернандуллін.



гернандуллін (1000)



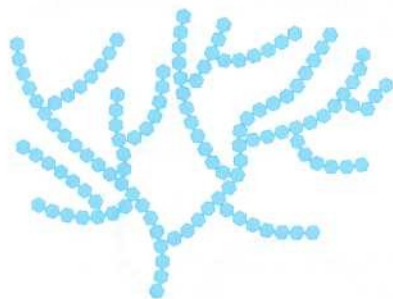
**Амілопектин** — полімер розгалуженої структури, що може мати приблизно 600—5000 залишків *D*-глюкози в молекулі. Молекулярна маса амілопектину досягає 1—6 млн. Усі ланцюги полісахариду — основний і бічні — побудовані однотипно: залишки глюкози в них сполучені  $\alpha$ -1,4-глікозидним зв'язком. Бічні відгалуження сполучені з основним ланцюгом  $\alpha$ -1,6-глікозидним зв'язком. Між двома сусідніми точками розгалуження основний ланцюг містить 20—25 моносахаридних залишків:



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

Крохмаль слугує основним джерелом вуглеводів у харчовому раціоні людини. Фермент амілаза, що міститься в слині, розщеплює  $\alpha$ -глікозидні зв'язки крохма-

лю до декстринів і частково — до мальтози, подальший розпад яких до глюкози відбувається в кишечнику. У фармації крохмаль використовується у виробництві таблеток, а також для виготовлення присипок і паст.



глікоген

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

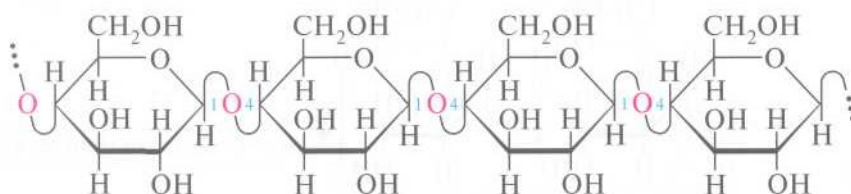
Глікоген побудований аналогічно амілопектину, але є ще більш розгалуженою структурою. Зв'язок глюкопіранозних залишків в основному і бічних ланцюгах  $\alpha$ -1,4, а в місцях розгалуження —  $\alpha$ -1,6. Між точками розгалуження міститься 10–12, рідше — 2–4 моносахаридних залишки.

Молекулярна маса глікогену може досягати 100 млн і вище. На відміну від більшості інших резервних полісахаридів глікоген добре розчинний у воді.

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

Найбагатші на глікоген печінка та м'язи.

**Целюлоза.** Широко розповсюджений у природі полісахарид як складова частина оболонок рослинних кліток. До складу деревини входить від 50 до 70%, а до складу бавовни — до 98% целюлози. Молекула целюлози — це лінійний ланцюг, який складається з залишків *D*-глюкопіранози, сполучених між собою  $\beta$ -1,4-глікозидним зв'язком:

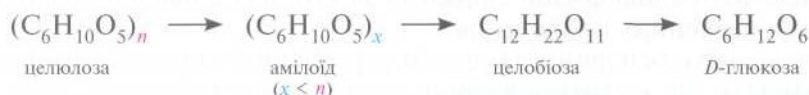


фрагмент молекули целюлози

Молекулярна маса целюлози коливається від 250 000 до 1 000 000 при вмісті не менше 1500 залишків глюкози.

Целюлоза не розчиняється у воді і звичайних органічних розчинниках, але розчиняється в аміачному розчині купрум(II) гідроксиду (реактив Швейцера) і концентрованому розчині цинк хлориду.

Гідроліз целюлози здійснюється при нагріванні в присутності сульфатної кислоти:





Людина і вищі тварини не мають ферменту, який гідролізував би  $\beta$ -глікозидні зв'язки целюлози, проте вона необхідний баластний компонент їжі, що поліпшує травлення.

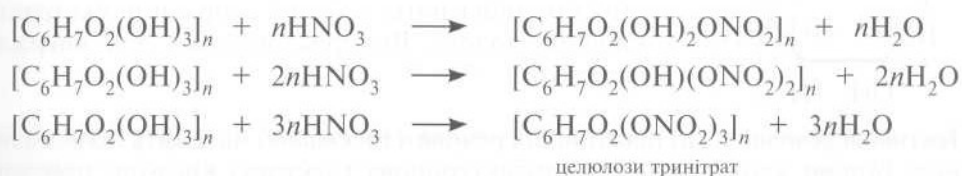
Молекула целюлози має строго упорядковану конформацію «твердий стрижень», у якій глюкопіранозні залишки розташовані лінійно.



Таке розміщення залишків у просторі зумовлене тим, що глікозидний атом Оксигену та атом Оксигену при С-4 зв'язані з піранозним циклом екваторіально. Лінійна конформація молекули закріплюється внутрішньомолекулярними водневими зв'язками.

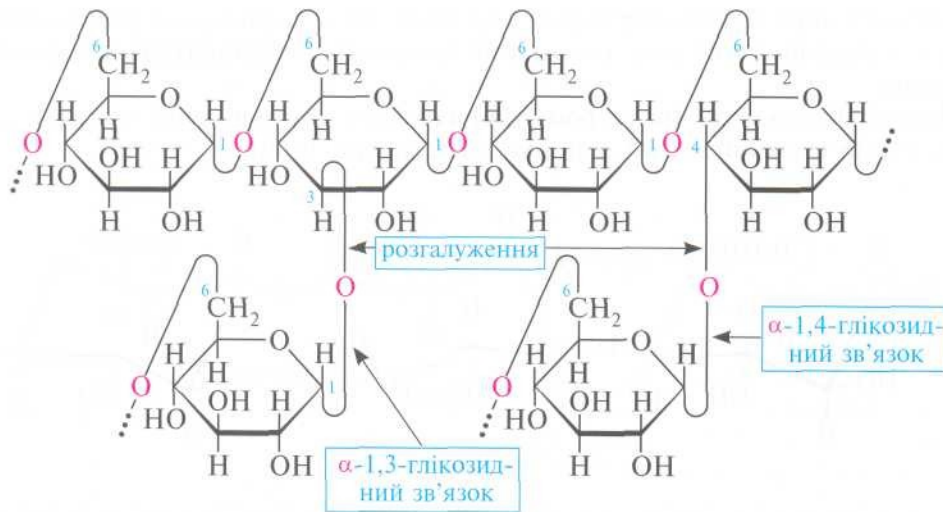
Паралельно укладені ланцюги полісахариду утримуються за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків. Завдяки такій будові целюлоза хімічно порівняно інертна (нерозчинна у воді, важко гідролізується) і має високу механічну міцність.

Важливе практичне значення мають похідні целюлози. Наявність трьох вільних спиртових груп у кожному глюкозидному залишку целюлози дає можливість одержувати її естери. Так, при обробці целюлози сумішшю нітратної і сульфатної кислот утворюються нітрати целюлози:



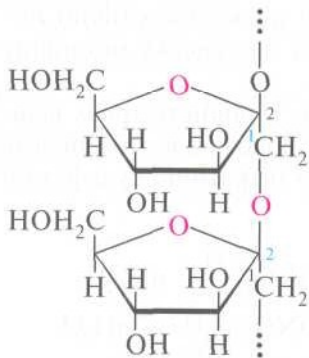
Властивості та можливості використання цих продуктів залежать від ступеня нітрування. Суміш моно- і динітратів називають *колодійною ватою*, або *колоксиліном*. Її використовують для виготовлення *колодію*, який застосовується в медицині для фіксації пов'язок. Продукт повного нітрування целюлози (целюлози тринітрат, тринітроклітковина, піроксилін) є вибуховою речовиною, яка використовується у виробництві бездимного пороху. Велике промислове значення має целюлози діацетат, необхідний у виробництві ацетатного шовку, а також целюлози ксантогенат — для одержання *віскозного волокна* та *целофану*. Натрієва сіль карбоксиметилцелюлози використовується у виробництві лікарських препаратів.

**Декстрини.** Декстрини — полісахариди бактеріального походження, побудовані з залишків  $\alpha$ -D-глюкопіранози, одержують із сахарози за участі бактерій *Leuconostoc mesenteroides*. Основний тип зв'язку в декстранах — це  $\alpha$ -1,6-глікозидний зв'язок, а в точках розгалуження —  $\alpha$ -1,4- та  $\alpha$ -1,3-глікозидні зв'язки:



фрагмент молекули декстрану

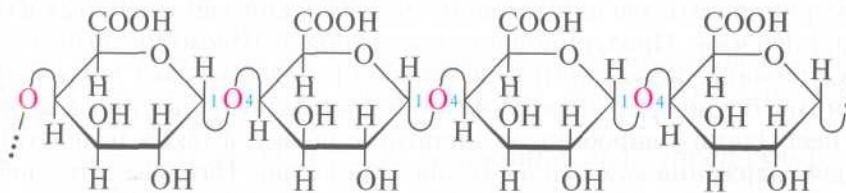
Молекулярна маса декстранів становить кілька мільйонів. Частково гідролізовані декстриани (м. м. 40 000—800 000) використовують у фармації у виробництві плазмозамінників (*поліглюкін, реополіглюкін*).



**Інулін.** Інулін — резервний полісахарид, що міститься в бульбах складноцвітих та інших рослин. Молекула інуліну має лінійну будову і складається з залишків  $\beta$ -D-фруктофуранози, сполучених 2,1-глікозидними зв'язками, і закінчується  $\alpha$ -D-глюкопіранозним залишком (як у сахарозі). Молекулярна маса зазвичай не більша 6000.

Інулін добувають з бульб жоржини екстракцією з гарячою водою. Використовується для одержання D-фруктози.

**Пектинові речовини.** До пектинових речовин (*пектинів*) належать полісахариди, в основі будови яких лежить полігалактуронова (пектова) кислота, побудована з залишків  $\alpha$ -D-галактуронової кислоти, сполучених між собою 1,4-глікозидними зв'язками. Частина карбоксильних груп полігалактуронової кислоти естерифікована і знаходиться у вигляді метилового естеру.



фрагмент полігалактуронової кислоти

Водні розчини пектинів здатні утворювати міцні гелі.

Пектини містяться практично у всіх наземних рослинах і деяких водоростях. Вони широко застосовуються в харчовій промисловості для виготовлення желе,

мармеладу, тому що із сахарозою в присутності органічних кислот утворюють драгли.

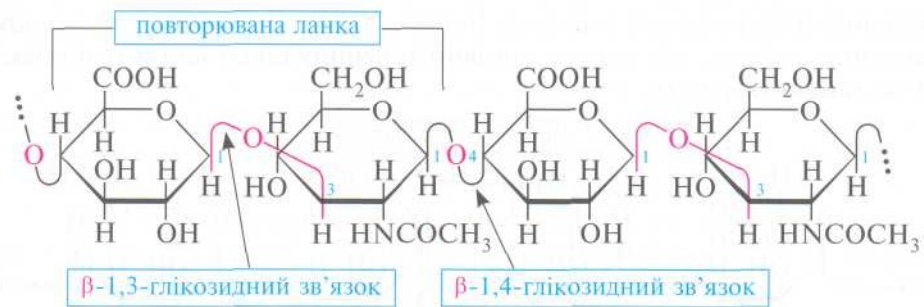
Деякі пектинові речовини мають противиразкову дію і є основою групи лікарських препаратів.

### 34.3.2. ГЕТЕРОПОЛІСАХАРИДИ

*Полісахариди, побудовані з залишків різних моносахаридів, називають гетеропо-лісахаридами.*

До гетерополісахаридів належать полісахариди сполучної тканини — хондроїтинсульфати, гіалуронова кислота, гепарин. Усі вони мають лінійний вуглеводний ланцюг, ланкою якого є дисахаридний фрагмент, що регулярно повторюється по всій довжині ланцюга (повторювана ланка).

**Гіалуронова кислота.** Один з найбільш розповсюджених полісахаридів сполучної тканини. Міститься в хрящах, пуповині, суглобній (синовіальній) рідині, склоподібному тілі. Повторюваною ланкою гіалуронової кислоти є *D*-глюкуронова кислота та *N*-ацетил-*D*-глюкозамін, сполучені  $\beta$ -1,3-глікозидним зв'язком. Зв'язок між дисахаридними фрагментами —  $\beta$ -1,4:



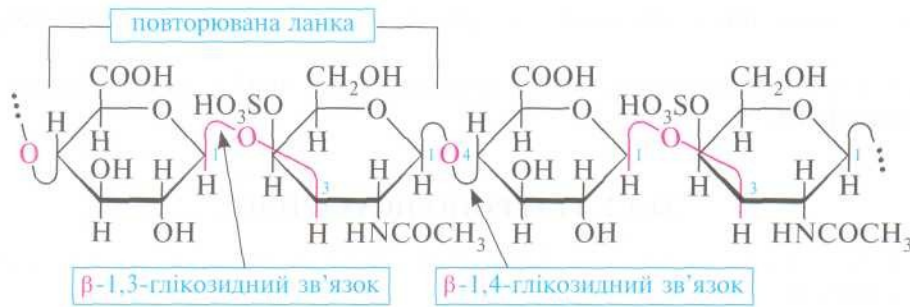
фрагмент гіалуронової кислоти

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

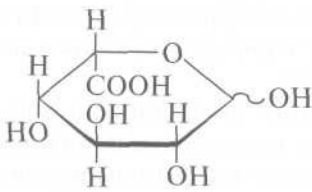
У тканинах гіалуронова кислота сполучена в комплексі з білком за рахунок ковалентних зв'язків.

Хондроїтинсульфати — один з головних компонентів хряща. Вони містяться також у шкірі, сухожиллях, склері, кістках. Повторюваною ланкою хондроїтинсульфатів є *D*-глюкуронова кислота і *N*-ацетил-*D*-галактозамін, що містить сульфатну групу. Усередині дисахаридного фрагмента зв'язок  $\beta$ -1,3, а між фрагментами —  $\beta$ -1,4. Сульфатна група утворює естеровий зв'язок з гідроксильною групою *N*-ацетил-*D*-галактозаміну або в положенні 4 (хондроїтин-4-сульфат), або в положенні 6 (хондроїтин-6-сульфат).

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



фрагмент молекули хондроїтин-4-сульфату

*L*-ідуронова кислота

**Гепарин.** Виробляється в організмі людини і тварини, міститься у великих кількостях у печінці, легенях; у менших — у скелетних м'язах, селезінці, серцевому м'язі. Повторювана ланка в структурі гепарину складається з *D*-глюкозаміну та уронової кислоти, сполучених між собою  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками. Як уронові кислоти виступають *L*-ідуронова і, рідше, *D*-глюкуронова кислоти.

Залишки глюкозаміну і *L*-ідуронової кислоти в гепарині частково сульфовані. Молекулярна маса гепарину дорівнює 16 000—20 000. Як і в гіалуронової кислоти і хондроїтинсульфатах, вуглеводні ланцюги гепарину сполучені в тканинах з білковою частиною молекули.



гепарин (фрагмент полісахаридного ланцюга)

Гепарин перешкоджає згортанню крові, бере участь в обміні ліпідів, жирів і холестеролу. Використовується в медицині як антикоагулянтний засіб.

**Рослинні камеді.** Розгалужені гетерополісахариди, які містять залишки нейтральних моносахаридів (*D*-галактози, *D*-глюкози, *L*-рамнози, *L*-арабінози тощо) і уронових кислот у вигляді солей. Камеді виділяються при ушкодженнях рослин у вигляді в'язких рідин.

Аравійська камедь (гуміарабік) включає залишки вуглеводів *L*-арабінози, *D*-галактози, метилпентози і *D*-глюкуронової кислоти; використовується в медицині як емульгатори при виготовленні емульсій.

## Глава 35

### БІЛКИ

*Білки — високомолекулярні природні полімери, побудовані з залишків  $\alpha$ -амінокислот, сполучених пептидним (амідним) зв'язком.*

Білки є компонентами всіх клітин і тканин живих організмів. До білкових речовин належать ферменти, деякі гормони тощо. Поряд з нуклеїновими кислотами білки — це найбільш складні зі створених природою біополімерів. Молекулярна маса білків складає від 5000 до декількох мільйонів. Білки з низькою молекулярною масою називаються *пептидами*. Мономерними одиницями білків і пептидів є  *$\alpha$ -амінокислоти*.

#### 35.1. $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТИ ЯК МОНОМЕРИ БІЛКІВ

До складу більшості білків входить близько 25 різних  $\alpha$ -амінокислот загальної формули  $RCH(NH_2)COOH$ , з яких приблизно 20 присутні в кожній білковій молекулі. Основні  $\alpha$ -амінокислоти, що входять до складу білків, наведені в табл. 35.1.

У номенклатурі  $\alpha$ -амінокислот частіше застосовують *тривіальні назви*: гліцин, аланін, валін, лейцин тощо. У біохімії використовують також трибуквені скорочення тривіальних назв: гліцин — *Глі*, аланін — *Ала*, валін — *Вал* і т. д. Систематичні назви для природних  $\alpha$ -амінокислот практично не застосовують.

За *хімічною природою залишку*, пов'язаного з  $\alpha$ -амінокислотним фрагментом  $—CH(NH_2)COOH$ ,  $\alpha$ -амінокислоти поділяються на *аліфатичні*, *ароматичні* та *гетероциклічні*. У гетероциклічних  $\alpha$ -амінокислотах проліні та оксипроліні  $\alpha$ -амінокислотний фрагмент входить до складу гетероциклу:



Залежно від кількості аміно- і карбоксильних груп у молекулі розрізняють  $\alpha$ -амінокислоти: *моноаміномонокарбонові* (гліцин, аланін, валін тощо), *моноамінодикарбонові* (аспарагінова, глутамінова кислоти та їх аміди) і *діаміномонокарбонові* (орнітин, лізин, аргінін, гістидин).

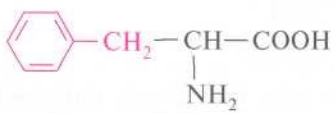
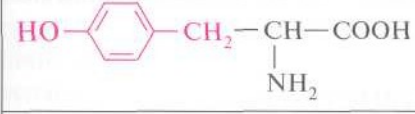
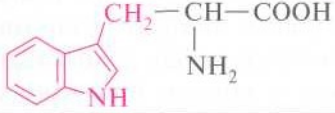
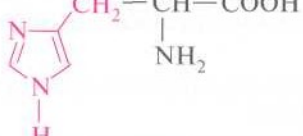
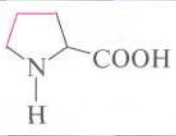
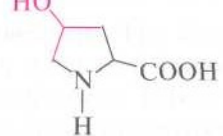
За *кислотно-основними властивостями*  $\alpha$ -амінокислоти поділяють на *нейтральні* (містять рівну кількість аміно- і карбоксильних груп), *кислі* (з додатковою карбоксильною групою) та *основні* (з додатковою аміногрупою).

Більшість  $\alpha$ -амінокислот утворюється в організмі (*замінні амінокислоти*), але деякі  $\alpha$ -амінокислоти організм людини не здатний синтезувати: вони надходять у складі білків, що вводяться в організм із їжею (*незамінні амінокислоти*, табл. 35.1).

Таблиця 35.1

 $\alpha$ -Амінокислоти, що входять до складу білків

Формула	Назва	Скорочене позначення
<i>Аліфатичні амінокислоти</i>		
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Гліцин, глікокол, амінооцтова кислота	Глі
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Аланін, $\alpha$ -амінопропіонова кислота	Ала
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Валін*, $\alpha$ -аміноізовалеріанова кислота	Вал
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Лейцин*, $\alpha$ -аміноізокапронова кислота	Лей
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH—CH—COOH} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Ізолейцин*, $\alpha$ -аміно- $\beta$ -метилвалеріанова кислота	Іле
$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Серін, $\alpha$ -аміно- $\beta$ -гідроксипропіонова кислота	Сер
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH—CH—COOH} \\   \quad   \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Треонін*, $\alpha$ -аміно- $\beta$ -гідроксимасляна кислота	Тре
$\begin{array}{c} \text{HOOCCH}_2\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Аспарагінова кислота, амінобурштинова кислота	Асп
$\begin{array}{c} \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глутамінова кислота, $\alpha$ -аміноглутарова кислота	Глу
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Орнітин, $\alpha,\delta$ -діаміновалеріанова кислота	Орн
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{—CH—COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Лізин*, $\alpha,\epsilon$ -діамінокапронова кислота	Ліз
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_3\text{—CH—COOH} \\    \quad   \\ \text{NH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Аргінін, $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота	Арг
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NCCH}_2\text{—CH—COOH} \\    \quad   \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Аспарагін, $\beta$ -амід аспарагінової кислоти	Асп

Формула	Назва	Скорочене позначення
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NC} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	<b>Глутамін</b> , γ-амід глутамінової кислоти	Глн
$\begin{array}{c} \text{HSCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	<b>Цистеїн</b> , α-аміно-β-меркаптопропіонова кислота	Цис
$\begin{array}{c} \text{SCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{SCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	<b>Цистин</b> , β,β'-дитіо-біс-α-амінопропіонова кислота	Цис-S-S-Цис
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	<b>Метіонін*</b> , α-аміно-γ-метилтіомасяна кислота	Мет
<i>Ароматичні амінокислоти</i>		
	<b>Фенілаланін*</b> , α-аміно-β-фенілпропіонова кислота	Фен
	<b>Тирозин</b> , α-аміно-β-(p-гідроксифеніл)-пропіонова кислота	Тир
<i>Гетероциклічні амінокислоти</i>		
	<b>Триптофан*</b> , α-аміно-β-індолілпропіонова кислота	Три
	<b>Гістидин</b> , α-аміно-β-імідазолілпропіонова кислота	Гіс
	<b>Пролін</b> , α-піролідинкарбонова кислота	Про
	<b>Окспролін</b> , β'-гідрокси-α-піролідинкарбонова кислота	Про-ОН

\* Незамінні амінокислоти.

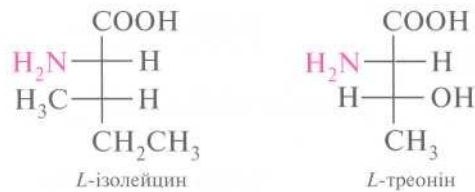
## 35.1.1. СТЕРЕОІЗОМЕРІЯ

Усі  $\alpha$ -амінокислоти, крім гліцину, містять хіральний  $\alpha$ -атом Карбону та існують у вигляді пари енантіомерів. Для позначення конфігурацій при хіральному центрі застосовують *D,L*-систему.



$\alpha$ -Амінокислоти, які входять до складу білків тварини і людини, мають *L*-конфігурацію. Амінокислоти *D*-ряду зустрічаються лише в небілкових компонентах рослин і грибів, а також синтезуються мікроорганізмами.

Деякі амінокислоти, що зустрічаються в білках, містять по два хіральних центри і можуть існувати у вигляді двох пар енантіомерів.



Використання  $\alpha$ -амінокислот *L*-ряду для біосинтезу білків має найважливіше значення у формуванні їхньої просторової структури та виявленні біологічної активності.

## 35.1.2. ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

$\alpha$ -Амінокислоти — це кристалічні речовини, що не мають чітких температур плавлення і розкладаються при температурі вище 200°C. Вони нерозчинні в неполярних органічних розчинниках, але помітно розчинні у воді. У кристалічному стані і водних розчинах амінокислоти знаходяться у вигляді біполярних іонів (цвітер-іонів, внутрішніх солей). Можливість утворення останніх пов'язана з амфотерністю амінокислот, зумовленою наявністю в їх молекулі кислотної —COOH і основної — $\dot{\text{N}}\text{H}_2$  груп.

У водному розчині  $\alpha$ -амінокислоти існують у вигляді рівноважної суміші, що складається з цвітер-іонів, катіонної та аніонної форм:



Положення такої рівноваги суттєво залежить від рН середовища: у сильнокислому середовищі (рН = 1...2) переважає катіонна форма, у сильнолужному (рН = 13...14) — аніонна. Якщо розчин амінокислоти помістити в електричне поле, то в кислому середовищі молекули переміщуються до катода (катіонна форма), а в лужному — до анода (аніонна форма). Проте для кожної амінокислоти



існує характерне значення рН, при якому молекули не переміщуються в електричному полі. При цьому значенні рН, яке називається *ізоелектричною точкою* (рI), амінокислота перебуває у вигляді цвітер-іонів і в цілому електронейтральна. Ізоелектрична точка залежить від співвідношення кількостей кислих та основних груп у молекулі: рI кислих амінокислот має значення менше 7, тому що в кислому середовищі пригнічується іонізація другої карбоксильної групи і відповідно рI основних амінокислот знаходиться в ділянці більше 7, тому що в лужному середовищі стримується протонування другої аміногрупи.

### 35.1.3. СПОСОБИ ДОБУВАННЯ

Раніше (див. с. 486) були розглянуто загальні методи добування амінокислот, у тому числі  $\alpha$ -амінокислот. У процесі синтезу утворюється рацемічна суміш ( $\pm$ )- $\alpha$ -амінокислот, розділення якої на оптичні антиподи проводять за допомогою хімічних і ферментативних методів (див. с. 81).

Найбільш використовуваний хімічний метод розщеплення рацематів  $\alpha$ -амінокислот ґрунтується на утворенні діастереомерних солей N-ацильних похідних ( $\pm$ )- $\alpha$ -амінокислот з оптично активними основами бруцином або стрихніном. Унаслідок різної розчинності один з діастереомерів утворює осад, а інший, більш розчинний, — залишається в розчині. Розділені діастереомерні солі потім розкладають до  $\alpha$ -амінокислот.

**Ферментативний метод** розщеплення побудований на гідролізі N-ацил- $\alpha$ -амінокислот ацилазами або естерів  $\alpha$ -амінокислот — естеразами.

**Гідроліз білків.**  $\alpha$ -Амінокислоти добувають лужним, кислотним або ферментативним гідролізом білків. При кислотному гідролізі відбуваються також побічні реакції, наприклад: глутамін та аспарагін гідролізуються до глутамінової та аспарагінової кислот, а триптофан руйнується. Лужний же гідроліз приводить до рацемізації  $\alpha$ -амінокислот. Тому найбільше використовується ферментативний метод гідролізу. Розділення  $\alpha$ -амінокислот у білкових гідролізатах проводять за допомогою іонообмінної хроматографії.

**Мікробіологічний синтез.** Деякі мікроорганізми в процесі своєї життєдіяльності продукують певні  $\alpha$ -амінокислоти. Ці мікроорганізми вирощують на багатих вуглеводами середовищах — крохмалі, меласі, патоці і под. Таким способом добувають аспарагінову та глутамінову кислоти, триптофан, лізин тощо.

### 35.1.4. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТ

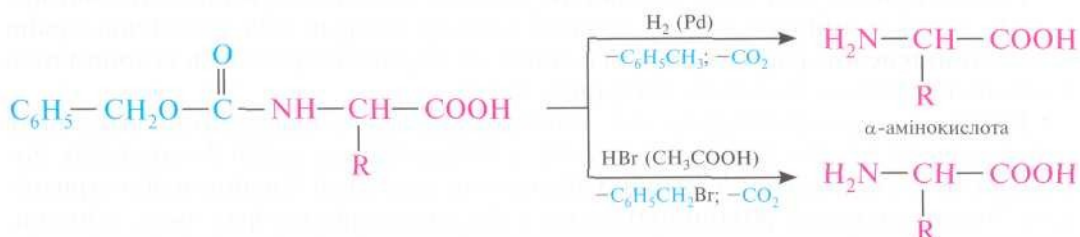
Раніше (див. с. 487, 488) були розглянуті хімічні властивості амінокислот. Розглянемо реакції, що використовуються в аналізі  $\alpha$ -амінокислот, синтезі пептидів або покладені в основу перетворень  $\alpha$ -амінокислот в організмі.

#### РЕАКЦІЇ, ЯКІ ПРОХОДЯТЬ ЗА УЧАСТІ АМІНОГРУПИ

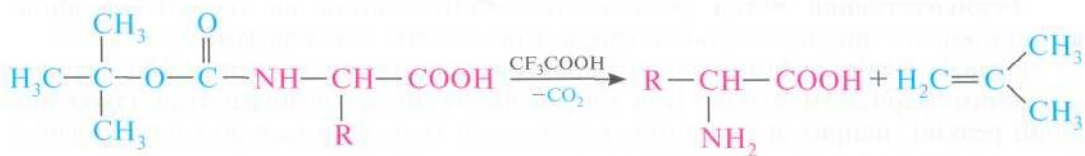
**Утворення N-ацильних похідних амінокислот.** При взаємодії  $\alpha$ -амінокислот з ангідридами або хлорангідридами карбонових кислот утворюються N-ацильні похідні, які відносно легко руйнуються до вихідних  $\alpha$ -амінокислот. Саме тому реакція ацилювання використовується для блокування (захисту) аміногрупи при синтезі пептидів. Як ацилюючі агенти використовують бензоксикарбонілхлорид (*a*) або трет-бутоксикарбоксазид (*b*):



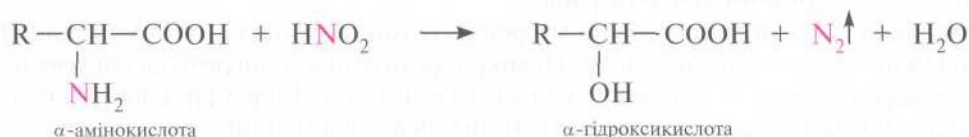
Захисну карбобензоксигрупу видаляють каталітичним гідрогенолізом або дією розчину бромоводню в оцтовій кислоті на холоді:



Трет-бутоксикарбонільну групу руйнують дією трифлуороцтової кислоти:

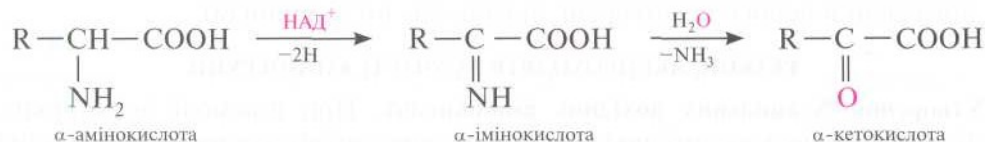


**Деамінування.**  $\alpha$ -Амінокислоти під дією нітритної кислоти перетворюються у відповідні  $\alpha$ -гідроксикислоти:

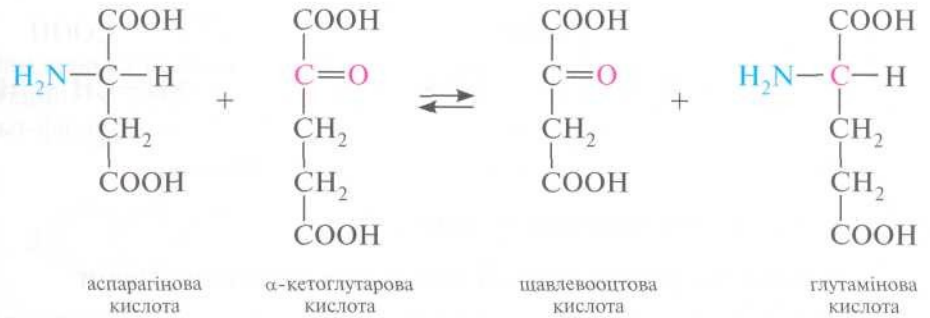


Ця реакція застосовується в аналітичній практиці (*метод Ван-Слайка*). За об'ємом азоту, який виділився, визначають кількісний склад  $\alpha$ -амінокислоти.

В організмі  $\alpha$ -амінокислоти піддаються окисному деамінуванню. Реакція відбувається під дією ферментів оксидаз і окисного агента — коферменту НАД<sup>+</sup>:



**Трансамінування (переамінування).** Процес проходить тільки в живих організмах. Реакція відбувається за участі ферментів трансаміназ і коферменту піридоксальфосфату між  $\alpha$ -аміно- і  $\alpha$ -кетокислотами і зводиться до взаємообміну аміно- і карбонільною групами:

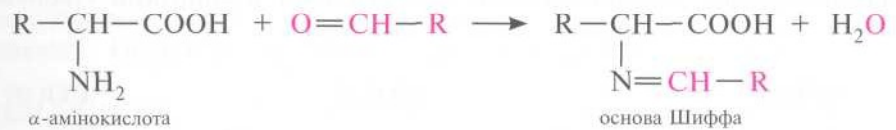


**Взаємодія з карбонільними сполуками.** Формальдегід реагує з α-амінокислотами у водному розчині з утворенням N-гідроксиметильних похідних.

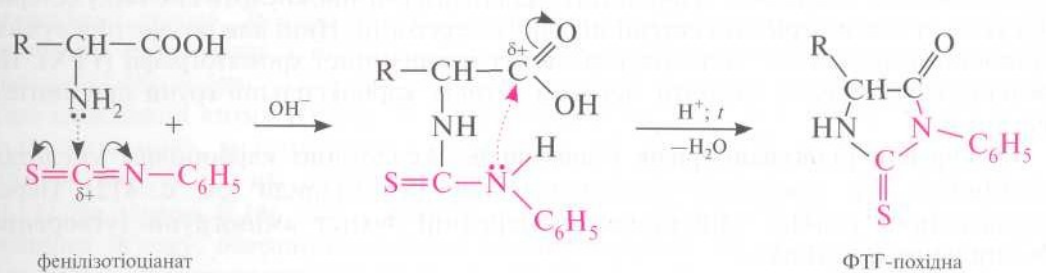
Реакція лежить в основі кількісного визначення α-амінокислот *методом формольного титрування за Серенсенем*.



Інші альдегіди і кетони реагують з α-амінокислотами з утворенням основ Шиффа:

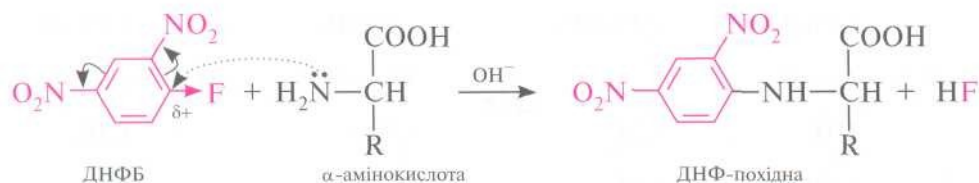


**Взаємодія з фенілізотіоціанатом (реакція Едмана).** При взаємодії α-амінокислот з фенілізотіоціанатом утворюються похідні 3-феніл-2-тіогідантоїну. Спочатку в присутності лугу відбувається приєднання фенілізотіоціанату по аміногрупі α-амінокислоти, а потім при нагріванні отриманого продукту приєднання в присутності мінеральної кислоти відбувається циклізація з утворенням похідної *фенілітіогідантоїну* (ФТГ-похідна):



Реакція використовується для встановлення будови пептидів (*деградація за Едманом*).

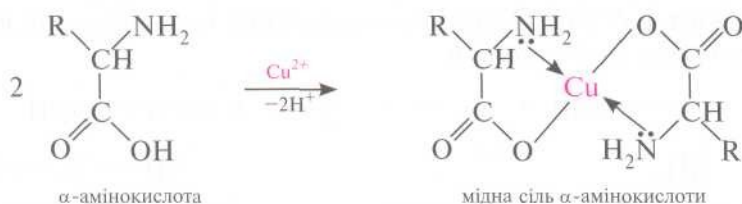
**Взаємодія з 2,4-динітрофлуоробенzenом (реактив Сенгера).** Використовується для встановлення будови пептидів. При взаємодії α-амінокислот з 2,4-динітрофлуоробенzenом (ДНФБ) утворюється N-динітрофенільна похідна (ДНФ-похідна):



Реакція перебігає за механізмом  $S_N$  (див. с. 262).

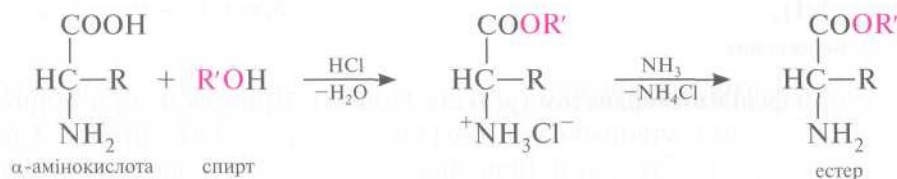
#### РЕАКЦІЇ, ЯКІ ПЕРЕБІГАЮТЬ ЗА УЧАСТІ КАРБОКСИЛЬНОЇ ГРУПИ

**Утворення хелатних сполук.** Характерною особливістю  $\alpha$ -амінокислот є здатність утворювати міцні хелати — комплексні солі з іонами важких металів:



Незначна розчинність і інтенсивне забарвлення хелатів Купруму(II) дозволяє використовувати їх в аналітичній практиці для виявлення  $\alpha$ -амінокислот.

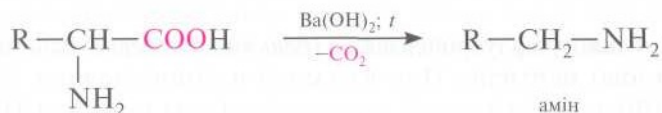
**Утворення естерів.**  $\alpha$ -Амінокислоти при взаємодії зі спиртами утворюють естери:



Естери  $\alpha$ -амінокислот розчинні в органічних розчинниках, легкі та добре переганяються. Ці їх властивості використовуються при розділенні суміші  $\alpha$ -амінокислот у білкових гідролізатах. Для цього  $\alpha$ -амінокислоти спочатку естерифікують, а потім отримані естери піддають перегонці. Нині для розділення суміші естерів  $\alpha$ -амінокислот застосовують метод газорідинної хроматографії (ГРХ). Ця реакція слугує також зручним методом захисту карбоксильної групи при синтезі пептидів.

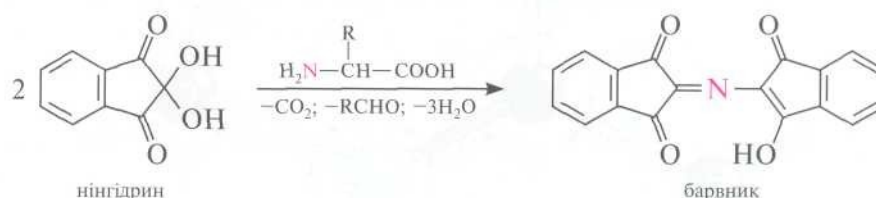
**Утворення галогенангідридів і ангідридів.** Аналогічно карбоновим кислотам  $\alpha$ -амінокислоти утворюють галогенангідриди та ангідриди (см. с. 412). Перед проведенням реакції здійснюють попередній захист аміногрупи (утворення N-ацильних похідних).

**Декарбоксілювання.**  $\alpha$ -Амінокислоти відносно легко декарбоксілюються:



35.1.5. ІДЕНТИФІКАЦІЯ  $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТ

**Нінгідринова реакція.** Для виявлення  $\alpha$ -амінокислот використовується реакція з нінгідрином (див. с. 488), унаслідок якої утворюється продукт, забарвлений у синьо-фіолетовий колір з максимумом поглинання в ділянці 570 нм:

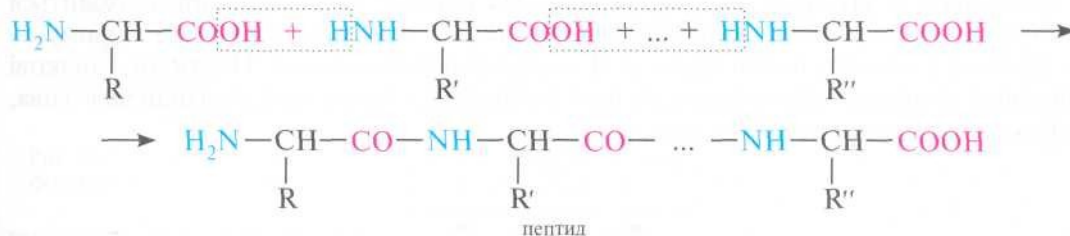


Нінгідриновий реактив застосовується в хроматографічному аналізі для проявлення хроматограм на папері та у тонкому шарі сорбенту, а також для кількісного колориметричного визначення  $\alpha$ -амінокислот.

**Ксантопротеїнова реакція.** Для виявлення  $\alpha$ -амінокислот, що містять у структурі ароматичні цикли, використовують реакцію з концентрованою нітратною кислотою. У результаті нітрування ароматичного циклу  $\alpha$ -амінокислот утворюється нітропохідна, забарвлена в жовтий колір.

## 35.2. БУДОВА ПЕПТИДІВ І БІЛКІВ

$\alpha$ -Амінокислоти внаслідок взаємодії аміно- і карбоксильних груп здатні до поліконденсації. Поліаміди, які утворюються, називають *пептидами*:



Групу  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$  між двома  $\alpha$ -амінокислотними фрагментами називають *пептидною групою*. Зв'язок  $\text{C}-\text{N}$ , за допомогою якого залишки  $\alpha$ -амінокислот сполучені в пептидах і білках, називають *пептидним зв'язком*. Атом Карбону пептидної групи (рис. 35.1) знаходиться в  $sp^2$ -гібризованому стані. Неподілена пара електронів атома Нітрогену взаємодіє з  $\pi$ -елекtrонами карбонільної групи ( $p, \pi$ -кон'югація), унаслідок чого подвійний зв'язок  $\text{C}=\text{O}$  трохи подовжується (124 нм замість 121 нм звичайного зв'язку), а зв'язок  $\text{C}-\text{N}$  дещо вкорочується (0,132 нм замість 0,146 нм) і, відповідно, набуває значною мірою характеру подвійного зв'язку, обертання навколо якого утруднене. Отже, електронна будова зумовлює жорстку площинну структуру пептидної групи.

Наявність пептидної групи в молекулах пептидів і білків підтверджується *біуретовою реакцією*: при взаємодії з лужним розчином купрум(II) сульфату утворюється фіолетове забарвлення (див. с. 496).

Залежно від кількості амінокислотних залишків пептиди поділяють на ди-, три-, тетрапептиди і т. д. Пептиди з молекулярною масою менше 10 000 умовно

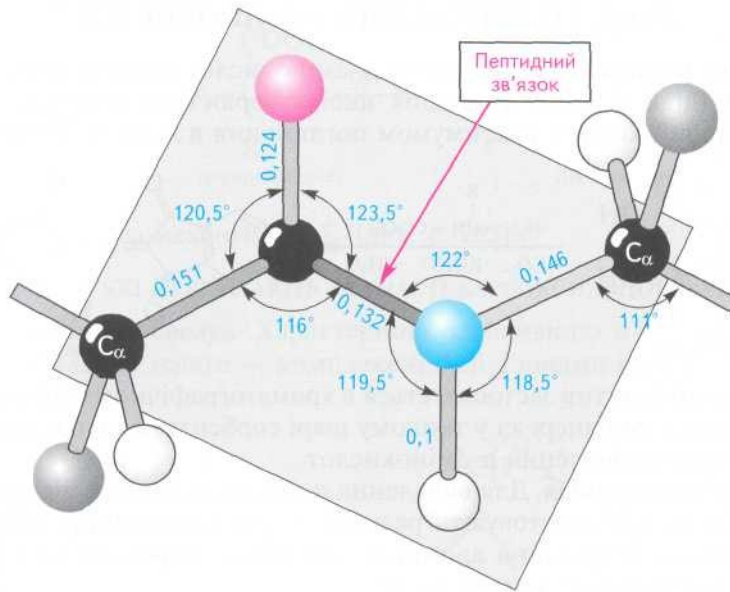
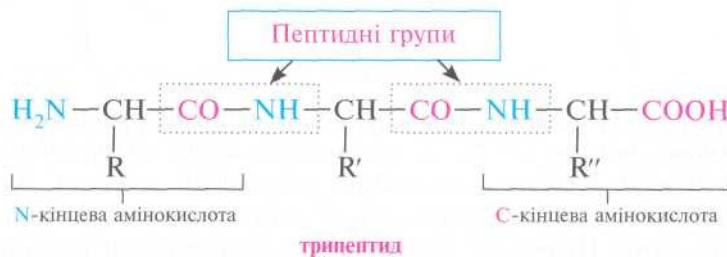


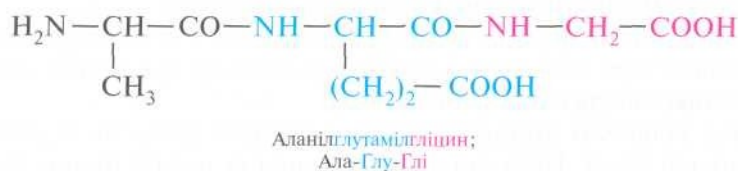
Рис. 35.1. Будова пептидної групи

відносять до поліпептидів, а більше 10 000 — до білків. Тому між білками і пептидами важко провести чітку межу, проте білки мають складнішу структуру.

При величезному різноманітті в природі білків і пептидів будова їх поліпептидного (поліамідного) ланцюга ідентична. Вона складається з пептидних (CONH) і метинових (CH) груп, які чергуються. На одному кінці ланцюга знаходиться амінокислота з вільною аміногрупою (*N-кінцева амінокислота*), а на іншому — з вільною карбоксильною групою (*C-кінцева амінокислота*). Пептидні і білкові ланцюги прийнято записувати так, щоб *N-кінцева амінокислота* знаходилася зліва, а *C-кінцева амінокислота* — справа:



Назви пептидів утворюються шляхом послідовного перерахування всіх амінокислот, починаючи з *N-кінцевої амінокислоти*, причому назви амінокислот, крім останньої, набувають суфікса *-ил (-il)*. За цією послідовністю пишуть і скорочені позначення:



*Певну послідовність α-амінокислот, які входять у цей поліпептидний ланцюг, називають первинною структурою пептиду або білка.*

Зміна амінокислотної послідовності приведе до порушення або зникнення біологічної активності білка. Білки відрізняються від пептидів більш складним рівнем структури. У структурній організації білків, крім первинної, вирізняють вторинну, третинну і четвертинну структури.

*Вторинною структурою білка називають просторове розташування (просторове укладання) атомів основного поліпептидного ланцюга.*

Розрізняють два типи вторинної структури білків — α-спіраль і складчасту β-структуру.

α-Спіраль має просторову форму, подібну до правозакручених гвинтових сходів (рис. 35.2). Оскільки вона побудована з ділянок ( $\text{—NH—}\overset{\alpha}{\text{C}}\text{H—C(O)—}$ ), які

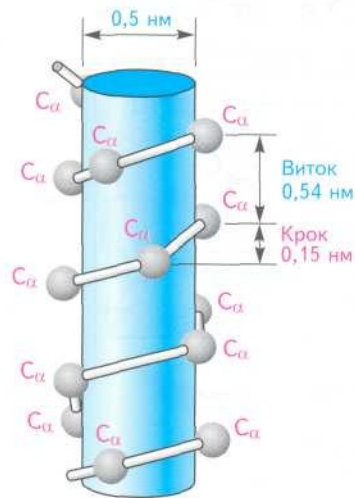


Рис. 35.2. Схема α-спіральної конформації поліпептидного ланцюга

повторюються, то розміри її досить сталі. На один виток спіралі припадає приблизно 3,6 амінокислотного залишку, що відповідає лінійній відстані вздовж осі спіралі 0,54 нм. Діаметр спіралі дорівнює 0,5 нм. Крок спіралі (відстань між однаковими атомами) становить 0,15 нм.

У формуванні спіральної структури головну роль виконують водневі зв'язки, що утворюються між групами  $\text{C=O}$  і  $\text{NH}$ , розділеними трьома амінокислотними залишками. Водневі зв'язки майже паралельні осі спіралі, а оскільки кожна група  $\text{C=O}$  і  $\text{NH}$  α-спіралі бере участь в утворенні водневого зв'язку, то це робить конформацію досить стійкою.

Найчастіше поліпептидні ланцюги в білках спіралізуються не повністю. Наприклад, залишки проліну та оксипроліну не містять атомів Гідрогену в пептидній групі і відповідно не беруть

участі в утворенні водневих зв'язків: поліпептидний ланцюг на цих ділянках просто зігнутий. Ізопропільна група валіну також створює стеричні перешкоди для спіралізації.

Іншим типом вторинної структури є так звана складчаста β-структура, в якій окремі поліпептидні ланцюги в зигзагоподібній конформації покладені паралельно один до одного і сполучені між собою численними водневими зв'язками. Якщо поліпептидні ланцюги мають однаковий напрям від N- до C-кінця, то утворюється паралельна складчаста β-структура, а якщо протилежний — антипаралельна (рис. 35.3). У β-структурі бокові групи амінокислотних залишків знаходяться вище і нижче умовної площини, проведеної через структуру.

*Поліпептидний ланцюг, який має той чи інший тип вторинної структури, здатний певним чином скручуватися в просторі, що і визначає третинну структуру білка, тобто загальну форму поліпептидного ланцюга.*

Третинна структура, крім водневих зв'язків, стабілізується іонними (між додатковими карбоксильними і аміногрупами) та ковалентними (дисульфідні

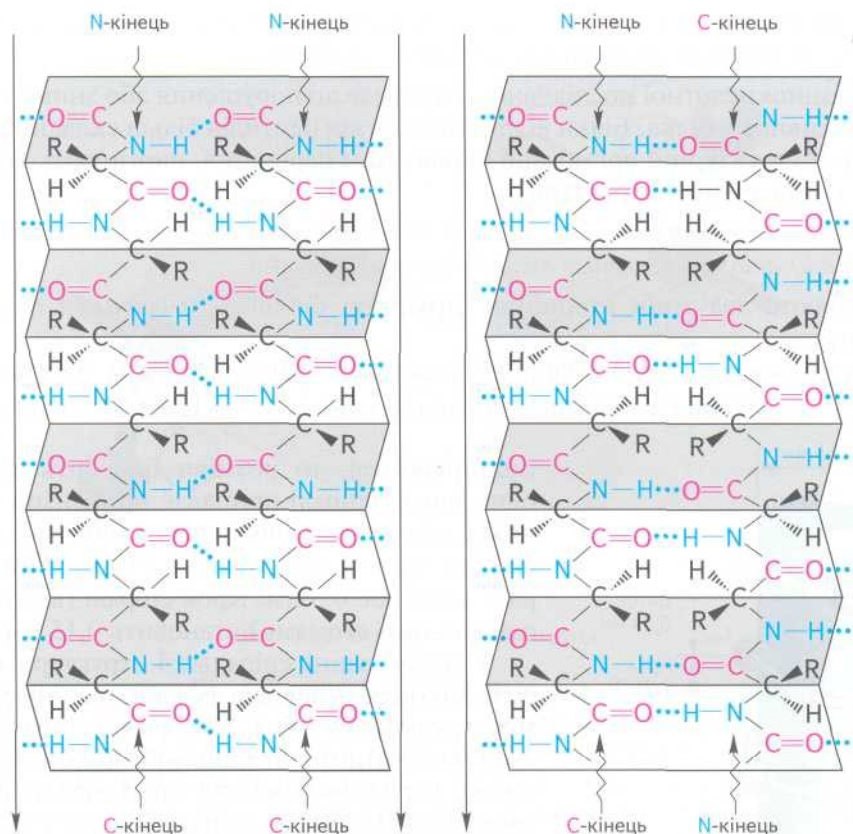


Рис. 35.3. Ділянки складчастої  $\beta$ -структури:  
 а — паралельна; б — антипаралельна

містки в цистині) зв'язками, а також гідрофобною взаємодією (вандерваальсові сили притягання між неполярними боковими групами амінокислотних залишків) (рис. 35.4).

Третинна структура білка формується також під впливом водного середовища клітини, що пов'язано зі здатністю води гідратувати деякі гідрофільні бокові групи амінокислотних залишків і змістити всередину білкової молекули гідрофобні групи.

*Четвертинна структура білка належить до макромолекул, до складу яких входять кілька поліпептидних ланцюгів (субодиниць), сполучених між собою нековалентними зв'язками.*

Для виявлення пептидом специфічних функцій в організмі необхідно відтворити лише його первинну структуру, а у випадку білка — відтворити всі його конформаційні особливості (див. рис. 35.5).

Особливе місце в розвитку хімії білків посідає визначення поліпептидної структури гормонів — *вазопресину*, *окситоцину* та *інсуліну*. У 1953 році американський біохімік Вінсент Дю Віль розшифрував будову гормонів гіпофіза окситоцину і вазопресину. Він установив, що спільним структурним елементом цих



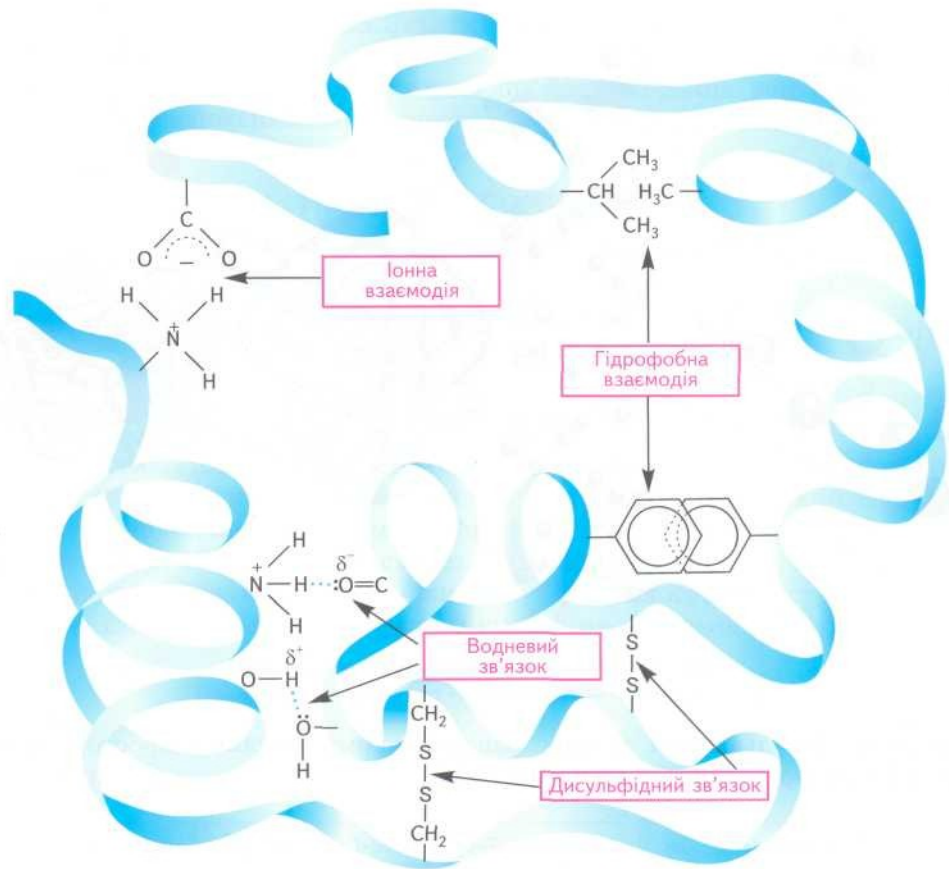
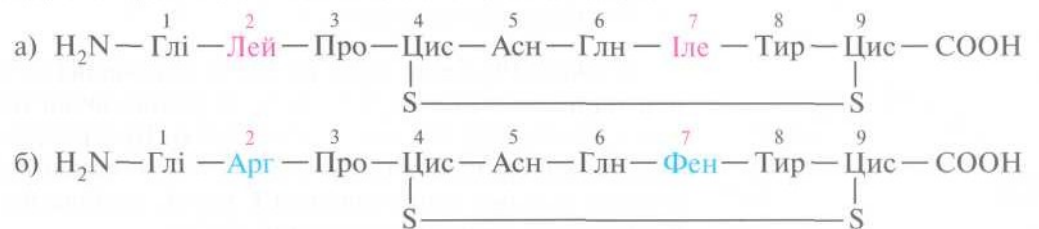


Рис. 35.4. Взаємодії, які визначають структуру білка

гормонів є пептид з дев'яти амінокислотних залишків з дисульфідним зв'язком —S—S— (між четвертим і дев'ятим). Зазначені гормони відрізняються лише двома амінокислотними фрагментами: замість лейцину та ізолейцину в окситоцині (а) вазопресин (б) містить аргінін і фенілаланін:



При цьому окситоцин викликає скорочення гладенької мускулатури, зокрема матки, а вазопресин підтримує баланс рідини в організмі.

Десять років (1943—1953) знадобилося англійському біохіміку Фредеріку Сенгеру для розшифровки структури гормону підшлункової залози — інсуліну. Він установив, що молекула складається з двох поліпептидних ланцюгів, зв'язаних між собою дисульфідними містками: А-ланцюг містить 21 амінокислотний залишок

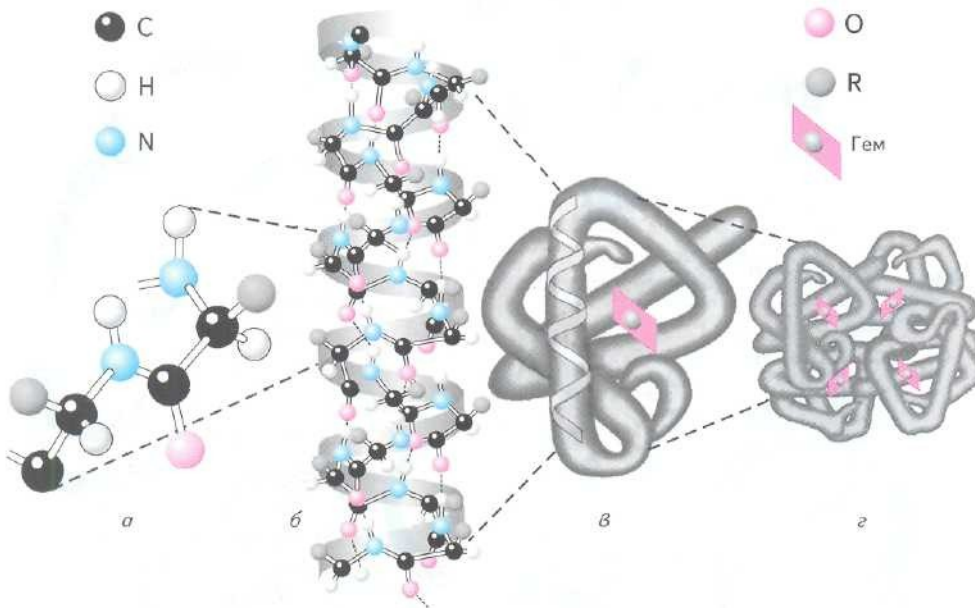


Рис. 35.5. Рівні структури білка гемоглобіну:  
а — первинна; б — вторинна; в — третинна; г — четвертинна

і додатковий дисульфідний зв'язок, завдяки якому інсулін у просторі утворює петлю, а Б-ланцюг — 30 залишків (рис. 35.6).

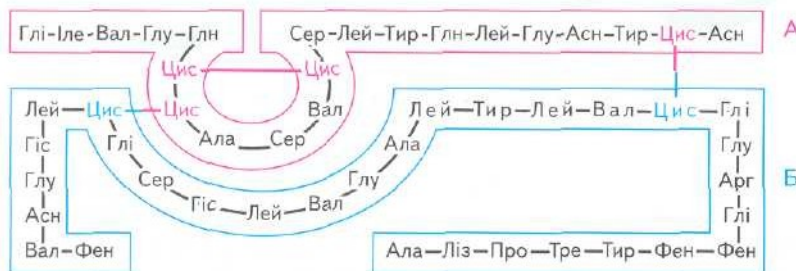
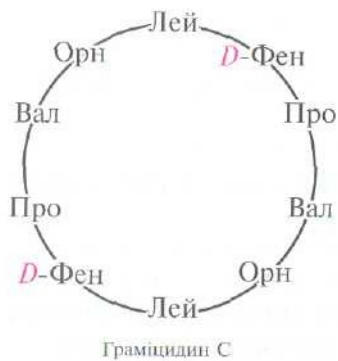


Рис. 35.6. Будова бичого інсуліну

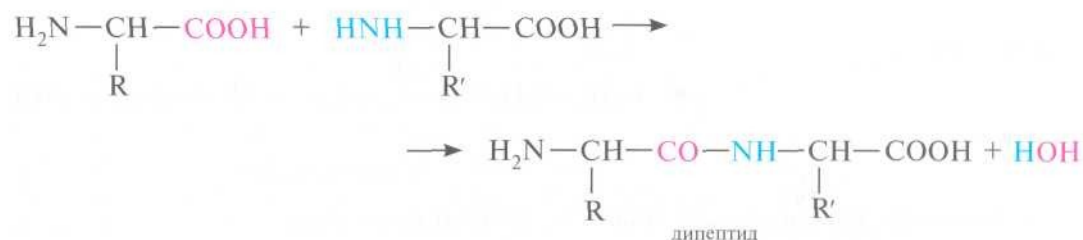


У 1963—1964 році було синтезовано обидва поліпептидні ланцюги інсуліну. Інсулін різних видів тварин і людини відрізняється за будовою. Ці структурні відмінності припадають на ділянку 8—10 ланцюга А. Інсулін регулює вміст глюкози в крові, нестача його в організмі спричиняє цукровий діабет.

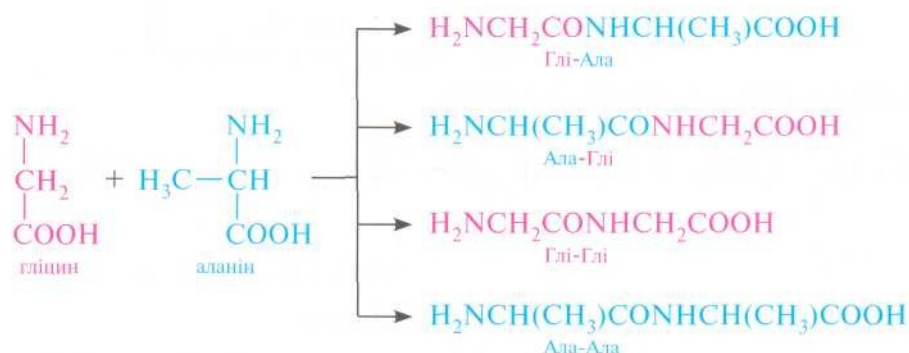
До поліпептидів належать деякі широко вживані антибіотики. Граміцидин С — циклічний декапептид, що використовується для лікування захворювань, спричинених стрептококами, пневмококами тощо, містить, крім амінокислотних залишків *L*-ряду, два залишки *D*-фенілаланіну.

## 35.3. СИНТЕЗ ПЕПТИДІВ

В основі синтезу пептидів лежить процес утворення пептидного (амідного) зв'язку між карбоксильною групою однієї  $\alpha$ -амінокислоти та аміногрупою — іншої.



Однак через дипольну природу  $\alpha$ -амінокислот (цвітер-іонна структура) проведення реакції вимагає високого температурного режиму, який сприяє різним небажаним побічним процесам (наприклад, циклізації з утворенням дикетопіперазинів, див. с. 488). У процесі синтезу виникають складності, пов'язані з необхідністю сполучати залишки  $\alpha$ -амінокислот у певній послідовності. Наприклад, при взаємодії гліцину та аланіну можливе утворення чотирьох дипептидів:



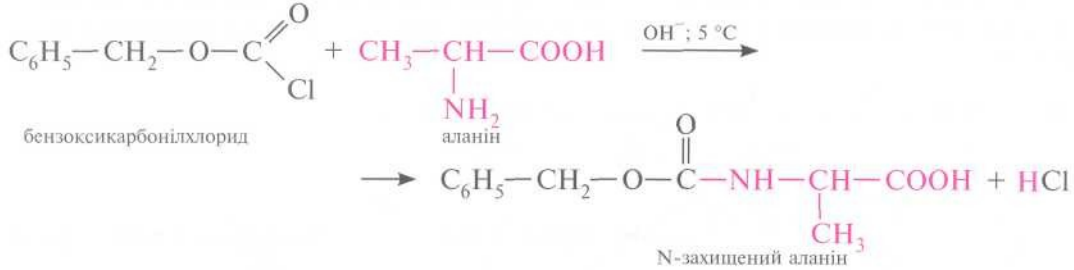
Тому для проведення цілеспрямованого синтезу слід створити такі умови, за яких одна з амінокислот реагувала би зі своєю карбоксильною групою, а інша — з аміногрупою. З цією метою здійснюють захист функціональних груп ( $-\text{NH}_2$  та  $-\text{COOH}$ ), які не беруть участі в утворенні пептидного зв'язку. Захисні групи обирають так, щоб потім кожну з них незалежно одна від одної можна було легко видалити, не руйнуючи при цьому пептидного зв'язку.

Для захисту аміногруп використовують реакцію ацилювання, найчастіше бензоксикарбонілхлоридом або *трет*-бутоксикарбонілідом. Важливою властивістю карбобензоксид- і *трет*-бутоксикарбонільних груп є те, що вони надійно захищають хіральний центр амінокислот від рацемізації. Карбобензоксигрупу видаляють каталітичним гідрогенолізом, а *трет*-бутоксикарбонільну — за допомогою трифлуороцтової кислоти. Для захисту карбоксильної групи використовують реакцію естерифікації.

Для підвищення ефективності процесу амідуння здійснюють активацію карбоксильної групи N-заміщеної амінокислоти шляхом перетворення її в хлорангідрид або в змішаний ангідрид (частіше взаємодією з етилхлороформіатом).

Схема синтезу дипептиду аланілгліцину:

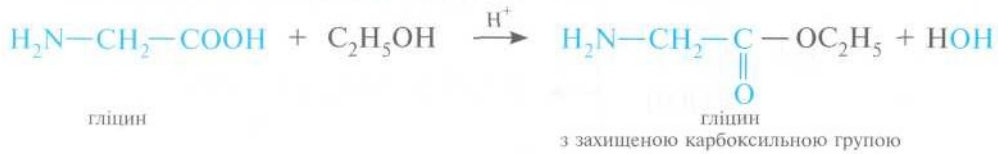
1. Захист аміногрупи аланіну



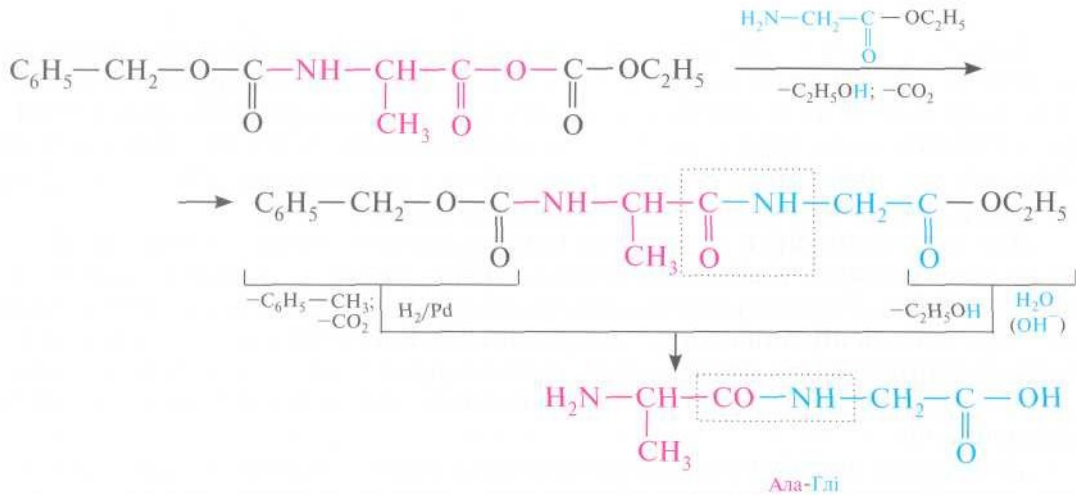
2. Активація карбоксильної групи N-захищеного аланіну



3. Захист карбоксильної групи гліцину



4. Утворення пептидного зв'язку і зняття захисту



Синтез пептидів за наведеною схемою досить складний і трудомісткий.

У 1962 році Роберт Брюс Мерріфілд запропонував більш досконалий метод добування пептидів, так званий твердофазний синтез. Суть останнього полягає в тому, що поліпептидний ланцюг нарощується на твердому носії без виділення проміжних продуктів синтезу. Пептид, фіксований на носії, після кожної стадії ретельно промивають від надлишку реагентів і побічних продуктів. Відщеплюють кінцевий продукт від носія за допомогою суміші бромідної і трифлуороцтової кислот.

Як твердий носій використовують зерна полімерної смоли, яка містить хлорометильні (—CH<sub>2</sub>Cl) групи, названі *якірними групами*, з якими реагує карбоксильна група N-захисненої α-амінокислоти. Унаслідок взаємодії відбувається фіксація C-кінця майбутнього поліпептиду на поверхні носія. Аміногрупу, як правило, захищають *трет*-бутоксикарбонільною групою (БОК), яка легко видаляється дією трифлуороцтової кислоти. Пептидний зв'язок утворюється в присутності активатора карбоксильної групи — N,N'-дициклогексилкарбодіімиду (ДЦГК) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>—N=C=N—C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>. Широке використання цієї речовини пов'язано з легкістю добування, простотою застосування, а також швидкістю та ефективністю перебігу реакції конденсації в його присутності:



Нині твердофазний синтез пептидів проводять у спеціальних синтезаторах, де всі етапи здійснюються автоматично з запрограмованою подачею відповідних α-амінокислот.

### 35.4. СКЛАДНІ БІЛКИ (ПРОТЕЇДИ)

Залежно від структури білки поділяють на *прості (протеїни)* і *складні (протеїди)*. Останні, крім білка, містять у своїй структурі хімічно зв'язану з ним *простетичну* групу — *небілкову частину молекули*. За природою простетичної групи протеїди поділяють на *ліпопротеїди, нуклеопротеїди, глікопротеїди, хромопротеїди, фосфопротеїди та металопротеїди*.

Ліпопротеїди як простетичні групи містять ліпіди, нуклеопротеїди — нуклеїнові кислоти, глікопротеїди — вуглеводи, хромопротеїди — пігменти, фосфопротеїди — фосфатну кислоту, металопротеїди — метали.

Існують також складні білкові комплекси, до складу яких одночасно входять білки, ліпіди і вуглеводи, названі *гліколіпопротеїдами*. Вони містяться в сполучній тканині, клітинних стінках бактерій тощо.

Залежно від просторової форми молекул білки поділяють на *глобулярні* та *фібрилярні*. Глобулярні білки мають сферичну або еліпсоїдну форму, фібрилярні — складаються з витягнутих ниткоподібних макромолекул, які називають *протеноїдами*.

Глобулярні білки (альбумін, глобулін) малостійкі до дії температури, кислот і лугів, а фібрилярні (білки волосся, нігтів, епідермісу; білки сполучної, кісткової, хрящової тканини тощо) дуже стійкі.

Під впливом багатьох чинників (підвищеної температури, зміни рН середовища, УФ- і  $\gamma$ -випромінювання тощо) відбувається руйнування просторової форми білків при збереженні первинної структури. Цей процес називається *денатурацією білка* (рис. 35.7).

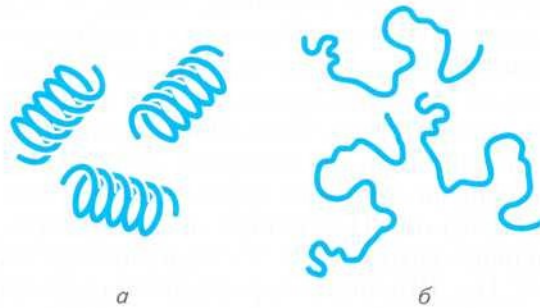


Рис. 35.7. Денатурація білка:  
а —  $\alpha$ -спіраль; б — денатурований білок

Денатурація є здебільшого необоротним процесом і призводить до втрати біологічних функцій білків. Приклад теплової денатурації — «зсідання» яєчних білків при варінні яєць. При денатурації відбувається розрив водневих зв'язків, які стабілізують просторову форму білка. Денатурований білок утрачає розчинність, унаслідок чого первісна просторова форма його не може бути відновлена. Денатурація може спричинитися утворенням нерозчинних солей білків. Це відбувається при отруєнні солями важких металів (Hg, Pb тощо). Як протиотруту в таких випадках використовують білки з підвищеним вмістом кислотних груп, наприклад яєчний альбумін. Виконуючи роль конкурента, ці білки зв'язують метали з утворенням нерозчинних солей, які виводяться з організму.

## НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ

*Нуклеїновими кислотами (полінуклеотидами) називають біополімери, які здійснюють збереження та передачу генетичної інформації в усіх живих організмах, що безпосередньо беруть участь у біосинтезі білка.*

Нуклеїнові кислоти (від лат. *nucleus* — ядро) уперше виявив 1868 року швейцарський хімік Йоганн Фрідріх Мішер у ядрах клітин. Пізніше аналогічні речовини було знайдено в протоплазмі клітин.

Вони входять до складу складних білків — *нуклеопротеїдів*, які містяться в усіх клітинах організму людини, тварин, рослин, бактерій і вірусів. Кількість нуклеїнових кислот у різних нуклеопротеїдах, крім вірусних, коливається в межах від 40 до 65%.

### 36.1. БУДОВА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

Нуклеїнові кислоти, подібно до білків, є високомолекулярними органічними сполуками, але на відміну від білків, які утворюють при гідролізі  $\alpha$ -амінокислоти, мономерними одиницями нуклеїнових кислот є *нуклеотиди*. Тому нуклеїнові кислоти називають ще *полінуклеотидами*.

Мономери нуклеїнових кислот — *нуклеотиди* — мають також досить складну будову. При гідролізі нуклеотидів утворюються *вуглевод*, *фосфатна кислота* та *гетероциклічні основи*.

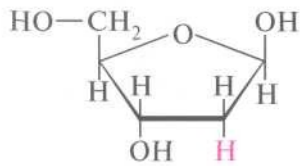
*Хімічна структура, що складається з вуглеводу і гетероциклічної основи, називається нуклеозидом.*

У цілому гідроліз нуклеїнових кислот можна зобразити схематично:

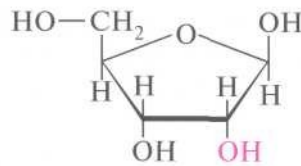


Залежно від природи вуглеводу, який уходить до складу нуклеотидів, нуклеїнові кислоти поділяють на два види — *дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК)*, що містять вуглевод 2-дезоксид-*D*-рибозу, і *рибонуклеїнові кислоти (РНК)*, які включають вуглевод *D*-рибозу.

2-Дезокси-*D*-рибоза та *D*-рибоза входять до складу нуклеїнових кислот у  $\beta$ -фуранозній формі:

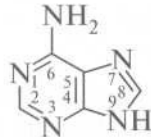


2-дезоксид-*D*-рибоза;  
2-дезоксид-β-*D*-рибофураноза

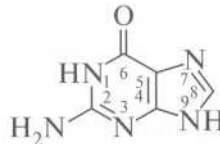


*D*-рибоза;  
β-*D*-рибофураноза

Гетероциклічні основи, які входять до складу нуклеїнових кислот, є похідними пурину та піримідину. До основ групи пурину належить *аденін* (A)<sup>1</sup> і *гуанін* (G):

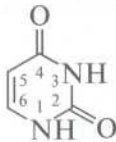


аденін (A);  
6-амінопурін

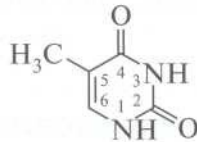


гуанін (G);  
2-аміно-6-оксопурін

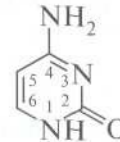
Основами групи піримідину є *урацил* (U), *тимін* (T), *цитозин* (C):



урацил (U);  
2,4-діоксопіримідин

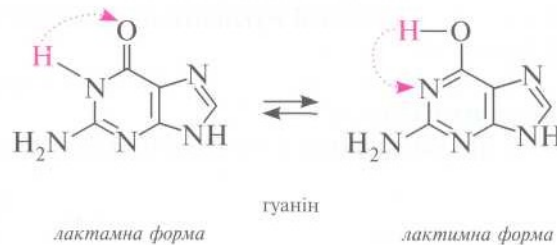
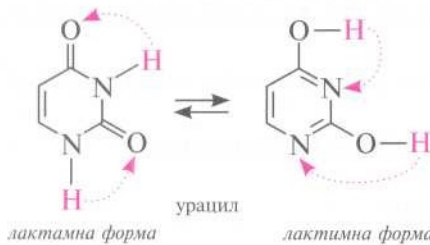


тимін (T);  
5-метил-2,4-діоксопіримідин

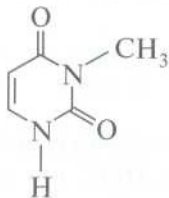


цитозин (C);  
4-аміно-2-оксопіримідин

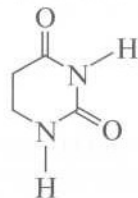
До складу ДНК входять аденін, гуанін, цитозин і тимін, до складу РНК — аденін, гуанін, цитозин, урацил. Для гуаніну, урацилу, тиміну і цитозину характерна *лактам-лактимна таутомерія*:



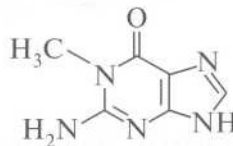
До складу нуклеїнових кислот можуть уходити гіпоксантин, метильні похідні урацилу і гуаніну, гідровані похідні урацилу тощо.



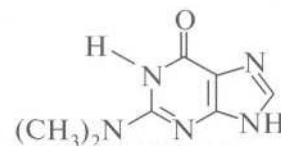
3-*N*-метилурацил  
(*m*<sup>3</sup>У)



дигідроурацил  
(УН<sub>2</sub>)



1-*N*-метилгуанін  
(*m*<sup>1</sup>Г)



2-*N,N'*-диметилгуанін  
(*m*<sup>2</sup>Г)

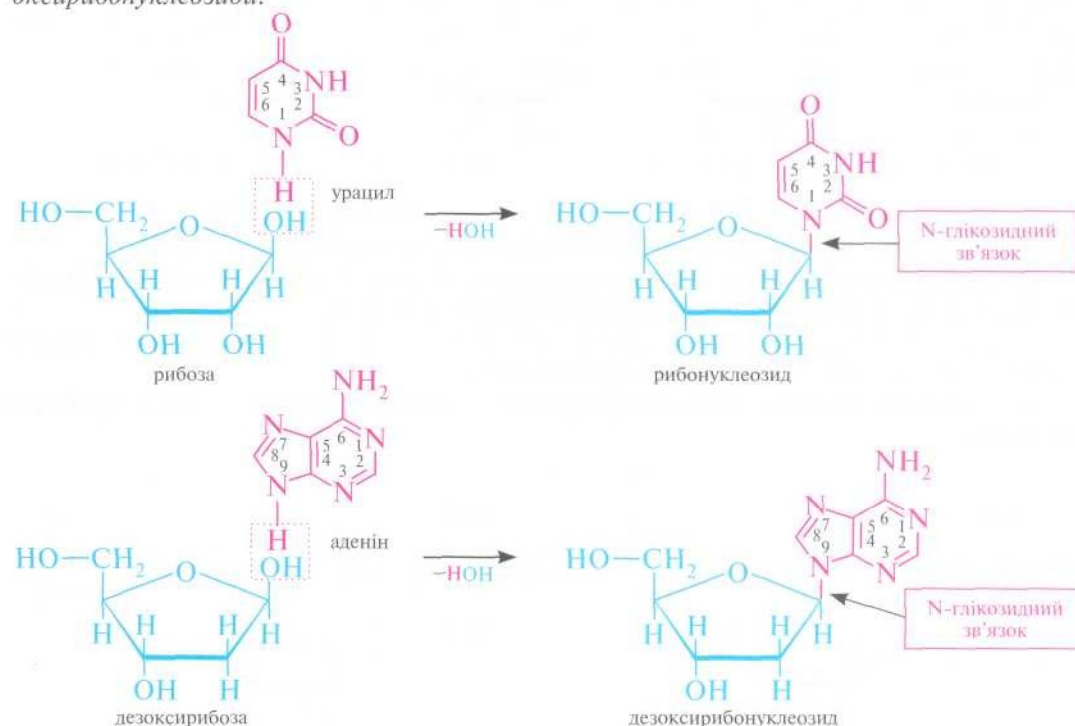
<sup>1</sup> Для зручності нуклеїнові основи прийнято позначати однолітерними символами.



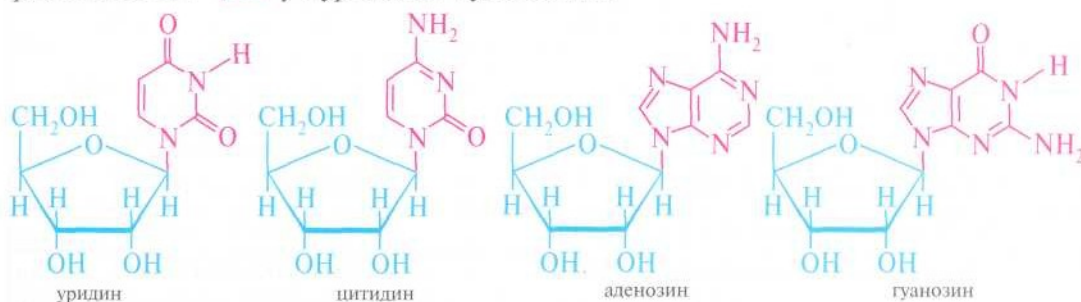
У нуклеїнових кислотах органічні основи сполучені N-глікозидним зв'язком із залишком *D*-рибози чи 2-дезоксид-*D*-рибози. Глікозидний зв'язок здійснюється за рахунок напівацетального гідроксиду моносахариду (C-1')<sup>1</sup> і атома Гідрогену при N-1 у піримідинових або N-9 у пуринових основах.

*N*-Глікозиди, які складаються із залишків гетероциклічних основ і *D*-рибози або 2-дезоксид-*D*-рибози, називають нуклеозидами.

Залежно від природи вуглеводного залишку розрізняють рибонуклеозиди і дезоксирибонуклеозиди.

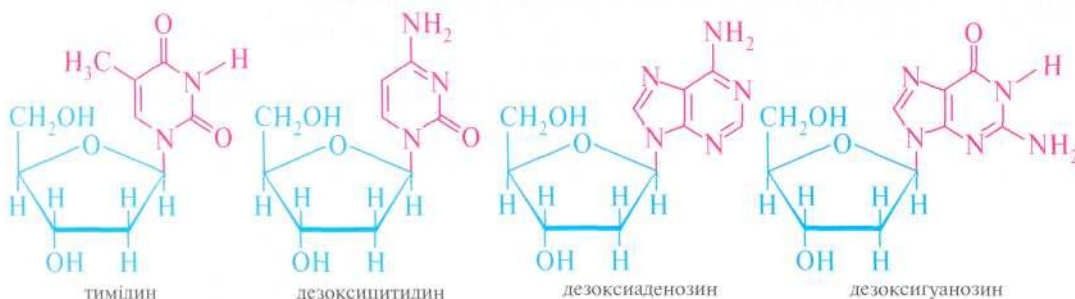


Назви нуклеозидів утворюють аналогічно назвам глікозидів. Так, нуклеозид, який складається з рибози та урацилу, називають β-урацилрибофуранозидом, нуклеозид з дезоксирибози та аденіну — β-аденіндезоксирібофуранозидом і т. д. Проте частіше застосовують назви, які для рибонуклеозидів утворюють із *триві-альних назв* відповідних гетероциклічних основ із закінченням *-идин (-идин)* у піримідинових і *-озин* у пуринових нуклеозидів:



<sup>1</sup> Для розрізнення атомів Карбону рибози і дезоксирибози від атомів Карбону, які входять до складу пуринових і піримідинових основ, перший прийнято позначати символом «штрих», наприклад С-3'.

У назвах дезоксирибонуклеозидів додатково вводиться префікс *дезокси-*: дезоксиаденозин, дезоксигуанозин, дезоксицитидин. Виняток: назва нуклеозиду, що складається з дезоксирибози та тиміну, — тимідин (замість дезокситимідину).

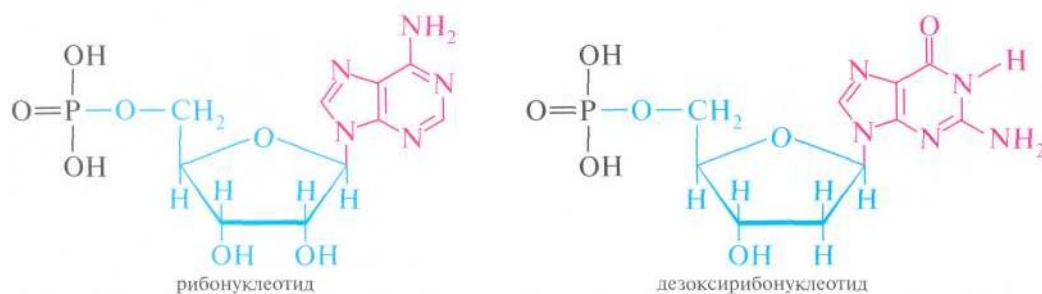


Будучи *N*-глікозидами, нуклеозиди в кислому середовищі піддаються гідролізу. Пуринові нуклеозиди гідролізуються дуже легко, піримідинові — важче.

У нуклеїнових кислотах гідроксильна група біля С-5' або С-3' пентозного залишку нуклеозиду естерифікована фосфатною кислотою.

*Структурна одиниця нуклеїнових кислот, що складається з залишків нуклеозиду і фосфатної кислоти, називається нуклеотидом.*

Залежно від природи пентози розрізняють *рибонуклеотиди* та *дезоксирибонуклеотиди*.

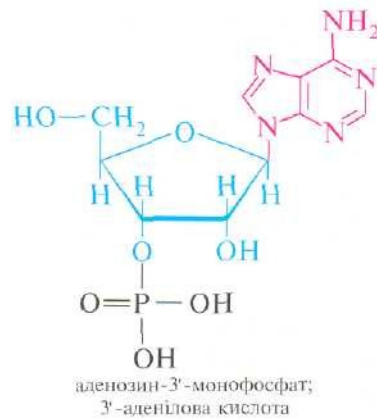


У номенклатурі нуклеотидів застосовують два підходи. З одного боку, їх розглядають як естери — монофосфати, а з іншого — як кислоти (табл. 36.1).

Таблиця 36.1

Номенклатура нуклеотидів

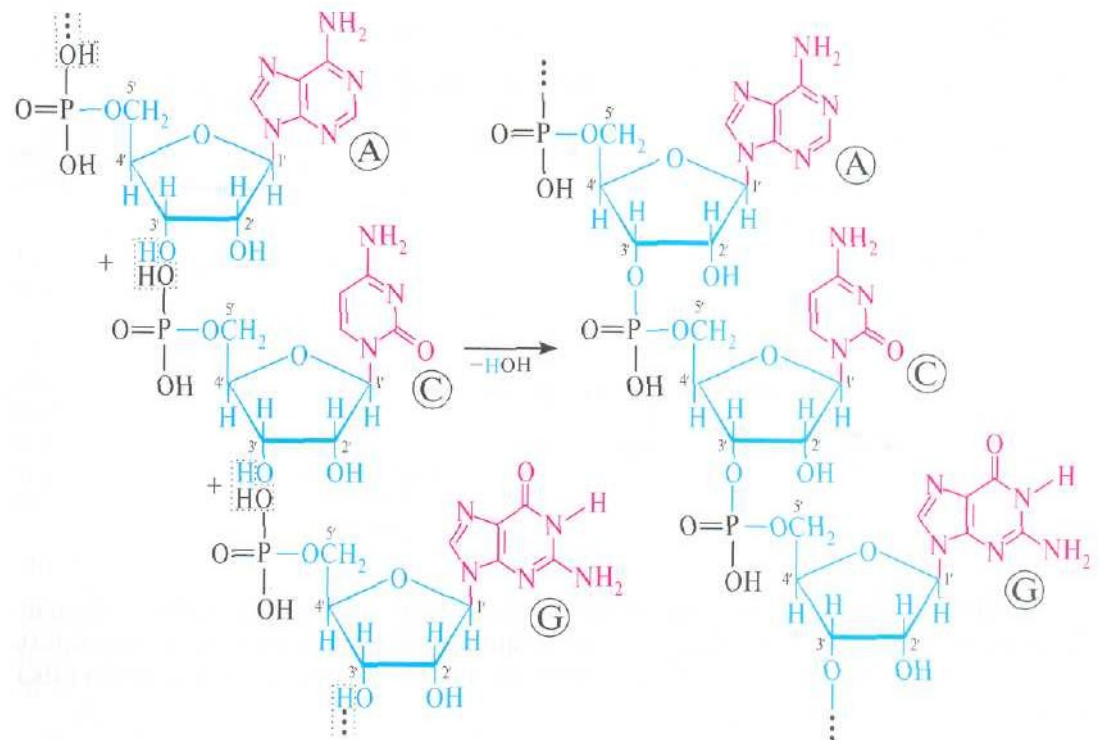
Назви нуклеотидів як монофосфатів	Назви нуклеотидів як кислот
Аденозин-5'-монофосфат (АМФ)	5'-Аденілова кислота
Гуанозин-5'-монофосфат (ГМФ)	5'-Гуанілова кислота
Цитидин-5'-монофосфат (ЦМФ)	5'-Цитидилова кислота
Уридин-5'-монофосфат (УМФ)	5'-Уриділова кислота
Дезоксиаденозин-5'-монофосфат (ДАМФ)	Дезоксиаденілова кислота
Дезоксигуанозин-5'-монофосфат (ДГМФ)	Дезоксигуанілова кислота
Дезоксицитидин-5'-монофосфат (ДЦМФ)	Дезоксицитидилова кислота
Тимідин-5'-монофосфат (ТМФ)	Тиміділова кислота



При гідролізі нуклеїнових кислот поряд з нуклеозид-5'-фосфатами утворюються також нуклеозид-3'-фосфати.

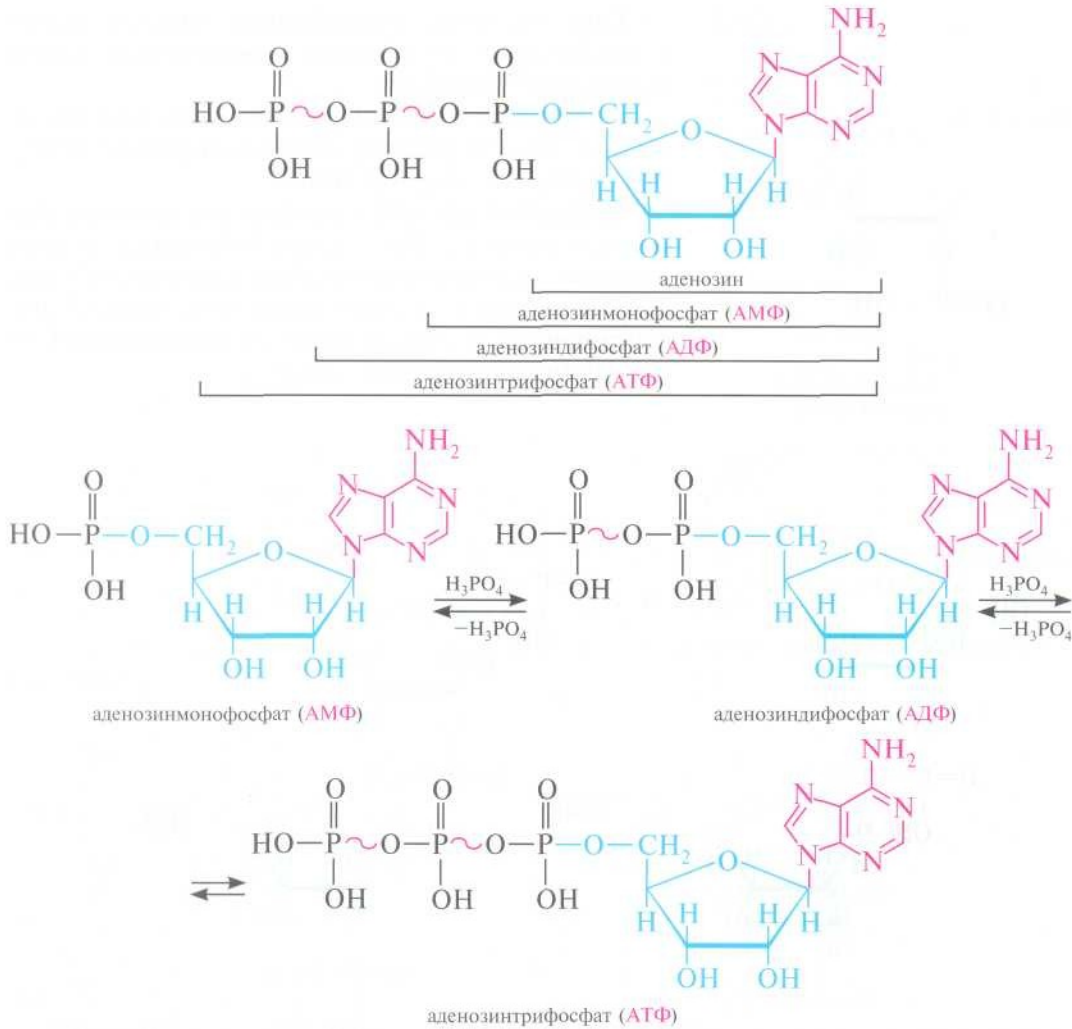
Положення залишку фосфатної кислоти визначається місцем розриву *фосфодіестерового зв'язку* між сусідніми нуклеотидами.

Нуклеїнові кислоти є продуктами полімеризації мононуклеотидів. Нуклеотиди зв'язуються в довгі ланцюги за допомогою фосфодіестерових зв'язків, які утворюються за участі гідроксилу при С-3' попередньої нуклеотидної ланки і гідроксилу при С-5' наступної нуклеотидної ланки:



Мононуклеотиди, динуклеотиди та їх похідні присутні в клітинах також у вільному вигляді і відіграють важливу роль в обміні речовин. У всіх тканинах організму, поряд з нуклеозидмонофосфатами, містяться ди- і трифосфати нуклеозидів.

Особливо широко відомі аденозин-5'-фосфат (АМФ), аденозин-5'-дифосфат (АДФ) і аденозин-5'-трифосфат (АТФ). Ці нуклеотиди здатні взаємоперетворюватися шляхом фосфорилування (приєднання одного або двох залишків фосфатної кислоти до АМФ) або дефосфорилування (відщеплення одного або двох залишків фосфатної кислоти від АТФ). При дефосфорилуванні виділяється значна кількість енергії, яка використовується в організмі для перебігу тих чи інших біологічних процесів, наприклад у біосинтезі білка.



Зв'язок  $O \sim P$  між залишками фосфатної кислоти в молекулах нуклеозидполіфосфатів є *макроергічним зв'язком*<sup>1</sup>, при розриві якої виділяється значна кількість енергії. Тому АТФ у багатьох біохімічних процесах виконує роль постачальника енергії.

### 36.2. РИБОНУКЛЕЇНОВІ (РНК) І ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВІ (ДНК) КИСЛОТИ

Нуклеїнові кислоти — це високомолекулярні гетерополімери, які складаються з залишків фосфатної кислоти і рибози або дезоксирибози, що чергуються, сполучених з гетероциклічними основами, які виступають у полімерному ланцюзі як «бокові групи» (рис. 36.1).

<sup>1</sup> Макроергічними прийнято вважати ті зв'язки, при розриві яких виділяється не менше 20 кДж/моль енергії.

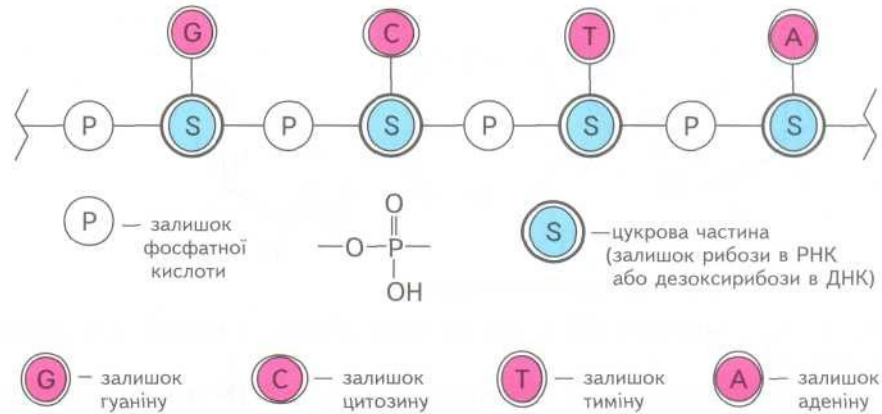


Рис. 36.1. Схема ділянки полінуклеотидного ланцюга молекули нуклеїнової кислоти

*Певна послідовність нуклеотидних ланок у полінуклеотидного ланцюга називається первинною структурою нуклеїнових кислот.*

*Просторова орієнтація полінуклеотидних ланцюгів у молекулі називається вторинною структурою нуклеїнових кислот.*

Уперше вторинну структуру ДНК у вигляді моделі з подвійною спіраллю (рис. 36.2) описали американський біохімік Джеймс Уотсон і англійський біохімік Френсіс Крік (1953).

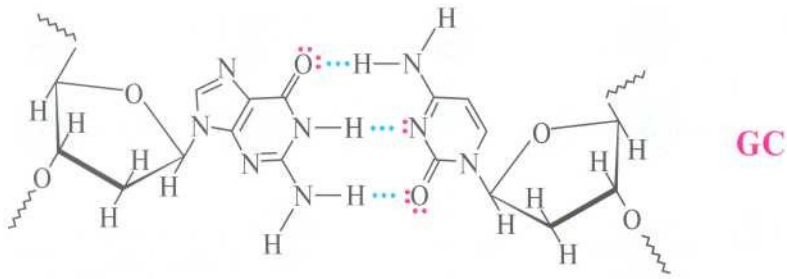
Узагальнивши роботи Лайнуса Полінга, Олександра Тодда, Ервіна Чаргаффа, Моріса Уїлкінса та інших, вони дійшли висновку, що молекула ДНК має вигляд двох паралельних правозакручених спіралей (подвійна спіраль), фіксованих між собою вандерваальсовими силами притягання, що діють уздовж спіралі між ядрами гетероциклічних основ (міжплощинна вертикальна взаємодія). Крім того, вторинна структура стабілізується водневими зв'язками між залишками гетероциклічних основ двопаралельних спіралей.

У моделі Уотсона і Кріка діаметр спіралі 1,8–2,0 нм. Кожен виток спіралі містить 10 пар основ. Крок спіралі дорівнює 3,4 нм.

Відстань між площинами основ по вертикалі становить 0,34 нм. Полінуклеотидні ланцюги подвійної спіралі розташовані в протилежному напрямі. На одній нитці подвійної спіралі фосфодіестерові зв'язки утворені за типом 5'–3', а на другій — навпаки, за типом 3'–5'.

Між піримідиновими та пуриновими основами паралельних ниток подвійної спіралі ДНК утворюються водневі зв'язки: аденін утворює зв'язок з тиміном, а гуанін — із цитозином. Тому їх називають *комплементарними парами* (АТ і GC):





Пара основ гуанін-цитозин

У комплементарній парі GC є три водневі зв'язки, а в комплементарній парі АТ — тільки два.

РНК є одинарною спіраллю. Вторинна структура РНК має відносно невелику масу.

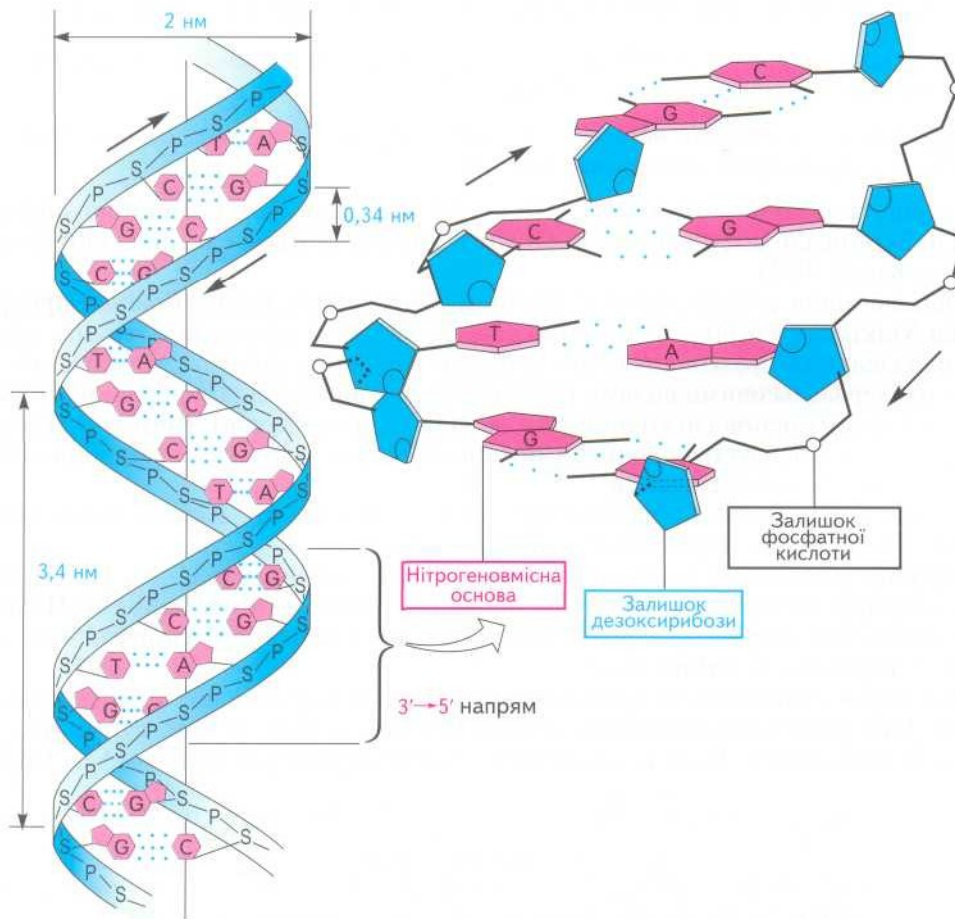
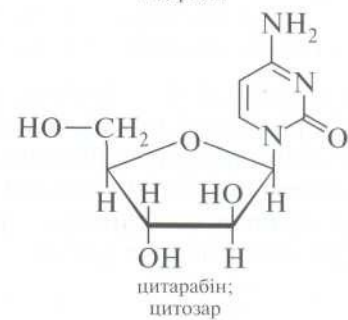
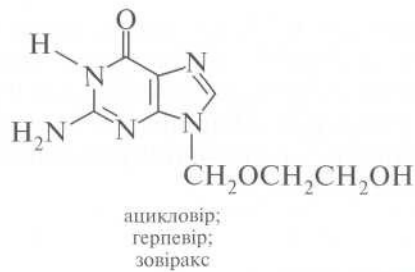
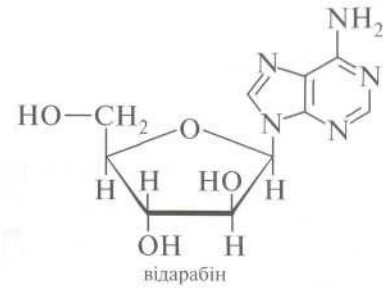
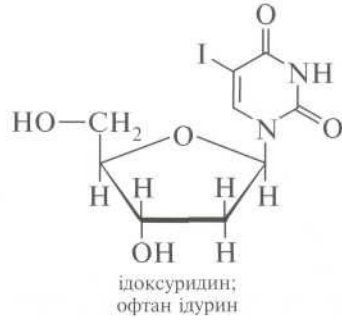


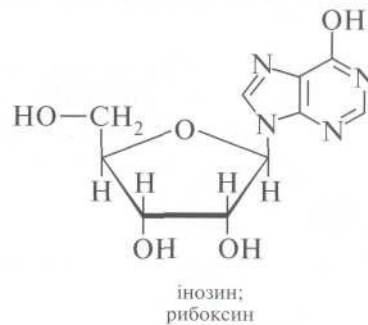
Рис. 36.2. Схема подвійної спіралі ДНК

Відомі три типи РНК: матрична, або інформаційна, РНК (мРНК), рибосомальна РНК (рРНК) і транспортна РНК (тРНК).

На основі нуклеозидів піримідину і пурину створено ряд відомих фармацевтичних препаратів противірусної (ідоксуридин, відарабін, ацикловір), протипухлинної (цитарабін) та інших видів дії.



*Інозин (рибоксин)* — попередник АТФ. Відіграє важливу роль в обмінних процесах. Стимулює синтез нуклеотидів.



## Глава 37

### ЛІПІДИ

*Ліпіди, або жироподібні речовини,— велика група природних органічних сполук, переважно похідних вищих аліфатичних кислот і спиртів.*

Ліпіди (від грец. *lipos* — жир) містяться в усіх клітинах живих організмів і беруть участь у різноманітних фізіологічних та біохімічних процесах. Вміст жиру в нервовій тканині особливо високий. Знання хімії ліпідів потрібні для розуміння багатьох проблем сучасної медицини (атеросклероз, ожиріння і т. ін.). Проте всі ліпіди мають загальну особливість — розчинність у неполярних розчинниках (етері, хлороформі, вуглеводнях тощо).

#### 37.1. КЛАСИФІКАЦІЯ

Ліпіди поділяють на *омілювані* та *неомілювані* залежно від продуктів їх гідролізу:



Омілювані ліпіди поділяють на *прості ліпіди*, гідроліз яких приводить до утворення суміші тільки спиртів і карбонових кислот (*жири* та *воски*), і *складні ліпіди*, що утворюють при гідролізі, крім спиртів і карбонових кислот, також фосфатну кислоту, моно- або олісахариди (*фосфоліпіди* та *гліколіпіди*). До неомілюваних ліпідів належать не здатні до гідролізу *ізопреноїди* та *простагландини*.

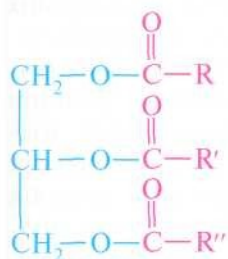


## 37.2. ОМИЛЮВАНІ ЛІПІДИ

## 37.2.1. ПРОСТІ ЛІПІДИ

## ЖИРИ

Жири є естерами гліцерину і вищих аліфатичних кислот, тобто **триацилгліцеридами**, або **тригліцеридами**.



Загальна формула жирів

Пріоритет у встановленні будови жирів належить французьким хімікам Мішелью Ежену Шеврелю, який 1817 року з'ясував склад і структуру деяких тригліцеридів, і П'єру Ежену Марселену Бертло, котрий довів у 1854-му будову жирів шляхом естерифікації гліцерину вищими жирними кислотами.

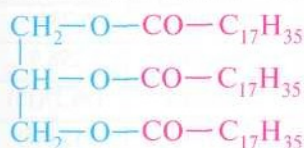
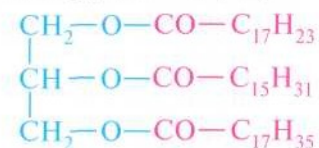
Триацилгліцерини бувають *простими* і *змішаними*: прості включають залишки однакових кислот, змішані — різних. Природні жири — це переважно змішані триацилгліцерини.

За консистенцію жири можуть бути твердими і рідкими. Тверді жири містять переважно залишки насичених вищих жирних кислот. До складу рідких жирів, що зазвичай називають *маслами* або *оліями*, входять здебільшого залишки ненасичених кислот. Жири тваринного походження, як правило, — тверді речовини, рослинні жири — рідкі. Виняток становить риб'ячий жир, що є рідиною, і масло какао — тверда речовина (за звичайних умов). У молекулах як рослинних, так і тваринних жирів (за винятком свинячого) найчастіше залишки ненасичених кислот займають положення 2.

До складу жирів людського організму найчастіше входять залишки насичених (стеаринова, пальмітинова) і ненасичених (арахідонова, олеїнова, лінолева і ліноленова) вищих жирних кислот. Насичені жирні кислоти надходять в організм з їжею, а також утворюються шляхом біосинтезу. Олеїнова, лінолева, ліноленова та арахідонова кислоти не утворюються в організмі людини; вони надходять лише з їжею, тому їх називають *незамінними*.

Тривіальні назви, структурні формули та деякі фізичні константи біологічно важливих жирних кислот, виділених із жирів у процесі гідролізу, наведені в табл. 37.1.

**Номенклатура та ізомерія жирів.** За *систематичною номенклатурою IUPAC* родоначальною структурою в молекулі жиру є гліцерин. Ацильні залишки жирних кислот перелічують на початку назви за алфавітним порядком, якщо необхідно, уживають множинні префікси *ди-* (*di-*) і *три-*. *Тривіальні назви* жирів утворюють із префіксів, побудованих з назв відповідних жирних кислот шляхом вилучення частини назви кислоти *-инова* (*-їнова*) кислота та додавання суфікса *-ин* (*-їн*):

тристеароїлгліцерин;  
тристеарин2-олеїл-1,3-дистеароїлгліцерин;  
2-олеодистеарин1-лауроїл-2-пальмітоїл-3-стеароїл-  
гліцерин;  
1-лауро-2-пальмітостеарин



**Мішель Ежен ШЕВРЕЛЬ**  
(1786—1889)

Французький хімік. Основні наукові дослідження присвячені хімії жирів. Разом з А. Браконно установив (1817), що більшість жирів складається зі стеарину та олеїну. Виділив стеаринову, олеїнову, пальмітинову кислоти, холестерол (1815). Отримав (1825) разом з Ж. Л. Гей-Люссаком патент на виробництво стеаринових свічок, що стало початком нової ери в історії освітлення. Повторно відкрив (1813) і назвав гліцерином «солодкий початок жирів». Виділив цукор із сечі хворих на діабет і довів його ідентичність виноградному цукру.

Ізомерія жирів пов'язана в основному з різним взаємним розташуванням ацильних залишків у структурі триацилгліцерину (*структурна ізомерія*).

Молекули змішаних тригліцеридів, що містять асиметричний атом Карбону, існують у вигляді двох оптичних ізомерів. Для жирів, молекули яких містять залишки ненасичених кислот, характерна геометрична ізомерія.

**Добування жирів.** Для синтезу триацилгліцеринів придатна більшість реакцій О-ацилювання спиртів (естерифікація, взаємодія натрій гліцератів із хлорангідрідами кислот і т. ін.), проте синтетичні способи добування жирів із гліцерину не мають промислового значення через доступність різноманітної природної сировини. До основних методів виділення жирів та олій з попередньо здрібнених тканин рослин і тварин належать: витоплювання, пресування та екстракція органічними розчинниками (бензин, трихлоретилен тощо).

**Фізичні властивості жирів.** Фізичні властивості жирів визначаються будовою жирних кислот, які утворюють їх молекули. Так, температури плавлення жирів, що містять залишки ненасичених кислот, значно нижчі, ніж у насичених жирів з тою ж кількістю атомів Карбону. Зі збільшенням довжини

Таблиця 37.1

Властивості вищих жирних кислот

Формула	Назва кислоти		Температура, °C	
	тривіальна	систематична	плавлення	кипіння*
<i>Насичені кислоти</i>				
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	Капронова	Гексанова	-3,4	205—207
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	Каприлова	Октанова	16—16,7	237—239,7
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	Капринова	Деканова	31—31,6	266,4—270
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$	Ундецилова	Ундеканова	28—30,5	284
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Лауринова	Додеканова	43,6—44,5	298,9
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Міристинова	Тетрадеканова	53,5—54,4	196,5 (15)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Пальмітинова	Гексадеканова	62,5—64,0	215 (15)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{COOH}$	Маргарінова	Гептадеканова	60,0	277 (100)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Стеаринова	Октадеканова	69,2—69,9	232 (15)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Арахінова	Ейкозанова	75,3 з розкл.	328

Закінчення табл. 37.1

Формула	Назва кислоти		Температура, °C	
	тривіальна	систематична	плавлення	кипіння*
<i>Ненасичені кислоти</i>				
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	Олейнова**	<i>цис</i> -9-Октадецена	13,4–16,3 (поліморфізм)	232 (15)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_7 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ (\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	Елаїдинова	<i>транс</i> -9-Октадецена	43,7–46,5	234 (15)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_4 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ (\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	Ліолева**	<i>цис</i> -9- <i>цис</i> -12-Октадекадієнова	від –5 до –5,2	230–233 (15)
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ (\text{CH}_2)_7\text{COOH} \end{array}$	Ліноленова**	<i>цис</i> -9- <i>цис</i> -12- <i>цис</i> -15-Октадекатриєнова	від –11 до –12,8	230–232 (17)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_4 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{COOH} \end{array}$	Арахідонова**	<i>цис</i> -5- <i>цис</i> -8- <i>цис</i> -11- <i>цис</i> -14-Ейкозатетраєнова	–49,5	—

\* Температура кипіння окремих представників ВЖК наведена при вказаному (у дужках) тиску, МПа.

\*\* Незамінні ВЖК.

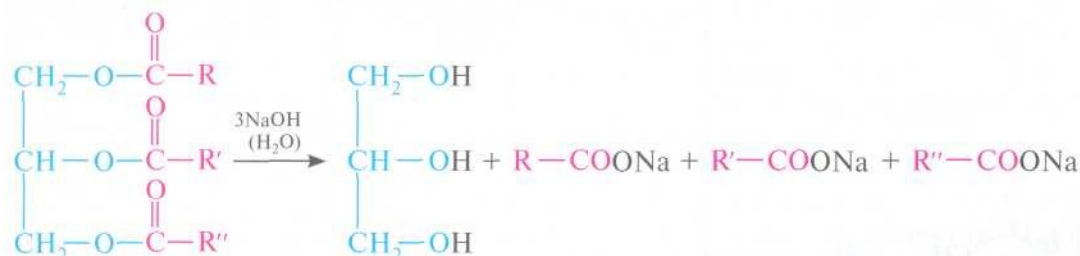
вуглецевих ланцюгів жирних кислот температури плавлення жирів підвищуються. Оскільки природні жири є сумішами триацилгліцеринів, вони не мають чітких температур плавлення. Більшість жирів плавиться при температурі 22–55°C.

Жири легко розчинні у вуглеводнях та їх хлоропохідних, етерах, кетонах, малорозчинні в етиловому спирті (виняток становить рицинова олія, розчинна в етанолі), нерозчинні у воді, однак у присутності *поверхнево-активних речовин (ПАВ)*, названих *емульгаторами*, жири утворюють високодисперсні гетерогенні системи типу емульсій. Зокрема, емульгуюча дія білків надає стабільності емульсії молочного жиру у воді — молоку.

**Хімічні властивості жирів.** Як і всі естери, жири здатні піддаватися гідролізу. При наявності в молекулі тригліцериду залишків ненасичених кислот він виявляє і властивості алкенів.

**Гідроліз жирів. Мила. Детергенти.** Унаслідок взаємодії жирів з водними розчинами гідроксидів лужних металів утворюється суміш гліцерину і натрієвих (калієвих) солей вищих жирних кислот.

Солі вищих жирних кислот називають *милами*, а реакцію лужного гідролізу жирів, при якій утворюються мила, — *омиленням*<sup>1</sup>:



Лужний гідроліз жирів прискорюється при заміні водного середовища на водно-спиртове. Луг діє як реагент, так і емульгатор жирів, збільшуючи поверхню зіткнення жирової фази з гідролізуючим середовищем; спирт знижує в'язкість реакційного середовища. При температурі 200–225°C і тиску 2–2,5 МПа гідроліз жирів проходить і без додавання луку. У промисловості гідроліз жирів проводять шляхом їх нагрівання при звичайному тиску з водою в присутності сульфокислот як емульгаторів і каталізаторів (каталізатор Твітчела та контакт Петрова).

Реакцію гідролізу жирів використовують в аналітичній практиці при встановленні якості жиру. З цією метою визначають так зване *число омилення*, яке характеризує загальний вміст вільних і зв'язаних у тригліцериди жирних кислот.

**Число омилення** — кількість міліграмів KOH, яка витрачається при гідролізі 1 г жиру. Величина числа омилення залежить від відносної молекулярної маси жирних кислот, залишки яких входять до складу жиру.

Слід зазначити, що жири містять як домішку деяку кількість вільних карбонових кислот. Про *кількісний вміст цих кислот дозволяє судити кислотне число (число нейтралізації)*, що визначається як кількість міліграмів KOH, необхідна для нейтралізації 1 г жиру.

Різниця між числом омилення і кислотним числом складає *естерове число*, що характеризує вміст залишків жирних кислот, естерно зв'язаних із залишками гліцерину.

<sup>1</sup> Термін «омилення» часто застосовують і до реакції гідролізу інших функціональних похідних кислот: естерів, амідів, нітринів тощо і навіть до реакції гідролізу галогенопохідних вуглеводнів.

Суміш твердих високомолекулярних жирних кислот, здебільшого стеаринової і пальмітинової, здобуту при гідролізі жирів у кислому та нейтральному середовищах, називають *стеарином*. Стеарин використовують разом з парафіном для виготовлення свічок.

Для одержання твердого мила виділену суміш вищих жирних кислот нейтралізують содою.

Якщо нейтралізацію суміші вищих жирних кислот проводять за допомогою поташу (калій карбонату), то утворюється калієве («зелене») мило, що відрізняється від натрієвого рідкою консистенцією.

При нейтралізації жирнокислотної суміші оксидами лужноземельних і перехідних металів (CaO, MgO, ZnO, PbO тощо) утворюються нерозчинні у воді так звані «металічні» мила, які використовуються як *медичні пластирі* (наприклад, простий свинцевий). Молекули мила містять у своїй структурі гідрофільний (той, що «тягнеться» до молекул води) карбоксилат-аніонний фрагмент і гідрофобний («уникаючий» контакту з водою) протяжний вуглецевий ланцюг. У результаті такої будови мила мають практично однакоvu здатність розчиняти як гідрофільні (вода, спирти і под.), так і ліпофільні (вуглеводні, естери тощо) речовини. Крім того, на відміну від молекул натрієвих і калієвих солей нижчих жирних кислот, молекули мила здатні до агрегації («злипання» одна з одною) з утворенням сферичних структур — *міцел*. У водному середовищі міцели мила мають будову, схематично зображену на рис. 37.1. У міцелі молекули мила зчеплені між собою вуглеводневими «хвостами», а до води повернуті полярними карбоксилатними групами. Через участь в утворенні множини міцел молекули мила не можуть рівномірно розподілятися серед молекул води, тобто мила не здатні до утворення справжніх водних розчинів.

На межі поділу водної і газової (повітряної) фаз молекули мила орієнтуються полярними кінцями «до води», а гідрофобними — «назовні» (рис. 37.2). При цьому вони зменшують поверхневий натяг води, тобто виявляють так звані *поверхнево-активні властивості*. Через наявність у молекулах карбоксилатних груп мила належать до *аніонних поверхнево-активних речовин* (аніонні ПАВ).

Зазначені властивості мил зумовлюють їх мийну дію. Вода, що містить мило, завдяки зменшенню свого поверхневого натягу, набуває здатності проникати в найтонші пори на поверхні, яку відмивають. За наявності на цій поверхні частинок речовин, які не змочуються водою (жирів, восків, нафтопродуктів тощо),



П'єр Ежен Марселен БЕРТЛО  
(БЕРТЕЛО)  
(1827—1907)

Французький хімік і державний діяч. Основні сфери наукових досліджень — органічна, аналітична, термо-, біохімія, історія хімії, педагогіка, лінгвістика. Один з основоположників синтетичного напрямку в органічній хімії. Уперше синтезував (1851) нафта-лен, бензен і фенол у результаті пірогенетичного розкладання кисневмісних речовин, а також (1854) аналоги стеарину, пальмітину, олеїну та інших жирів. На основі кислотної гідратації етилену здійснив синтез (1854) етилового спирту, який раніше одержували лише бродінням цукристих речовин. Запропонував (1867) метод відновлення органічних речовин з використанням йодистого водню. Увів поняття про ендотермічні й екзотермічні реакції. Досліджував кінетику утворення і розщеплення естерів. Один з перших творців теорії вибухових процесів.



Рис. 37.1. Будова міцели мила у воді

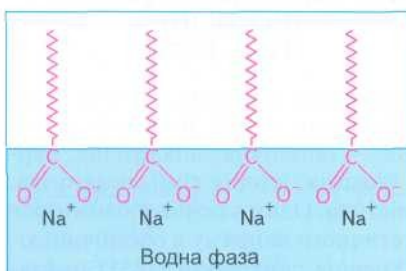


Рис. 37.2. Орієнтація молекул мила на межі розділу водного і повітряного середовищ

молекули мила зчеплюються з гідрофобними частинками забруднень своїми вуглеводневими «хвостами», утворюючи навколо таких частинок щільну ізолювальну плівку (рис. 37.3), уклинюють між забруднювальною частинкою і очищеною поверхнею і нарешті відривають цю частинку, переводячи її в завислий стан у товщі водного середовища.

Аналогічний механізм має процес солюбілізації нерозчинних у воді органічних (у тому числі лікарських) речовин.

Більш широке використання мил як мийних засобів обмежене тим, що в «твердій» воді (з підвищеним вмістом іонів  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ ) мила утворюють нерозчинні солі Кальцію і Магнію, які осаджуються у вигляді пластівців і забруднюють поверхні, що відмиваються. На утворення цих солей витрачається значна кількість мила. Як солі слабких кислот і сильних основ мила внаслідок гідролізу створюють лужне середовище у водних розчинах, яке зумовлює подразнюючу дію мил на слизові оболонки. Зазначені вади мил спричинили створення широкого асортименту більш дешевих і технологічних синтетичних замінників мил — *детергентів*.

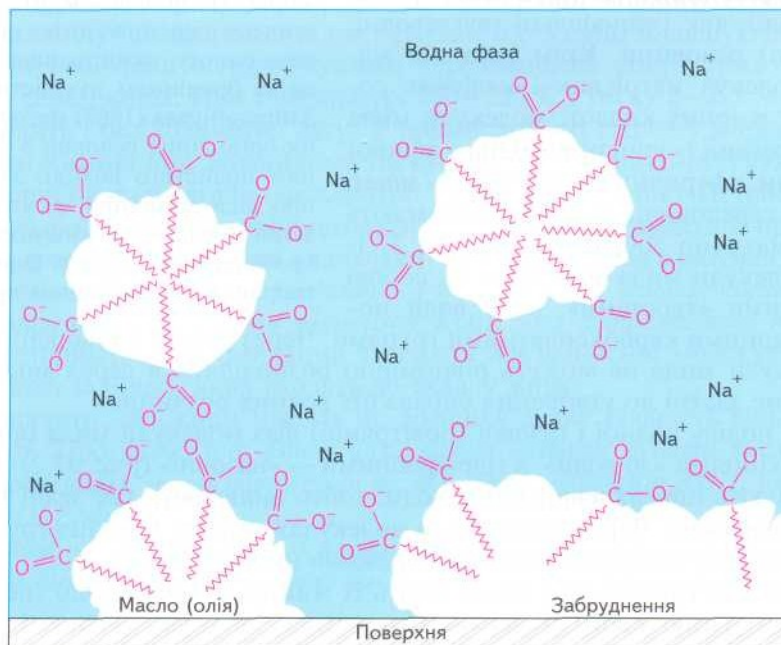
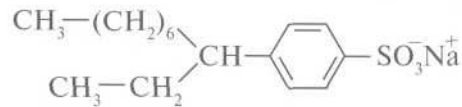


Рис. 37.3. Схема мийної дії мила

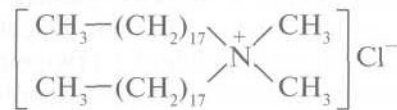
Детергенти, або *синтетичні мийні засоби*, як і мила, належать до ПАР. Їх молекули також включають неполярний (гідрофобний) вуглеводневий фрагмент і полярну (гідрофільну) частину, презентовану аніоноїдним або катіоноїдним функціональним угрупованням, зв'язаним з іонами Натрію або мінеральної кислоти відповідно. Полярний кінець молекули детергенту може бути також утворений нейтральним залишком багатоатомного спирту або поліестеру. Залежно від будови полярної частини молекули синтетичні мийні засоби поділяють на *аніонні*, *катіонні* та *нейтральні*.

натрій *n*-(децил-3)бензенсульфонат

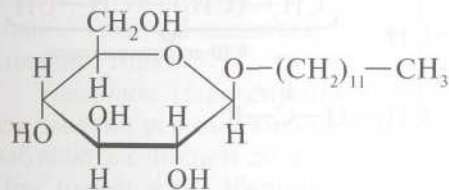
У молекулах аніонних детергентів як полярний фрагмент найчастіше міститься бензенсульфонатний залишок. неполярна частина молекули таких детергентів утворена довголанцюговим алкілом, як правило, вторинним і нерозгалуженої будови.

Детергенти з розгалуженими вуглеводневими ланцюжками неприйнятні в екологічному плані, оскільки в процесі очищення стічних вод вони не розкладаються мікроорганізмами, що приводить до накопичення синтетичних мийних речовин у природних водоймах у згубних для їх мешканців концентраціях.

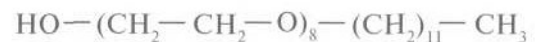
До катіонних детергентів належать насамперед четвертинні амонієві солі, наприклад *N,N*-диметил-*N,N*-діоктадециламоній хлорид.

*N,N*-диметил-*N,N*-діоктадециламоній хлорид

Прикладами нейтральних (неіоногенних) детергентів можуть слугувати такі сполуки:



β-додещилглюкозид

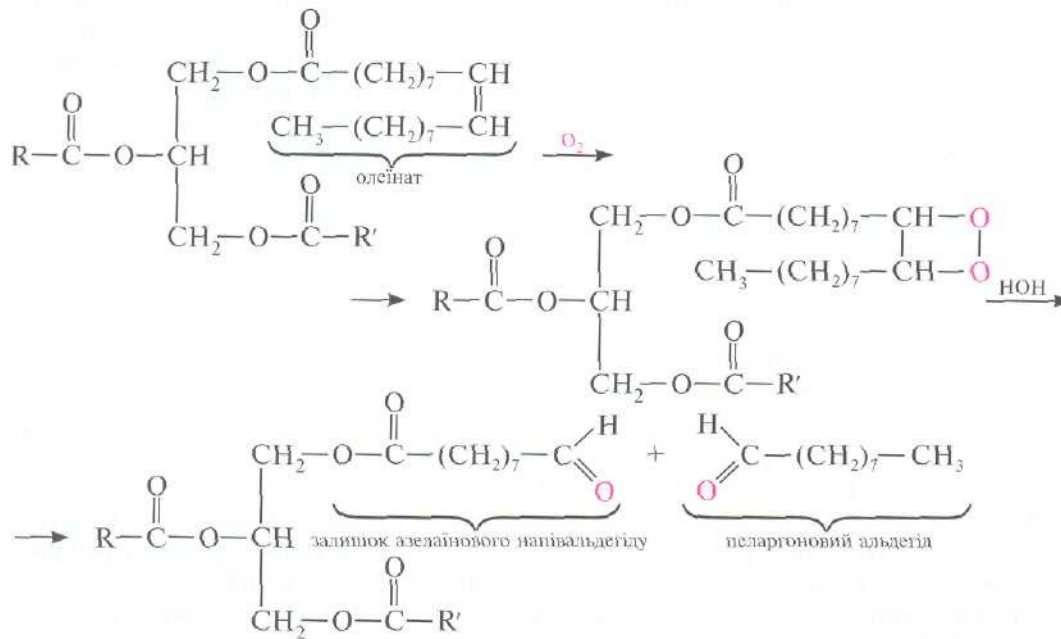


O-додещилоктаетиленгліколь

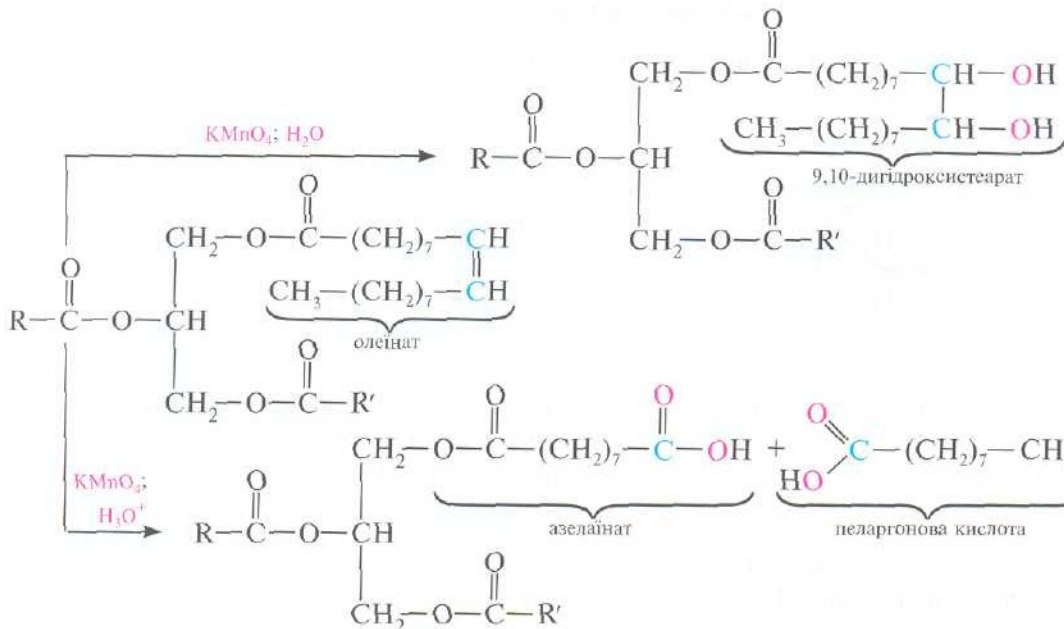
На відміну від мил, синтетичні мийні засоби не утворюють нерозчинних солей з катіонами Кальцію та Магнію, а їх водні розчини мають нейтральну реакцію, оскільки детергенти є або солями сильних кислот і сильних основ, або не містять груп, здатних гідролізуватися за звичайних умов. Важливою перевагою детергентів перед милами є і те, що їх виробництво не потребує використання як сировини жирів — цінних харчових продуктів.

**Окиснення жирів.** Причиною легкої окиснюваності жирів киснем повітря є наявність подвійних зв'язків у молекулах, що приводить до «гіркнення» жирів. При

їх окисненні утворюються альдегіди з короткими вуглецевими ланцюгами, які зумовлюють неприємний запах і смак «згірклих» жирів.



Окиснення ненасичених жирів у м'яких умовах (водним розчином калій перманганату) приводить до утворення гліколів. Наслідком окиснення за більш жорстких умов є розрив вуглецевого скелета з утворенням залишків відповідних карбонових кислот з коротшими вуглецевими ланцюгами.

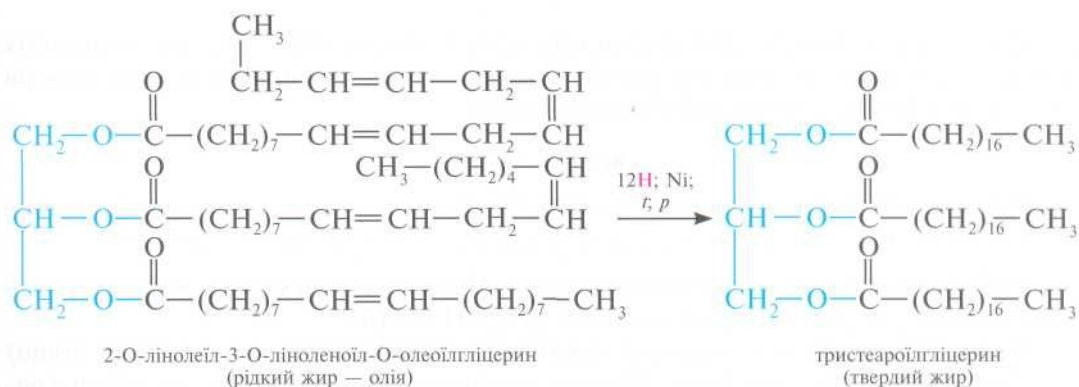




При окисненні жирів, у складі яких переважають залишки насичених жирних кислот, характерне утворення кетонів.

**Гідрогенізація жирів.** Гідрогенізації піддаються рослинні олії і жири, які добувають з морських тварин (китовий жир тощо).

В основу процесу покладено реакцію приєднання водню за місцем розриву подвійних зв'язків у залишках лінолевої, ліноленової, олеїнової та інших ненасичених кислот у присутності нікелевого або платинового каталізаторів при температурі 190–220 °С і тиску 0,2–2,0 МПа (каталітичне гідрування).

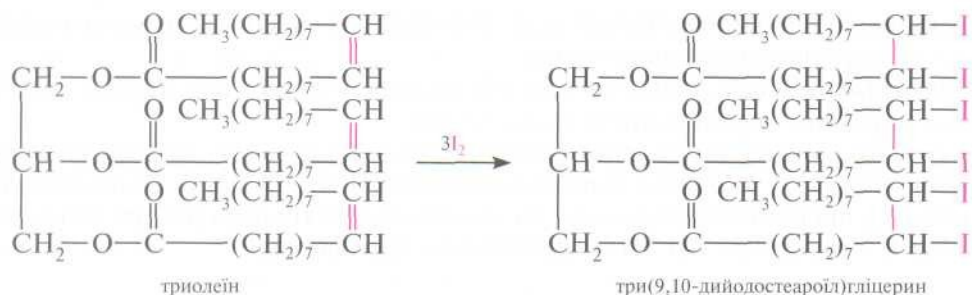


Завдяки насиченню вуглець-вуглецевих зв'язків воднем, а також унаслідок ізомеризації залишків олеїнової кислоти (*цис*-ізомер, т. пл. 13,4 і 16,3 °С) в елаїдинову (*транс*-ізомер, т. пл. 51,5 °С) під дією нікелевого каталізатора (*елаїдування*), рослинні олії перетворюються у тверді жири.

Промислові жири, здобуті гідрогенізацією рослинних олій, а також жирів, одержаних з морської фауни, називають *саломасами*. Харчові саломаси (т. пл. 31–33 °С) використовують у виробництві кондитерських, кулінарних жирів і маргарину. Маргарин — харчовий жир, який є сумішшю гідрогенізованих жирів рослинного і тваринного походження з додаванням вершків, смакових речовин і запашників (діацетилу  $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}_3$ , ацетоїну  $\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CO}-\text{CH}_3$  тощо). Технічні саломаси (т. пл. 39–49 °С) — сировина для виробництва мила, стеарину тощо.

Унаслідок гідрогенізації жирів змінюються не тільки їх фізичні властивості, але завдяки різкому зменшенню кількості подвійних зв'язків у їх молекулах вони набувають стійкості до дії окисників, зокрема кисню повітря, тобто до гіркнення. При цьому вони зберігають високу поживність, характерну для кращих сортів тваринних і рослинних жирів, але на відміну від тваринних жирів продукти гідрогенізації рослинних олій не містять домішки холестеролу, надлишок якого в організмі приводить до атеросклерозу. *Кількість грамів водню, необхідна для гідрування 10 кг жиру, є аналітичною характеристикою (число гідрування), яка свідчить про міру ненасиченості жиру.*

**Приєднання галогенів.** Реакція приєднання галогенів за місцем розриву подвійних зв'язків у ряду жирів має велике аналітичне значення. Знебарвлення бромної води вказує на вміст залишків ненасичених кислот у молекулі досліджуваного тригліцериду. *Кількість грамів йоду, що приєднується до 100 г жиру, названа йодним числом, характеризує міру ненасиченості жирів.*



Йодне число варіює для рослинних олій у межах 100–200, для тваринних жирів — від 25 (у молочного) до 86 (у кінського), для жирів морських ссавців і риб — від 100 (китовий) до 193 (тюленячий).

### ВОСКИ. ТВИНИ

**Воски** — естери вищих карбонових кислот і високомолекулярних спиртів, які містять парну кількість атомів Карбону в кислотних і спиртових залишках.

Здебільшого воски — насичені сполуки. Найчастіше до складу восків входять цетиловий  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{OH}$  та мірициловий  $\text{C}_{30}\text{H}_{61}\text{OH}$  спирти.

**Воски** поділяють на *тваринні* (спермацет, бджолиний віск, ланолін тощо) і *рослинні* (карнаубський віск). Воском прийнято вважати також *озокерит* (*гірський віск*) — мінеральний викопний продукт (т. пл. 58–100°C), який є сумішшю переважно насичених вуглеводнів, здебільшого з розгалуженими ланцюгами. Використовують озокерит у медицині (озокеритолікування), у виготовленні мастил, кремів, гідрофобізації матеріалів і т. ін.

Воски бувають *м'які* і *тверді*, тому що їх температура плавлення підвищується з подовженням вуглецевого ланцюга молекул. До м'яких восків належать *ланолін* і *спермацет*.

**Ланолін** добувають шляхом очищення шерстяного (вовняного) воску, який є сумішшю естерів ланолінового спирту  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{OH}$ , діестерів  $\alpha, \beta$ -алкандіолів (гліколів), вищих жирних кислот ( $\text{C}_{18}$ — $\text{C}_{24}$ ), з високим вмістом вільних вищих спиртів і кислот (до 45%), вуглеводнів (до 18%) і стеринів (до 10%). Шерстяний віск продукується шкірними залозами овець і у великій кількості (5–16%) міститься на овечій вовні, з якої його змивають на шерстемийних фабриках органічними розчинниками. Ланолін (т. пл. 36–42°C) нерозчинний у воді, але, на відміну від інших восків, здатний утворювати стійкі емульсії навіть з подвійною за масою кількістю води. Остання властивість дозволяє використовувати ланолін як мазеву основу для введення до складу мазі водорозчинних лікарських речовин.

**Спермацет**, який на 98% складається з цетину  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOC}_{16}\text{H}_{33}$ , виморожують зі спермацетового масла, добутого витопплюванням зі спермацетового мішка голови кашалота. Спермацет використовується у фармації як основа для мазей, кремів, а також при виробництві мила, свічок тощо. Гідруванням спермацетового масла одержують цетилпальмітат — віск, більш стійкий до окиснення, ніж спермацет.

**Карнаубський віск** є твердим воском (покриває листя бразильської воскової пальми). Він містить більше 80% естерів вищих жирних кислот і вищих спиртів. Основна складова частина —  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ , де  $n = 16$ –28,

$m = 30$  і  $32$ . Карнаубський віск застосовують як компонент полірувальних паст, при виробленні шкіри, у виробництві копіювального паперу.

**Бджолиний віск** містить 72% естерів вищих жирних кислот і вищих спиртів (33% мірицилпальмітату  $C_{15}H_{31}COOC_{30}H_{61}$ ), до 13,5% вільних кислот і 12–12,5% вуглеводнів. Температура плавлення бджолиного воску 62–70°C. Добувають його з бджолиних стільників, використовують для виготовлення штучної вошини, як компонент для полірувальних паст і мазей, косметичних препаратів і т. ін.

**Твіни** — синтетичні продукти, близькі за будовою до гліцеридів. Вони є *неповними етерами шестиатомного спирту сорбіту і поліетиленгліколю, в яких вільні гідроксильні групи в залишку сорбіту естерифіковані вищими жирними кислотами.*



### Альтернативне паливо

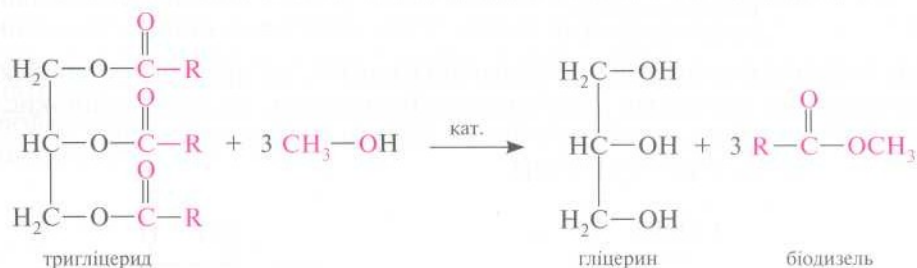
Виснаження нафтових запасів і ріст цін на енергоносії обумовили інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії.

Одними з перспективних видів пального є біоетанол і біодизель.

**Біоетанол** можна виробляти з біомаси (рослинних і тваринних матеріалів). Він має високе октанове число. «Газоголь» (бензинова суміш, що містить 10% біоетанолу) вже набуває розповсюдження на американському континенті. Зокрема, у Бразилії використовується велика кількість етаноловмісного пального. Автомобіль не потребує спеціального переобладнання, хоча і відчувається деяке зниження потужності його двигуна. У багатьох країнах ЄС вміст етанолу в моторному пальному обмежується 5%.

**Біодизель** — паливо, отримане на основі жирів, частіше рослинного походження. Біодизель — не що інше, як естери карбонових кислот, що мають властивості пального матеріалу і одержані з жиру в результаті реакції переестерифікації.

Основна сировинна база пального — рослина ріпак (*Brassica napus* L.). Яскраво-жовті квітки цієї невибагливої рослини можна зустріти повсюди на полях Європи. Виділену ріпаківу олію піддають обробці метанолом у присутності основного каталізатора.



Вміст метилових естерів після проходження реакції переестерифікації має бути вище 96%.

Біодизель «біологічно нешкідливий»: мікроорганізми за 28 днів утилізують до 99% біодизеля, що потрапив у ґрунт або воду. При згорянні дає меншу кількість викидів вуглекислого газу в атмосферу порівняно з іншими видами пального. Є відносно безпечним паливом (точка займання перевищує 100°C).

Ринок біодизеля розвивається швидкими темпами.

## 37.2.2. СКЛАДНІ ЛІПІДИ

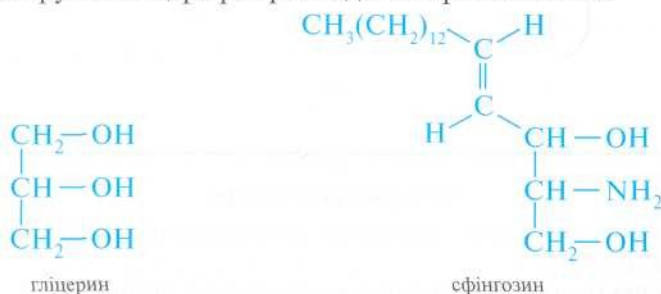
До складних ліпідів належать фосфоліпіди і гліколіпіди (див. с. 688).

## ФОСФОЛІПІДИ

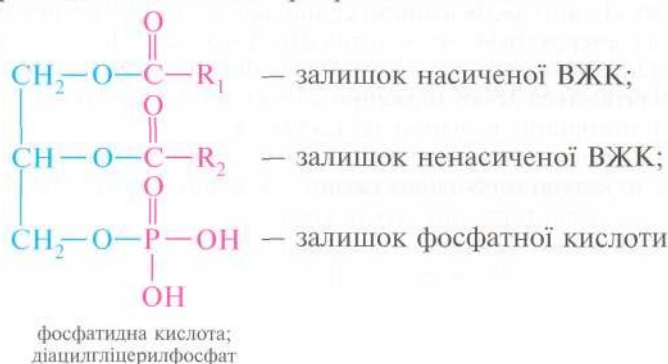
**Фосфоліпідами** називають фосфорильовані ліпіди.

Унаслідок гідролізу фосфоліпідів утворюються вищі жирні кислоти (ВЖК), спирт — гліцерин або сфінгозин, фосфатна кислота  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , часто — нітрогеновмісні основи (аміноспирти — коламін, холін, амінокислота — серин) тощо.

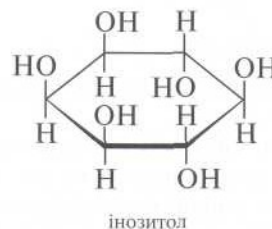
Фосфоліпіди залежно від природи спирту, що входить до складу молекули, поділяють на дві групи: гліцерофосфоліпіди та сфінгомієліни.



**Гліцерофосфоліпіди** — це похідні *фосфатидної кислоти*:



Одна з гідроксильних груп фосфатидних кислот, як правило, естерифікована нітрогеновмісною сполукою: аміноспиртом (коламіном, холіном), амінокислотою (серином) або циклічним шестиатомним спиртом інозитолом тощо.

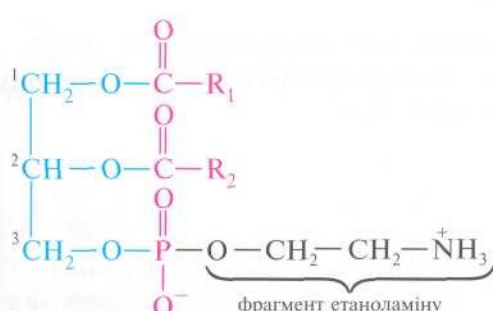




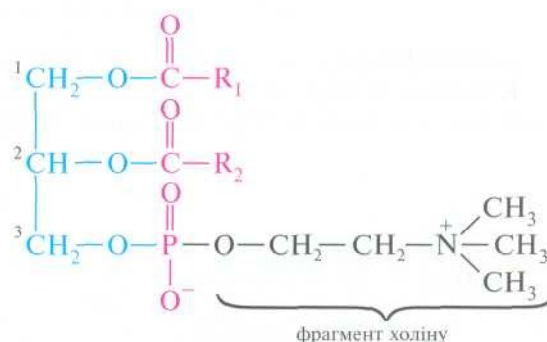
де  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  — залишки ВЖК;  $\text{R}_3$  — залишок нітрогеновмісної сполуки (коламіну, холіну, серину) або інозитулу.

У ряду гліцерофосфоліпідів виділяють фосфатидилетаноламіни (кефаліни), фосфатидилхоліни (лецитини), фосфатидилсерини, фосфатидилінозитоли тощо.

**Фосфатидилетаноламіни (кефаліни)**      **Фосфатидилхоліни (лецитини)**



3-фосфатидилетаноламін;  
кефалін

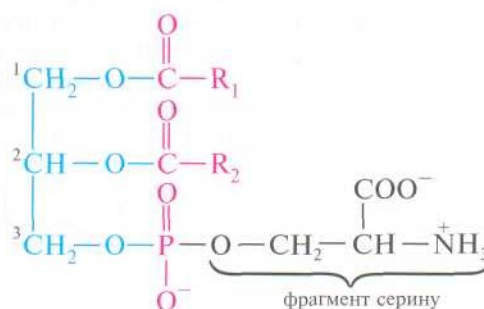


3-фосфатидилхолін;  
лецитин

Кефаліни та лецитини метаболічно зв'язані один з одним і є головними ліпідними компонентами клітин.

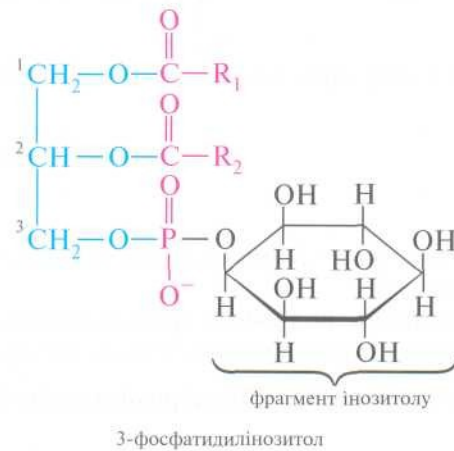
Дипальмітиллецитин знижує поверхневий натяг і тим самим перешкоджає злипанню внутрішніх поверхонь дихальних шляхів у легенях. Його відсутність у легенях недоношених немовлят призводить до розвитку синдрому дихальної недостатності.

**Фосфатидилсерини.** Слід зазначити, що були також виділені фосфоліпиди, які містять залишок треоніну (див. с. 662).



3-фосфатидилсерин

**Фосфатидилінозитолі.** Досить широко розповсюджені в природі. Виявлені у тварин, рослинах і мікроорганізмах. У тваринному організмі знайдені в мозку, печінці і легенях.



Гліцерофосфоліпіди є основним компонентом клітинних мембран (~ 40%).

Клітинна мембрана складається переважно з гліцерофосфоліпідів, побудованих у вигляді ліпідного бішару товщиною 5,0 нм (рис. 37.4).

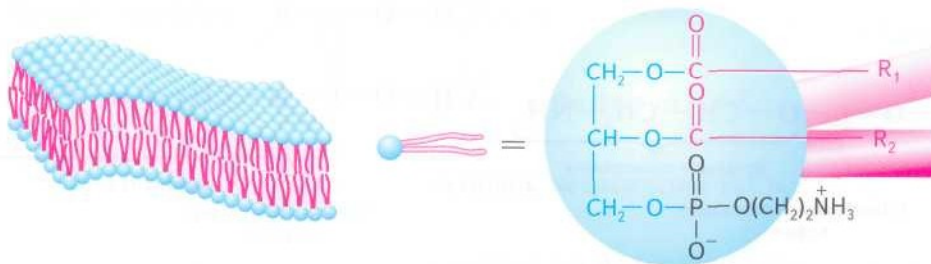


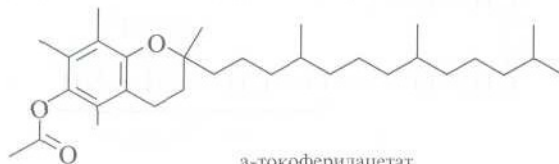
Рис. 37.4. Розташування гліцерофосфоліпідів у ліпідному бішарі клітинної мембрани

Гліцерофосфоліпіди, подібно до мил, мають довгий неполярний вуглеводневий ланцюг («хвіст») і полярну іонну фосфатидну групу («голову»). Неполярні групи орієнтовані до центра бішару, а полярні — на зовнішні сторони.



### Солнцезахисні засоби

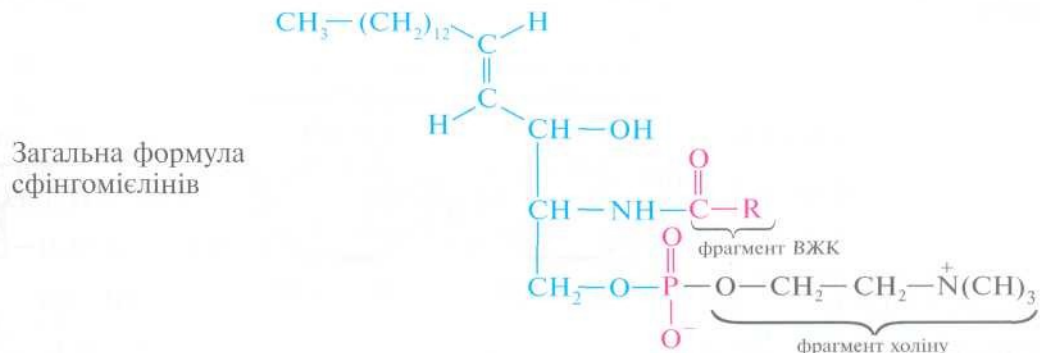
Небезпека виникнення раку шкіри пов'язана з впливом підвищених доз сонячного випромінювання. Промені, що досягли шкіри, викликають утворення реакційноздатних вільних радикалів, що незворотно ушкоджують мембрани клітин. Одним з інгредієнтів, що додаються в солнцезахисні засоби, є  $\alpha$ -токоферилацетат. Унаслідок гідролізу естеру утворюється фенол, що діє як «пастка радикалів» (див. с. 357).



Бішар — ефективний бар'єр для пропускання води, іонів та інших компонентів усередину і з клітин.

**Сфінгомієліни** — друга група фосфоліпідів. Унаслідок гідролізу сфінгомієлінів утворюються двохатомний ненасичений аміноспирт *сфінгозин*, *вища жирна кислота*, *фосфатна кислота* та *холін*.

N-Ацильований вищими жирними кислотами сфінгозин називають *церамідом*<sup>1</sup>.



Сфінгомієліни містяться в мембранах тваринних і рослинних клітин, нервової тканини, у тканині печінки, нирок та інших органів.

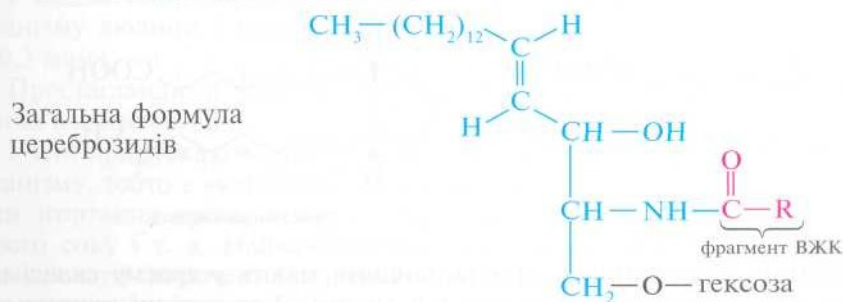
#### ГЛІКОЛІПІДИ

**Гліколіпідами** називають складні ліпіди, молекули яких складаються з ліпідного і вуглеводного фрагментів.

Гліколіпіди входять до складу клітинних мембран, деякі з них беруть участь у формуванні імунітету, у процесах міжклітинної адгезії і т. д. Гліколіпіди широко представлені в нервовій тканині, зокрема в тканині мозку. Вони локалізовані переважно на зовнішній поверхні плазматичної мембрани, де їх вуглеводні компоненти входять у число інших вуглеводів клітинної поверхні.

Залежно від природи вуглеводного залишку гліколіпіди поділяють на церебросиди і гангліозиди. До складу церебросидів уходить вуглевод гексоза, гангліозиди містять складний олігосахарид.

**Церебросиди.** Особливо високий вміст церебросидів у мембранах нервових клітин (мієліновій оболонці). Продуктами гідролізу церебросидів є аміноспирт *сфінгозин*, *вища жирна кислота* (частіше — лігноцерінова, нервонова, церебронова) і *гексоза* (зазвичай *D*-галактоза).

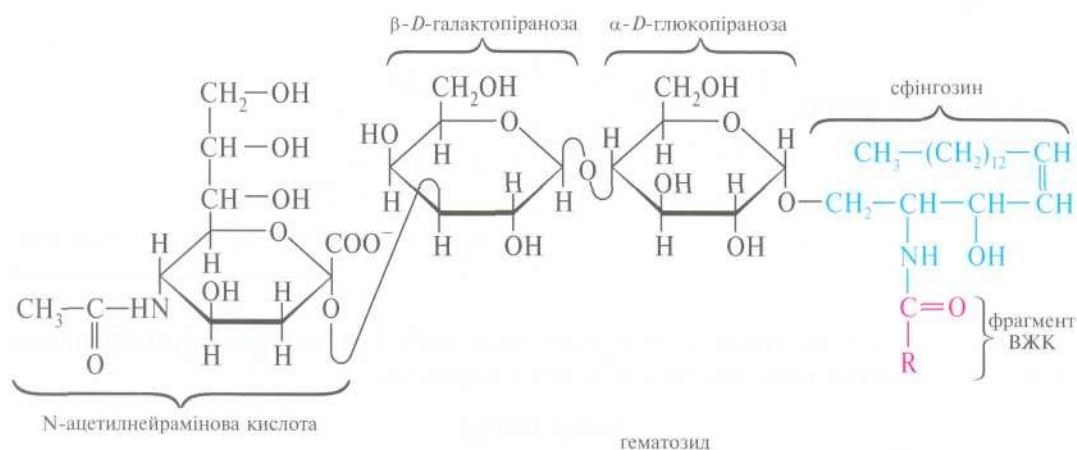


<sup>1</sup> Відкритий також у складі гліколіпідів.

**Гангліозиди**, на відміну від цереброзидів, містяться переважно в сірій речовині мозку і зосереджені в плазматичних мембранах нервових і гліальних клітин.

Продуктами гідролізу гангліозидів є аміноспирт *сфінгозин*, *ВЖК*, *D-глюкоза* та *D-галактоза*, а також похідні *аміноцукрів* (*N*-ацетилглюкозамін і *N*-ацетилнейрамінова кислота).

Один з найпростіших гангліозидів — *гематозид*, виділений зі строми еритроцитів:



### 37.3. НЕОМИЛЮВАНІ ЛІПІДИ

#### 37.3.1. ПРОСТАГЛАНДИНИ

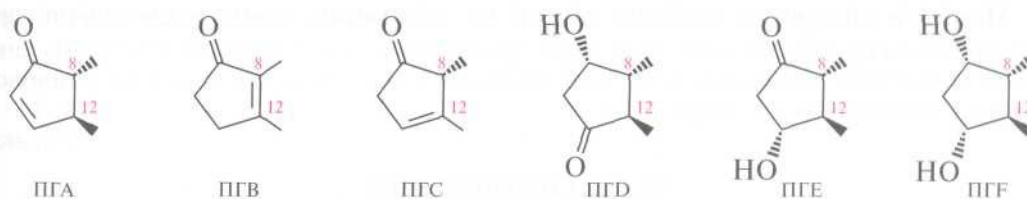
Дослідження простагландинів набули широкого розвитку з 1933 року, коли було виявлено фізіологічно активну речовину біогенного походження, що стимулює гладеньку мускулатуру та знижує кров'яний тиск. Згодом ця речовина була названа *простагландином* (ПГ), тому що тоді припускали, що вона утворюється в передміхуровій залозі (*glandula prostata*). Структуру цього простагландину було встановлено 1962 року, а в 1968-му вперше вдалося його синтезувати. Нині відомо кілька десятків простагландинів. Усі вони містять карбоксильну групу і 20 атомів Карбону в молекулі, тобто їх можна розглядати як похідні ейкозанової кислоти.



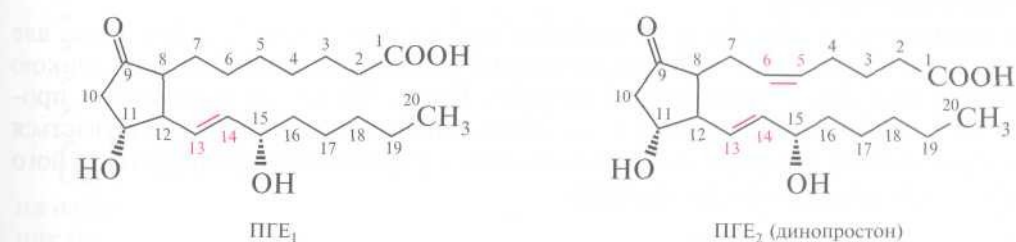
Проте, на відміну від останньої, простагландини мають у своєму складі циклопентанове кільце, а тому їх можна розглядати також як похідні простанової кислоти, що містять від одного до трьох подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, одну або дві гідроксильні, а іноді — карбонільні групи.



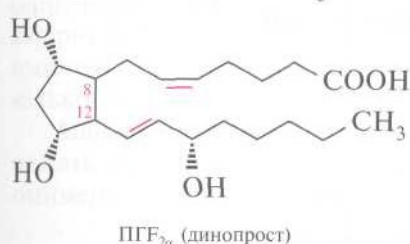
Залежно від наявності подвійних зв'язків і замісників у п'ятичленному циклі та бокових ланцюгах простагландини позначають буквами **A, B, C, D, E** і **F**.



За кількістю подвійних зв'язків у бокових ланцюгах кожна з указаних груп поділяється на серії, що позначаються індексами. Наприклад, простагландин ПГЕ, що містить подвійний зв'язок у *транс*-конфігурації (*транс*-С-13—С-14), позначається ПГЕ<sub>1</sub>; той, що має ще один подвійний зв'язок — (*цис*-С-5—С-6), — ПГЕ<sub>2</sub>:

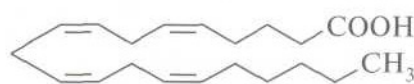


Простагландин ПГЕ<sub>3</sub> містить ще один подвійний зв'язок (*цис*-С-17—С-18).



У назвах простагландинів **D** і **F** орієнтацію гідроксильної групи в положенні 9 відносно вуглецевого ланцюга при С-8 позначають грецькими літерами α або β. Літера α вказує на *цис*-, а β — на *транс*-конфігурацію.

Біосинтез простагландинів в організмі здійснюється на основі поліненасичених жирних кислот і, насамперед, арахідонової:



арахідонова кислота

У надзвичайно малих концентраціях простагландини містяться в усіх клітинах організму людини і тварин, однак найбільша їх кількість знаходиться в спермі (~ 0,3 мг/г).

Простагландини мають цілу низку різноманітних фізіологічних і фармакологічних властивостей.

Учені припускають, що простагландини регулюють обмін речовин у клітинах організму, тобто є «клітинними гормонами». Відомо, що вони впливають на процеси згортання крові, знижують кров'яний тиск, пригнічують виділення шлункового соку і т. д. Найважливішою властивістю простагландинів є їх здатність стимулювати скорочення гладенької мускулатури. Найбільшу активність відмічено в простагландинів груп **E, F** і **A**.

Нині наведені ПГЕ<sub>2</sub> і ПГФ<sub>2α</sub> (*динопростон*, *динопрост*) використовуються в медичній практиці як засоби для збудження і стимуляції родової діяльності.

Є відомості про можливість застосування простагландинів і як бронхолітичних, противиражкових та інших засобів.

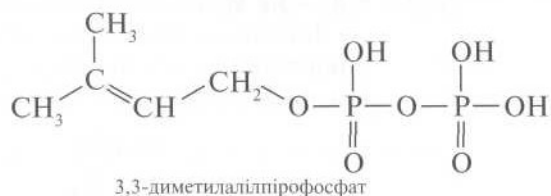
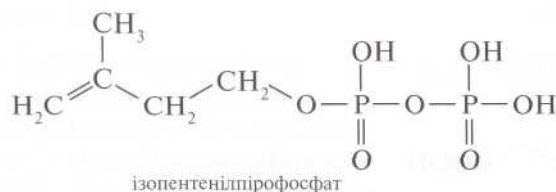
Механізм дії простагландинів донині не з'ясований, проте встановлено, що ряд протизапальних засобів гальмують біосинтез і ослаблюють фізіологічну дію простагландинів. З цим явищем пов'язують протизапальну дію ацетилсаліцилової кислоти, індометацину тощо.

### 37.3.2. ІЗОПРЕНОЇДИ

*Ізопреноїди* — це група природних сполук, які розглядаються як продукти перетворення ізопрену  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

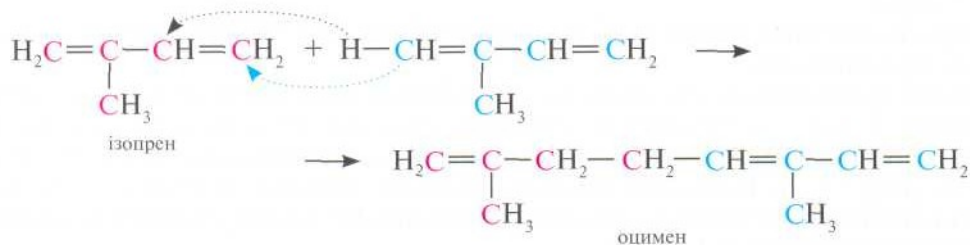
Структуру ізопреноїдів мають деякі лікарські засоби, вітаміни, гормони, ароматичні речовини тощо.

За хімічною класифікацією ізопреноїди належать до різних класів сполук, але виділені вони в одну групу за біогенетичною ознакою, оскільки спільною ланкою їх молекул виступає ізопреновий фрагмент. Проте біосинтез ізопреноїдів проходить не з вільного ізопрену, що є повністю здійсненим *in vitro*, а відбувається за участі розчинних фосфорильованих похідних — ізопентенилпірофосфату та його ізомеру — 3,3-диметилалілпірофосфату:



До ізопреноїдів належать *терпени*, *каротиноїди* і *стероїди*.

При вивченні терпенів встановлено, що їх молекули побудовані з фрагментів ізопрену, сполучених між собою за принципом «голова<sup>1</sup> до хвоста» (*ізопренове правило*, Леопольд Ружичка, 1921 р.):



<sup>1</sup> «Головою» прийнято називати частину молекули ізопрену з метильною групою.

Хоча це правило і не строге, тобто відомі так звані *нерегулярні ізопреноїди*, утворені за типом «голова до голови» або «хвіст до хвоста», воно допомогло з'ясувати будову багатьох терпенів і споріднених з ними сполук.

### ТЕРПЕНИ

Група терпенів включає *терпенові вуглеводні* та їх *оксигеновмісні похідні* (спирти, альдегіди та кетони), так звані *терпеноїди*.

*Терпеновими вуглеводнями* називають *ненасичені вуглеводні складу  $(C_5H_8)_n$* , де *n* *указує на кількість ізопренових фрагментів і звичайно коливається від 2 до 8*.

Ізопрен (*n* = 1) не прийнято вважати терпеном.

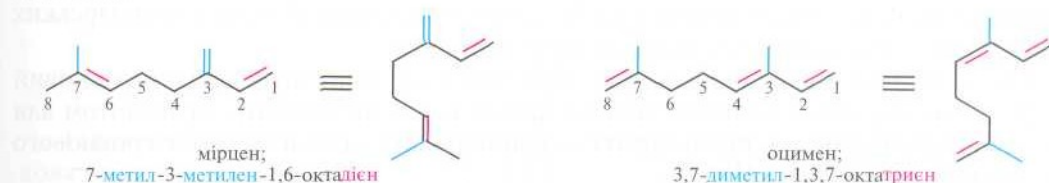
Класифікують терпени залежно від кількості ізопренових фрагментів:

- *монотерпени* (2 ізопренових фрагменти, *n* = 2);
- *сесквітерпени* (3 ізопренових фрагменти, *n* = 3);
- *дитерпени* (4 ізопренових фрагменти, *n* = 4);
- *тритерпени* (6 ізопренових фрагментів, *n* = 6);
- *тетратерпени* (8 ізопренових фрагментів, *n* = 8);
- *політерпени* (більше 8 ізопренових фрагментів, *n* > 8).

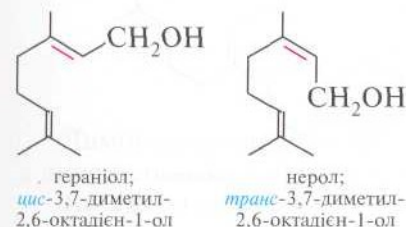
Окрім цього, за наявності або відсутності циклу в молекулі терпени поділяють на *аліфатичні* (ациклічні) і *циклічні*, причому самі *циклічні*, залежно від кількості циклів, підрозділяють на *моноциклічні*, *біциклічні* та *трициклічні*.

У природі терпени зустрічаються в складі *ефірних олій*. На відміну від жирних олій, ефірні олії леткі і повністю випаровуються, не залишаючи жирних плям. Ефірні олії — джерела запахів різних рослин. Так, аромат суниці обумовлений вмістом в ефірній олії близько 50 різних терпенів, причому деяких — у дуже малих кількостях.

**Ациклічні терпени<sup>1</sup>**. В основі вуглецевого скелета ряду ациклічних монотерпенів лежать структури ізомерних димерів ізопрену — мірцену та раніше згадуваного оцимену:



Мірцен міститься в ефірній олії лавра благородного і хмелю звичайного, а оцимен — в ефірній олії листя васильків справжніх.



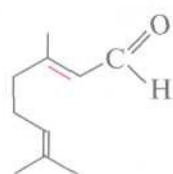
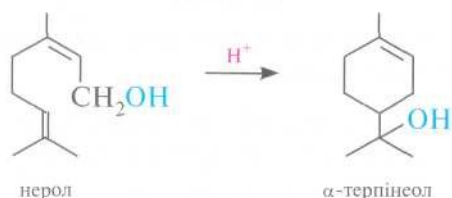
До похідних цих монотерпенових вуглеводнів належать спирти *гераніол* і *нерол*. Вони є геометричними ізомерами, причому гераніолу відповідає *цис*-форма, а неролу — *транс*-форма.

Ці спирти знаходяться в геранієвій, трояндовій та інших ефірних оліях як у вільному стані, так і у вигляді естерів. Гераніол — безбарвна або

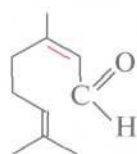
<sup>1</sup> Як зазначалось раніше (див. с. 21), непозначеними замісниками у вуглецевому скелеті сполук терпенової природи є метильні (метилєнові) групи.

світло-жовта рідина з запахом троянди. Нерол відрізняється від гераніюлу більш тонким ароматом троянди.

Нерол у кислому середовищі легко циклізується в циклічний терпеноїд —  $\alpha$ -терпінеол:



цитраль А;  
цис-3,7-диметил-  
2,6-октадієналь



цитраль В;  
транс-3,7-диметил-  
2,6-октадієналь

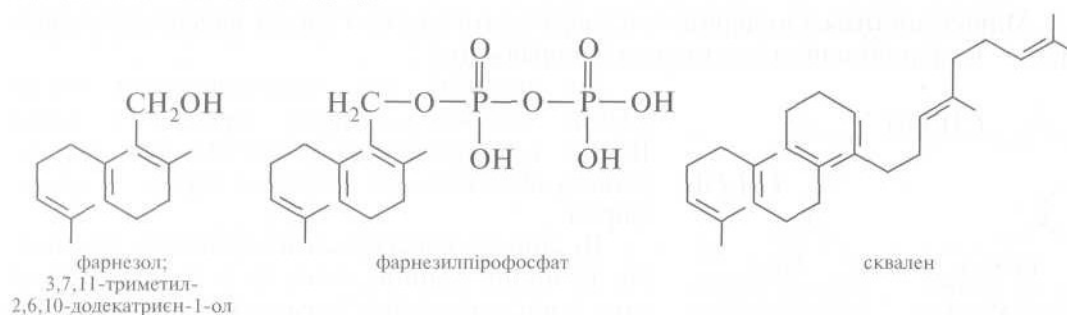
Гераніюл і нерол використовуються як пахучі речовини в парфумерній промисловості. Альдегідами, що добувають при окисненні гераніюлу та неролу, є цитраль А та цитраль В.

Природний цитраль — це суміш обох форм і знаходиться в багатьох ефірних оліях, особливо в лимонній. Жовта масляниста рідина (т. кип. 228—229 °С) з характерним лимонним запахом.

Виявляє антисептичну, безпечну і проти-запальну дію, у медицині використовується переважно для лікування очей. Як ароматизатор застосовується в парфумерній і харчовій промисловості.

Гераніюл і цитраль виділяють у навколишнє середовище робочі бджоли для приваблення інших особин до джерела їжі, тому ці речовини називають харчовими атрактантами (від лат. *attraho* — притягаю). Цитраль же відлякує мурах деяких видів, тобто є для них репелентом (від лат. *repello* — відлякую). Природні атрактанти і репеленти об'єднані в групу феромонів — летких сполук, здатних впливати на поведінку живих організмів. Таких засобів «хімічного спілкування» відомо безліч — феромони тривоги, харчові, статеві тощо. Використання пасток зі статевими феромонами, що приваблюють самців комах-шкідників сільськогосподарських культур, дозволяє скоротити витрати отрутохімікатів.

Серед різноманітних ациклічних терпенів слід зазначити сесквітерпеновий спирт фарнезол, який зумовлює аромат липи і конвалії, служить атрактантом для деяких комах, а у вигляді пірофосфату — напівпродукт у біосинтезі тритерпенового вуглеводню сквалєну  $C_{30}H_{50}$ :



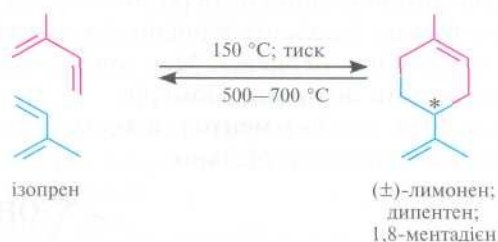
Сквалєн — безпосередній попередник стероїдів у процесі їх біосинтезу. Він може бути виділений із дріжджів, насіння злаків, маслинової олії. Особливо багатий ним жир печінки акули (до 40% за масою).

**Моноциклічні терпени.** Найважливіші представники моноциклічних терпенів — це *лимонен* і *ментан*.

Молекула лимонену має один асиметричний атом Карбону та існує у вигляді двох дзеркальних ізомерів. (–)-Лимонен і його рацемічна форма — дипентен містяться в складі скипидару та ефірних олій хвойних порід дерев. (+)-Лимонен міститься в померанцевій олії (до 90%), є компонентом апельсинової, бергамотної, кминної та селерової олій. Він же зумовлює запах лимонної олії.

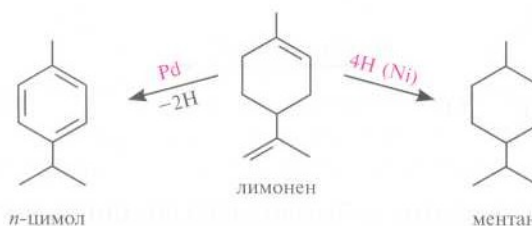
Оптично активні форми лимонену добувають з названих ефірних олій.

(±)-Лимонен (дипентен) можна добути димеризацією ізопрену при нагріванні в запаяній ампулі до 150 °С (С. В. Лебедев, 1908—1913 рр.). При 500—700 °С відбувається зворотний процес — крекінг дипентену з утворенням ізопрену.

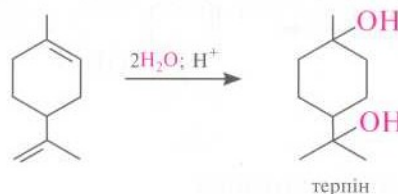


Можливість як ланцюгової, так і циклічної димеризації ізопрену наочно ілюструє генетичний взаємозв'язок ациклічних і циклічних монотерпенів.

Каталітична гідрогенізація лимонену дозволяє добути насичений монотерпеновий вуглеводень ментан, що є родоначальником групи моноциклічних терпеноїдів. Дегідрогенізація лимонену приводить до утворення ароматичного вуглеводню *n*-цимолу<sup>1</sup>.



Гідратація лимонену в кислому середовищі проходить за правилом Марковникова і приводить до утворення двохатомного спирту терпін.



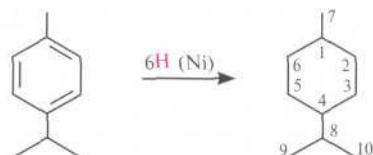
Лимонен використовують як запахну речовину в парфумерній промисловості, а дипентен — ще і як розчинник для лаків, восків тощо.

Як уже згадувалося, в основі будови молекул більшості моноциклічних терпеноїдів лежить скелет ментану (4-ізопропіл-1-метилциклогексан). Як і лимонен,

<sup>1</sup> Цимол міститься в евкаліптовій і кминній ефірних оліях, звідки його виділяють; можна також добути шляхом синтезу з лимонену і  $\alpha$ -пінену.

ментан включає два фрагменти ізопрену, однак, на відміну від лимонену, у молекулі ментану відсутні подвійні зв'язки, і, крім того, останній знайдений лише в деяких ефірних оліях.

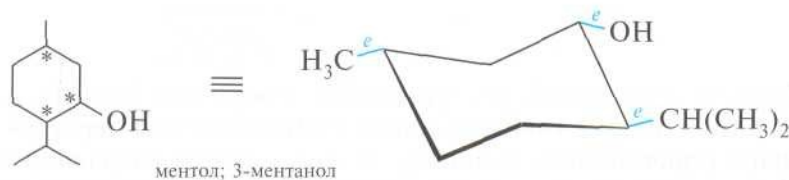
Ментан добувають гідруванням цимолу (*n*-ізопропілметилбензену). Утворюється переважно *цис*-ізомер.



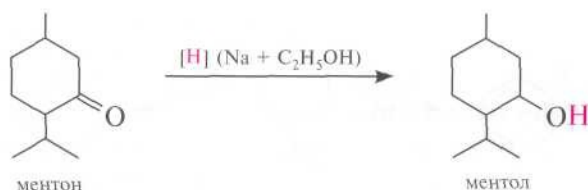
Ментан — рідина, розчинна в етанолі, нерозчинна у воді.

До гідроксипохідних ментану належить терпеноїд **ментол** (3-ментанол) — основний компонент ефірної олії м'яти перцевої. Має три асиметричних центри і тому може існувати у вигляді восьми оптичних ізомерів.

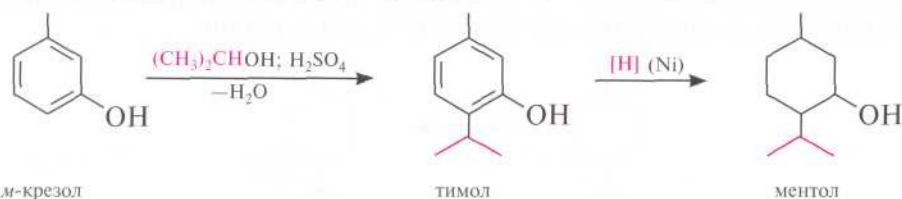
Найбільше значення з них має (–)-ментол, в якого гідроксильна, метильна та ізопропільна групи розташовані екваторіально.



Лівообертаючий ментол добувають виморожуванням м'ятної олії або синтезують відновленням (–)-ментону, до 20% якого міститься в ефірних оліях м'яти.



У промисловості (±)-ментол добувають алкілюванням *m*-крезолу з подальшим гідруванням отриманого тимолу в присутності каталізатора.



Відомі також інші способи добування.

Ментол — легка кристалічна речовина (т. пл. 41–43°C) із сильним м'ятним запахом, холодить ротову порожнину, викликає характерне почуття холоду та поколювання при втиранні в шкіру. Розчиняється в етанолі, обмежено — у воді, переганяється з водяною парою.

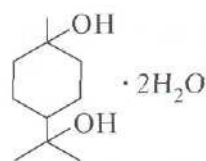
Виявляє хімічні властивості вторинних спиртів.

Використовується як слабкий антисептичний, заспокійливий і знеболюючий засіб у складі цілого ряду лікарських препаратів (*бороментол*, *пектусин* і багато

інших). 30%-вий розчин ментолу в його естері з ізовалеріановою кислотою — ментилізовалеріанат — використовують при стенокардії як судинорозширювальний препарат під назвою «*Валідол*». Завдяки приємному запаху і смаку ментол знайшов широке застосування в кондитерській і парфумерно-косметичній промисловості.

Дигідроксипохідна ментану — терпеноїд **терпін** (1,8-ментандіол). Це двотретинний двохатомний спирт, який існує у вигляді *цис*- і *транс*-ізомерів. У *цис*-ізомері обидві гідроксильні групи знаходяться по один бік циклу, у *транс*-ізомері — по різні. Звичайний терпін є *цис*-формою.

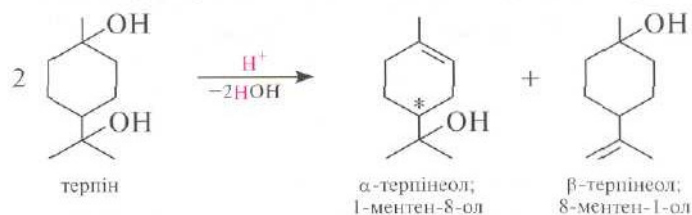
Терпін можна синтезувати гідратацією лимонену. У промисловості ж його добувають з пінену, що у великій кількості міститься в скипидарі. Унаслідок цих реакцій утворюється кристалогідрат терпину, що містить одну молекулу води — *терпінгідрат*.



**Терпінгідрат** (1,8-ментандіол моногідрат) — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 115—117°C), майже без запаху, слабогіркувата на смак, розчинна в етанолі, малорозчинна у воді. При нагріванні до 100°C сублімується.

Використовується в медицині при хронічному бронхіті як відхаркувальний засіб. Виявляє також антисептичну і слабку сечогінну дію.

При обробці терпину розчинами кислот дуже легко відбувається відщеплення однієї молекули води та утворення ненасичених спиртів — *терпінеолів*:



Найбільш розповсюджений у рослинах  $\alpha$ -терпінео́л містить один асиметричний атом Карбону, через що існує в двох енантіомерних формах, представлених у складі різних олій: геранієвої — ( $\pm$ )-форма, камфорної — (–)-форма, скипидару — (+)-форма.

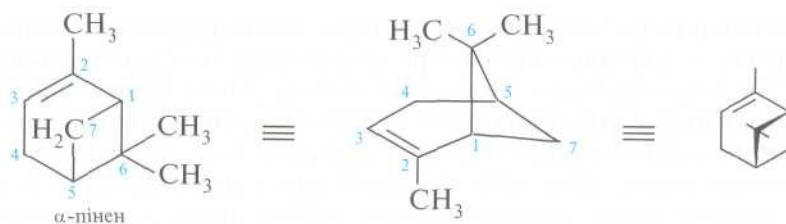
Терпінеоли — низькоплавкі кристалічні речовини з запахом бузку, що зумовило їх застосування в парфумерії.

**Біциклічні терпени.** В основі будови молекул терпеноїдів цієї групи виступають чотири найважливіших представники циклічних терпенових вуглеводнів — *пінан*, *камфан* (борнан), *каран* і *туйан* (сабінан):



Частіше від інших похідних цієї групи терпенів у природі зустрічається  $\alpha$ -пінен<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Існує і  $\beta$ -пінен, який відрізняється від  $\alpha$ -пінену положенням подвійного зв'язку.

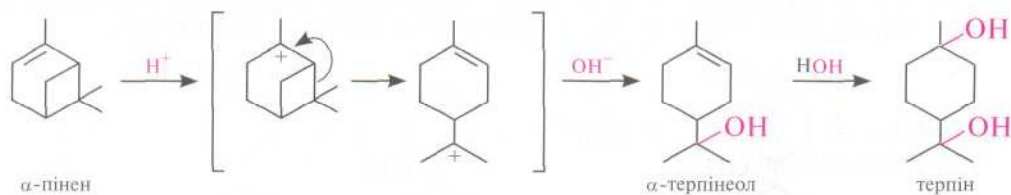


$\alpha$ -Пінен міститься в різних ефірних оліях, але найбільша його кількість знаходиться в терпентинній олії — скипидарі (до 75%).

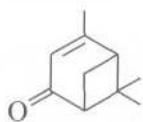
Добувають скипидар перегонкою з водяною парою живиці, яка виділяється при надрізах кори («підсочування») хвойних дерев, переважно сосни. Залишок, який не переганяється, — це суміш смоляних кислот складу  $C_{19}H_{29}COOH$ , її називають *каніфоллю*.

Молекула  $\alpha$ -пінену має оптичну активність і містить два асиметричних центри. Склад терпентинної олії різний і залежить від ботанічного виду рослини. Може переважати лівообертаючий  $\alpha$ -пінен із сосни приморської (*Pinus pinaster*) і правообертаючий — із сосни лісової (*Pinus sylvestris*).

При нагріванні з розведеними мінеральними кислотами (нітратною, сульфатною)  $\alpha$ -пінен перетворюється в  $\alpha$ -терпінеол і терпін.



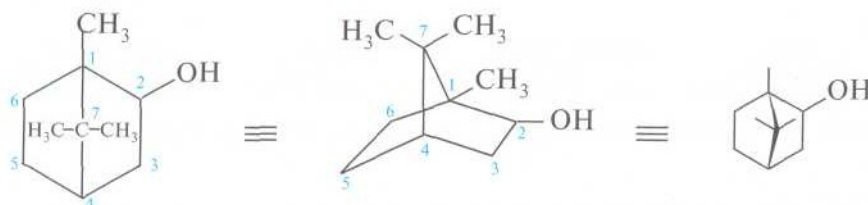
При витримуванні на повітрі пінен і скипидар окиснюються киснем з утворенням пероксиду, який можна виявити за його окисними властивостями (по відношенню, наприклад, до  $H_2$ ). Потім пероксид перетворюється в кетон групи пінану — вербенон, що міститься в деяких ефірних оліях.



Пінен і відповідно скипидар широко використовуються як розчинники для лаків і фарб. Вони виконують роль прискорювачів твердіння (висихання) фарб завдяки присутності домішки вищезгаданих пероксидів, які стимулюють пероксидне окиснення ненасичених ланцюгів вищих жирних кислот і утворення полімерних сполук з жирів (оліфи).

Пінен використовують також як вихідну речовину для одержання синтетичної камфори. Скипидар часто застосовують для втирання в шкіру як подразнюючий, знеболюючий і антисептичний засоби.

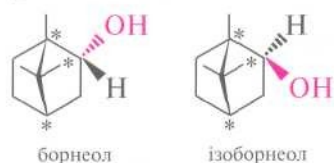
Спиртом борнанового (камфанового) ряду є *борнеол* (борніловий спирт, або 2-камфанол).





Він має три асиметричних атоми Карбону в молекулі, і тому оптичні ізомери в нього представлені, крім енантіомерів, парою діастереомерів — борнеолом і ізоборнеолом.

При кип'ятінні з металічним натрієм у ксилені борнеол і ізоборнеол перетворюються один в одного.



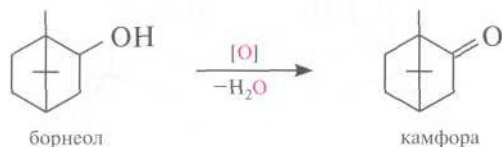
Енантіомерні або рацемічні форми борнеолів містяться в багатьох ефірних оліях як у вільному стані, так і у вигляді естерів. Своєю назвою борнеол зобов'язаний борнійському лавру (*Dryobalanops aromatica*), у виділеннях та ефірній олії якого міститься його правообертаючий ізомер. (–)-Борнеол добувають омиленням

борнілацетату, який у кількості 30–40% входить до складу ялицевої олії (ефірна олія ялиці сибірської (*Abies sibirica*)). Естери борнеолу можна синтезувати, хоча і з невисокими виходами, шляхом приєднання органічних кислот до  $\alpha$ -пінену:

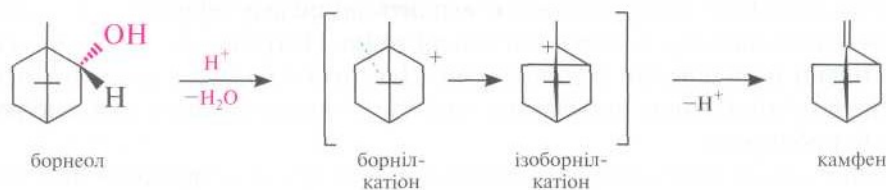


Борнеоли — це безбарвні кристалічні речовини зі специфічним «камфорно-хвойним» запахом, розчинні в спиртах і етері, практично нерозчинні у воді. Сублимуються нижче температури плавлення.

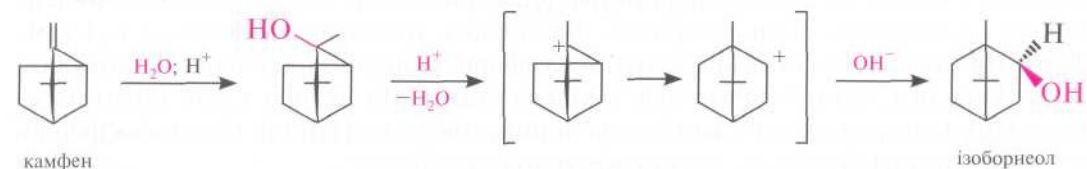
Борнеоли виявляють хімічні властивості вторинних спиртів. При окисненні хроматною кислотою  $\text{H}_2\text{CrO}_4$  утворюють кетон — камфору.



Під дією кислот борнеоли (особливо ізоборнеол) легко відщепляють воду і перетворюються в камфен. Реакція проходить через стадію перегрупування борніл-катиона, що утворюється, в ізоборніл-катион.



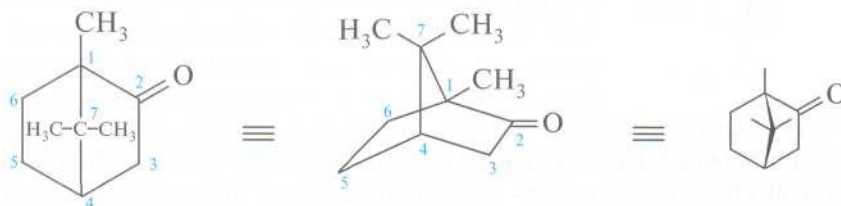
Здобутий камфен здатний гідратуватися в кислому середовищі з утворенням ізоборнеолу.



Ця реакція зворотна до синтезу камфену з борнеолу і називається «перегрупування Вагнера—Мєєрвейна», або «камфенове перегрупування I роду».

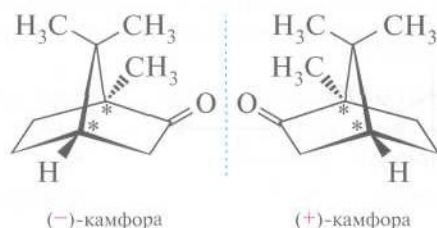
Борнеоли та їх естери використовують як пахучі речовини в парфумерній, миловарній і кондитерській промисловості. Знижують кров'яний тиск, малотоксичні. (–)-Борнеол і (–)-борнілацетат, які виділяють з ялицевої олії, є сировиною для виробництва (–)-камфори.

**Камфора** — біциклічний кетон на основі камфану (борнану).



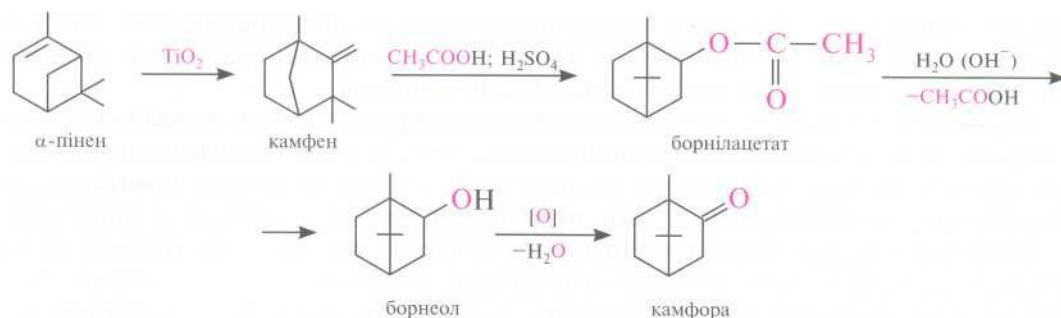
У структурі її молекул міститься два асиметричних атоми Карбону, проте замість чотирьох очікуваних оптичних ізомерів камфори має лише пару антиподів. Відсутність діастереомерів у камфори викликано тим, що асиметричні атоми жорстко зв'язані між собою трьома вуглецевими ланцюгами, що виключає можливість іншої конфігурації тільки в одного з цих атомів зі збереженням попередньої конфігурації в іншого.

Було встановлено, що правообертаючий ізомер камфори стереохімічно відповідає конфігурації *D*-глюкози.



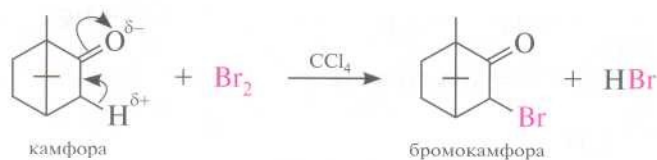
Правообертаючу камфору добувають з деревини камфорного дерева (*Cinnamotum Camphora*), яке росте у В'єтнамі, Китаї, на Тайвані та в Японії. Його культивують у тропічних районах. Камфора також входить до складу ефірних олій сибірської ялиці, васильків, полину, камфорної шавлії тощо. Потреба в камфорі не задовольняється тільки природними її джерелами. Для цього розроблені різні синтетичні і напівсинтетичні методи добування, які часто відрізняються між собою лише вихідною сировиною.

У нашій країні промислове значення набув метод одержання (–)-камфори з ялицевої олії, розроблений М. В. Вершиніним. До складу ялицевої олії входять  $\alpha$ -пінен, камфен, феландрен і 30–40% борнілацетату. Останній при фракційній розгонці одержують, збираючи фракцію, що кипить вище 180°C, піддають омилєнню, а (–)-борнеол, який утворився, окиснюють хромовою сумішшю в (–)-камфору. Промисловий синтез рацемічної камфори з пінену здійснюють за способом В. Є. Тищенка. Синтез проходить в кілька стадій. На першій стадії пінен перетворюють (ізомеризують) у камфен за допомогою каталізаторів (борнофосфорної кислоти, титан(IV) оксиду, магній або нікол сульфатів):

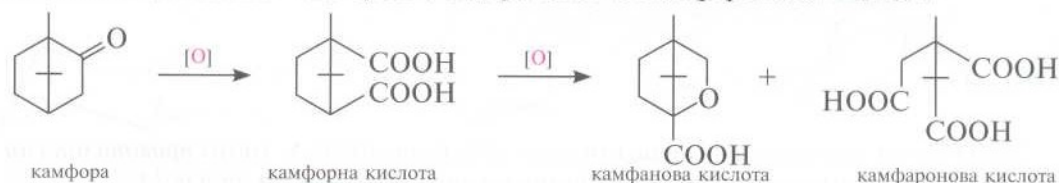


Камфора — безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 178°C) з різким характерним запахом, летка (сублімується), легко переганяється з водяною парою. Легко розчиняється в спирті, малорозчинна у воді. Флуоресцює в УФ-світлі.

За хімічними властивостями камфора — типовий кетон: вона утворює оксими, семікарбазони, фенілгідрозони, дає інші реакції на кетонну групу (див. розд. 21.1.4). Метиленова група в  $\alpha$ -положенні відносно карбонільної групи виявляє СН-кислотні властивості. Камфора взаємодіє з галогенами і утворює галогенокамфору:



Окиснення камфори нітратною кислотою спочатку веде до утворення камфороної кислоти, а потім — до суміші камфанової та камфаронової кислот:



У медицині набули широкого розповсюдження як оптично активні, так і рацемічні форми камфори. Розчини камфори використовують зовнішньо як антисептичний і місцевопоздразнюючий засіб, підшкірно — стимулюють дихальний і судинорухомий центри, обмінні процеси в серцевому м'язі, запобігають утворенню тромбів тощо. Камфора — вихідна речовина для синтезу бромокамфори.

Крім медичного застосування, камфору широко використовують у промисловості як пластифікатор у виробництві целулоїду, компонента бездимних порохів, є репелентом проти молі, комарів тощо.

Бромокамфора застосовується як заспокійливий засіб при захворюваннях центральної нервової системи, поліпшує серцеву діяльність.

#### КАРОТИНОЇДИ

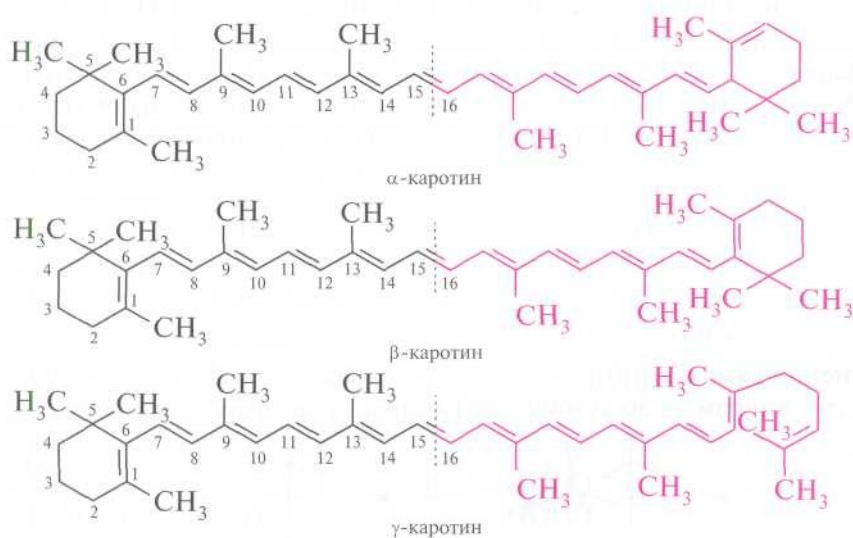
**Каротиноїдами** називають групу природних пігментів, подібних за будовою до каротину (пігмент, уперше виділений з моркви).

Молекули каротиноїдів містять у своєму складі значну кількість кон'югованих подвійних зв'язків, чим і пояснюється їх забарвлення. Подвійні зв'язки мають

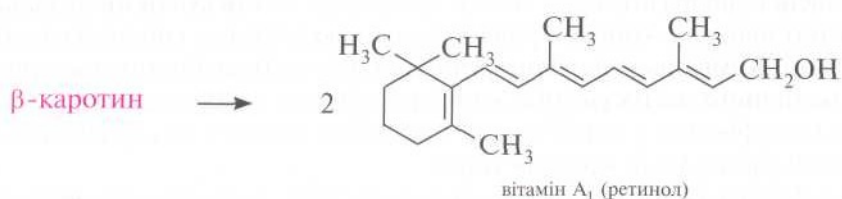
*транс*-конфігурацію. Більшість каротиноїдів належать до тетратерпенів, тобто їх молекули містять 40 атомів Карбону. Каротиноїди розчинні в оліях та тваринних жирах, багато з них легко окиснюються киснем повітря.

**Каротин** — пігмент жовто-червоного кольору, що міститься у великій кількості в моркві, а також у молоці, вершковому маслі, листі рослин і багатьох плодах. Поява жовто-червоного забарвлення на листі дерев восени зумовлено наявністю каротину, що стає помітним унаслідок руйнування зеленого пігменту — хлорофілу.

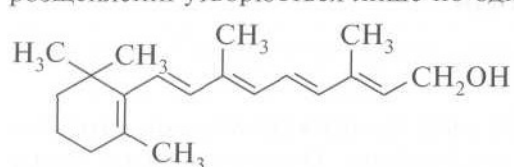
При встановленні будови каротину з'ясувалося, що він — не індивідуальна речовина, а суміш трьох ізомерів:  $\alpha$ -каротину,  $\beta$ -каротину та  $\gamma$ -каротину. Здебільшого в суміші переважає  $\beta$ -каротин. У хімічному відношенні молекули  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -каротинів характеризуються наявністю одного або двох триметилциклогексенових кілець і поліенового вуглецевого ланцюга.



Усі ізомери каротину є попередниками вітамінів групи А, тобто *провітамінами*. Під впливом ферментів в організмі вони розщеплюються по зв'язку С-15—С-16 з утворенням вітаміну А<sub>1</sub> — ретинолу. Найбільшу біологічну цінність має  $\beta$ -каротин, з якого при розкладанні в організмі утворюються дві молекули вітаміну А<sub>1</sub>.



Молекули  $\alpha$ - та  $\gamma$ -каротинів несиметричні, тому при ферментативному їхньому розщепленні утворюється лише по одній молекулі вітаміну А<sub>1</sub>.



**Вітамін А<sub>1</sub>** (ретинол). Міститься тільки в продуктах тваринного походження. Його багатими джерелами є вершкове масло, ячний жовток, печінка тварин і морських риб, риб'ячий жир. У росли-

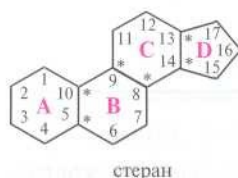
нах вітамін  $A_1$  не зустрічається, але багато з них містять його попередник (провітамін) — каротин, з якого в організмі людини і тварин утворюється вітамін  $A_1$ .

За фізичними властивостями — кристалічна речовина жовтого кольору (т. пл.  $63\text{--}64^\circ\text{C}$ ), легко розчинна в жирах.

Вітамін  $A_1$  вважається фактором росту. При нестачі його в їжі спостерігається затримка росту, схуднення, висихання рогівки (ксерофтальмія), знижується опірність організму до інфекційних захворювань. Ранньою ознакою А-вітамінної недостатності є ослаблення сутінкового зору (куряча сліпота).

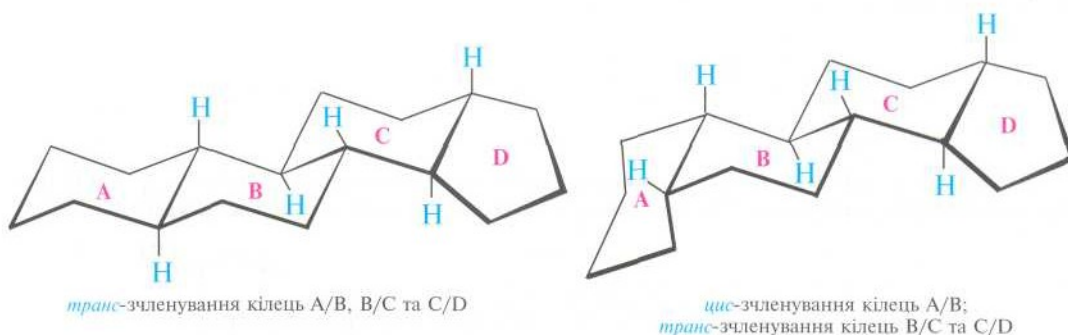
### СТЕРОЇДИ

*До стероїдів належать речовини тваринного та рослинного походження, в основі структури яких знаходиться система циклопентанопергідрофенантрону (стерану).*



Наведена у формулі нумерація атомів Карбону не відповідає правилам систематичної номенклатури циклоалканів, але загальноприйнята в хімії стероїдів.

Циклогексанові кільця А, В і С, які входять у структуру стероїдів, перебувають в конформації «крісло». У природних стероїдах кільця А і В можуть мати *цис*- або *транс*-зчленування; кільця В і С завжди, а кільця С і D майже завжди мають *транс*-зчленування.

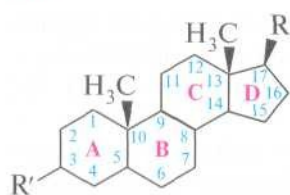


Циклічний скелет стероїдів — це конформаційно жорстка система, тому для нього не характерні конформаційні перетворення.

При написанні формул стероїдів систему циклопентанопергідрофенантрону умовно зображують плоскою.

Незаміщений циклопентанопергідрофенантрен має шість асиметричних атомів Карбону (вузлові атоми С-5, С-8, С-9, С-10, С-13, С-14) і може існувати у вигляді 64 стереоізомерів ( $2^6 = 64$ ). При наявності замісників при невузлових атомах Карбону кількість можливих стереоізомерів значно зростає, проте у природі зустрічається лише невелика кількість з них.

Для позначення конфігурації замісників і атомів Гідрогену при асиметричних центрах циклічного скелета стероїдів застосовують  $\alpha, \beta$ -систему. За цією системою конфігурацію замісників та атомів Гідрогену, розташованих під площиною циклічного скелета, прийнято позначати як  $\alpha$ -конфігурацію, а розташованих над площиною —  $\beta$ -конфігурацію. Зв'язки над площиною зображують суцільною лінією



єю або клином, а під площиною — переривчастою лінією або штриховим клином. У більшості природних стероїдів при атомах Карбону С-10 і С-13 знаходяться «ангулярні» метильні групи, а при С-17 — бічний вуглецевий ланцюг, який має β-конфігурацію. Часто в положенні С-3 міститься гідроксильна або карбонільна група.

У ряду стероїдів розрізняють такі групи сполук:

- стерини;
- жовчні кислоти;
- стероїдні гормони;
- аглікони серцевих глікозидів;
- аглікони стероїдних сапонінів тощо.

**Стерини** (стероли) — це стероїдні спирти, в основі структури яких знаходиться ядро вуглеводню холестерану.



### Полієни як природні барвники

Каротиноїди — група полієнів, які є природними барвниками, що надають жовтих, оранжевих і червоних відтінків великій кількості рослин і деяким тваринним тканинам.

Помідори забарвлені в червоний колір в основному через присутність лікопену ( $\lambda_{\text{макс}} = 469 \text{ нм}$ ).



β-Каротин спричиняє появу оранжевого забарвлення в моркві і манго ( $\lambda_{\text{макс}} = 452 \text{ нм}$ ); зеаксантин присутній також у манго і надає жовтого кольору яечним жовткам.

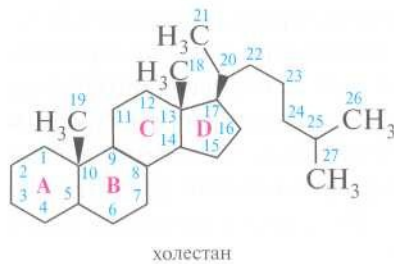


α-Каротин і віолаксантин присутні в апельсинах.



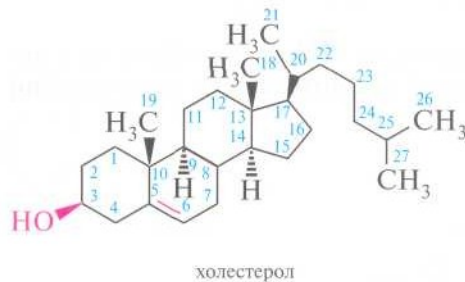
Рожеве забарвлення лосося й омарів пов'язане з присутністю астаксантину.





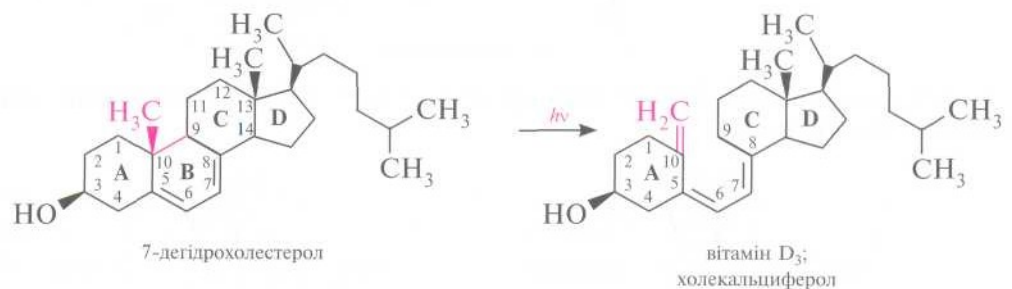
У номенклатурі похідних холестерану прийнята нумерація атомів Карбону, як показано на формулі. Стерини є 3-гідроксипохідними холестерану. Різні стерини відрізняються один від одного рівнем ненасиченості вуглецевого скелета (можуть містити один або кілька подвійних зв'язків), а також різною довжиною вуглецевого ланцюга радикала в С-17 (8—10 атомів Карбону). Розрізняють тваринні стерини (*зоостерини*), рослинні (*фітостерини*) і стерини грибів (*мікостерини*). Зоостерини зустрічаються в організмах людини і тварин. Їх вуглецевий скелет містить 27 атомів Карбону. Фітостерини містяться в рослинах, а мікостерини — у дріжджових грибах. На відміну від зоостеринів їх молекули містять 28 або 29 атомів Карбону. Важливим представником зоостеринів є холестерол.

**Холестерол** (холестерин, 5-холестен-3 $\beta$ -ол) — похідна холестерану, в якому при С-3 знаходиться гідроксильна група в  $\beta$ -конфігурації, а при С-5 — подвійний зв'язок. Таким чином, холестерол — ненасичений спирт. За рахунок гідроксильної групи він виявляє хімічні властивості спиртів, а за подвійним зв'язком — вступає в реакції, властиві алкенам. Холестерол уперше виділено 1775 року з жовчних каменів. Він уходить до складу клітинних мембран, у великих кількостях міститься в нервовій тканині (головному і спинному мозку), присутній у крові і жовчі. Нормальний вміст холестеролу в крові людини становить 180—260 мг%.



При порушенні холестеролового обміну він відкладається на стінках кровоносних судин і сприяє розвитку атеросклерозу. Холестерол — біогенетичний попередник стероїдних гормонів, жовчних кислот, вітаміну D<sub>3</sub>. В організмі холестерол міститься як у вільному стані, так і у вигляді естерів.

У жирі морських риб і тварин, а також у ліпідах шкіри людини міститься 7-дегідрохолестерол, який при опромінюванні УФ-світлом перетворюється у вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол). У процесі ізомеризації розривається зв'язок між С-9 і С-10.



Тому 7-дегідрохолестерол — провітамін D<sub>3</sub>. Близький за будовою до вітаміну D<sub>3</sub> вітамін D<sub>2</sub> (див. нижче).

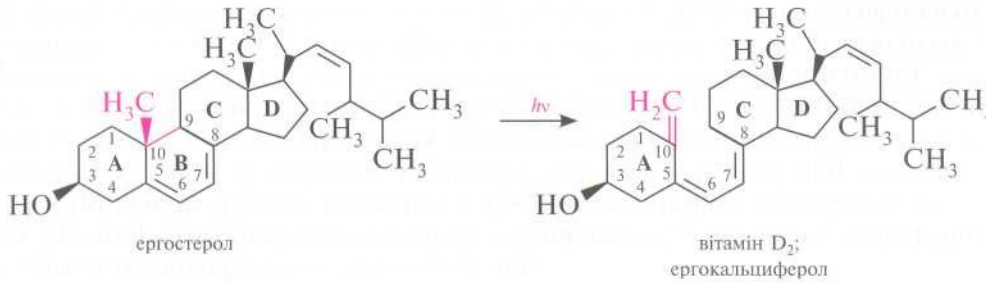
Вітаміни групи D регулюють обмін Кальцію і Фосфору в організмі. При нестачі вітаміну D у раціоні в дітей розвивається захворювання на рахіт.



**Ергостерол** (ергостерин, 24-метил-5,7,22-холестантриен-3 $\beta$ -ол) належить до групи мікостеринів. За хімічною будовою ергостерол, як і холестерол, є одноатомним ненасиченим спиртом. Але ергостерол, на відміну від холестеролу, містить три подвійні зв'язки в положеннях 5, 7 і 22, а також метильну групу в положенні 24.

Під дією УФ-світла ергостерол ізомеризується у вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол). У процесі ізомеризації відбувається розрив зв'язку між С-9 і С-10.

Тому ергостерин є провітаміном D<sub>2</sub>. Він міститься у великій кількості в дріжджах. Вітамін D<sub>2</sub>, як і вітамін D<sub>3</sub>, регулює обмін Кальцію та Фосфору в організмі, а отже, має антирахітичну дію.



**Жовчні кислоти.** Знаходяться в жовчі людини і тварин. Вони виробляються печінкою з холестеролу. За хімічною будовою жовчні кислоти — це гідроксипохідні холанової кислоти.



З жовчі людини виділено чотири кислоти, з яких найбільш поширені *холева* і *дезоксихолева* кислоти.





Холева кислота має три спиртових гідроксили в положеннях 3, 7 і 12, дезоксихолева — два в положеннях 3 і 12 (відсутній у положенні 7). Усі гідроксильні групи мають  $\alpha$ -конфігурацію, а цикли А і В — *цис*-зчленування. У жовчі жовчні кислоти знаходяться зазвичай не у вільному стані, а у вигляді амідів з амінокислою гліцином  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$  або таурином  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ . Так, холева кислота знаходиться у вигляді *глікохолевої* і *таурохолевої* кислот.



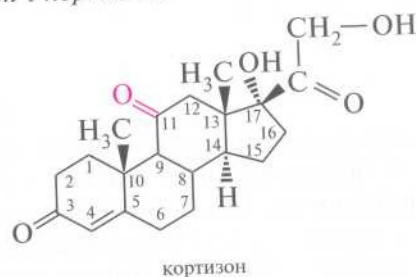
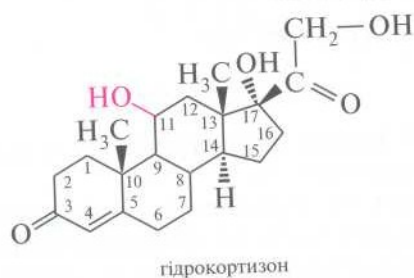
Натрієві та калієві солі цих кислот, завдяки поверхнево-активним властивостям, здатні емульгувати жири і тим самим полегшують їх перетравлювання та всмоктування.

**Стероїдні гормони.** До стероїдних гормонів належать кортикостероїди (гормони кори надниркових залоз) і статеві гормони.



**Кортикостероїди** виробляються в корі надниркових залоз. За хімічною природою вони є похідними вуглеводню *прегнану*. За характером впливу на процеси обміну кортикостероїди поділяють на дві групи: *глюкокортикоїди*, які регулюють вуглеводний обмін, і *мінералокортикоїди*, що впливають на сольовий обмін (обмін  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і води).

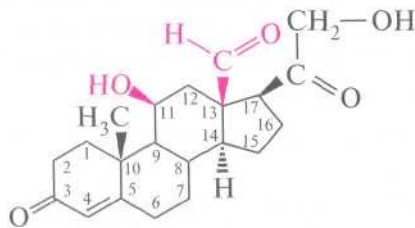
Найважливіші представники глюкокортикоїдів — *гідрокортизон* і *кортизон*.



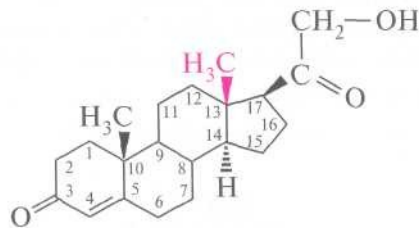
Ці сполуки містять у положеннях С-3 кетонну, С-17 — гідроксильну і гідроксиацетильну групи, а в положенні С-4 — подвійний зв'язок. Гідрокортизон, крім того, має в С-11 гідроксильну групу, а кортизон, на відміну від нього, містить при С-11 карбонільну групу.

Глюкокортикоїди активно впливають на вуглеводний і білковий обмін. Вони підвищують вміст глюкози в крові, сприяють нагромадженню глікогену в печінці, викликають збільшення виділення азоту із сечею. Глюкокортикоїди виявляють протизапальну та антиалергічну дію.

Основні представники мінералокортикоїдів — альдостерон і дезоксикортикостерон.



альдостерон



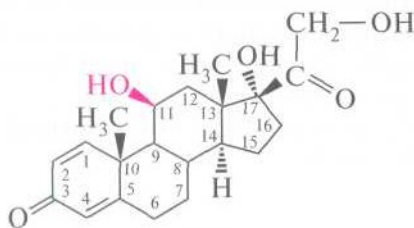
дезоксикортикостерон

Ці сполуки містять у положеннях С-3 — кетонну, С-17 — гідроксиацетильну групи, а в положенні С-4 — подвійний зв'язок. Альдостерон, крім того, має в положенні С-11 гідроксильну групу, а в положенні С-13 — замість метильної групи альдегідну (звідси і походить його назва).

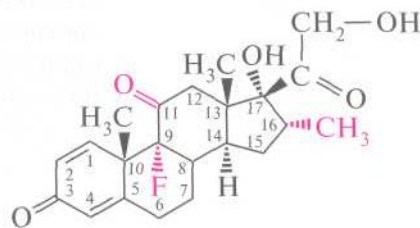
Мінералокортикоїди регулюють переважно обмін Натрію, Калію, Хлору та води. Вони сприяють утриманню іонів Натрію і Хлору в організмі і виведенню із сечею іонів Калію.

З природних кортикоїдів як лікарські засоби застосовують *гідрокортизон*, *кортизон* і *дезоксикортикостерон*.

Нині у медицині широко використовуються синтетичні аналоги кортизону і гідрокортизону — *преднізон*, *преднізолон*, *дексаметазон*, *триамцинолон* тощо. Ці сполуки більш активні, ніж природні кортикостероїди, діють у менших дозах, справляють менший вплив на мінеральний обмін.



преднізолон



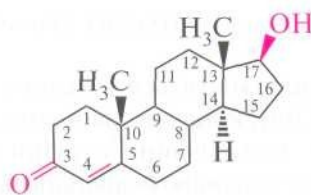
дексаметазон

Характерна особливість хімічної будови дексаметазону і триамцинолону — наявність у їх молекулах атома Флуору в положенні С-9.

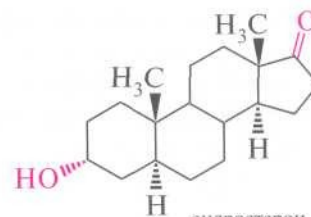
**Статеві гормони.** У чоловіків статеві гормони виробляються в сім'яниках (тестикулах), у жінок — у яєчниках. Чоловічі статеві гормони називають андрогенами (від грец. *андрос* — чоловік). Жіночі статеві гормони поділяють на естрогени, які утворюються у фолікулах яєчників, тому їх ще називають фолікулярними гормонами, і гестагени (гормони вагітності), що утворюються в жовтому тілі яєчників.

Статеві гормони починають вироблятися з періоду статевого дозрівання. Під їх впливом відбувається формування вторинних статевих ознак. Крім того, вони беруть участь у регуляції білкового обміну, сприяють поліпшенню адаптації, підвищують стійкість організму до зміни умов зовнішнього середовища, сповільнюють процеси старіння.

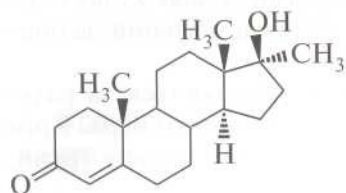
**Андрогени.** Найважливішими андрогенами є *тестостерон* та *андростерон*.



тестостерон



андростерон

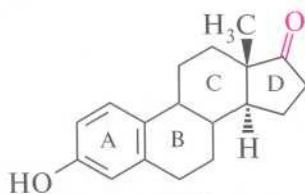


метилтестостерон

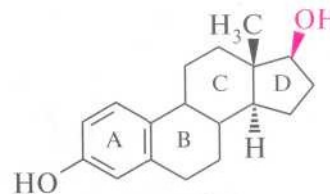
Обидва гормони мають дві ангулярні метильні групи. Тестостерон містить у положеннях С-3 — кетогрупу, С-17 — гідроксильну групу, а в положенні С-4 — подвійний зв'язок. Андростерон має в положенні С-3 — гідроксильну, а в положенні С-17 — карбонільну групи. Андрогени впливають на розвиток вторинних статевих ознак у чоловіків, сприяють формуванню чоловічої статури.

Нині отримано синтетичні стероїди, які мають андрогенну активність (*метилтестостерон*).

**Естрогени.** Найбільш важливі естрогени — *естрон* (фолікулін) і *естрадіол*.



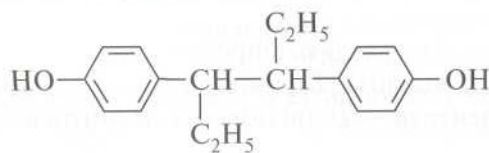
естрон



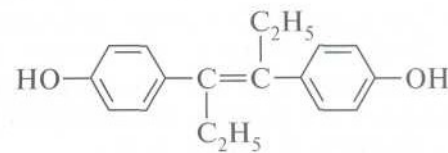
естрадіол

На відміну від андрогенів, у молекулах естрогену та естрадіолу кільце А ароматичне і відсутня ангулярна метильна група в С-10.

Нині відкрито ряд дуже активних синтетичних естрогенів нестероїдної структури (*синестрол*, *діетилстильбестрол*, *диместрол* тощо).

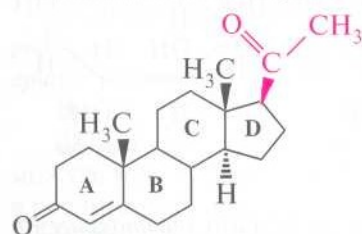


синестрол



діетилстильбестрол

Перевага естрогенів нестероїдної будови полягає в тому, що вони більш стійкі та їх можна застосовувати перорально.



прогестерон

**Гестагени.** Гормоном жовтого тіла є *прогестерон*. За хімічною структурою прогестерон подібний до чоловічого статевого гормону — тестостерону. Прогестерон на відміну від тестостерону в положенні С-17 містить ацетильну групу замість гідроксильної.

Прогестерон сприяє перебігу вагітності. Під його дією припиняється дозрівання фолікулів і овуляція. Для медичного використання він добувається син-

тетично. Прогестерон і його аналоги застосовують при маткових кровотечах, безплідності, недоношуванні вагітності.

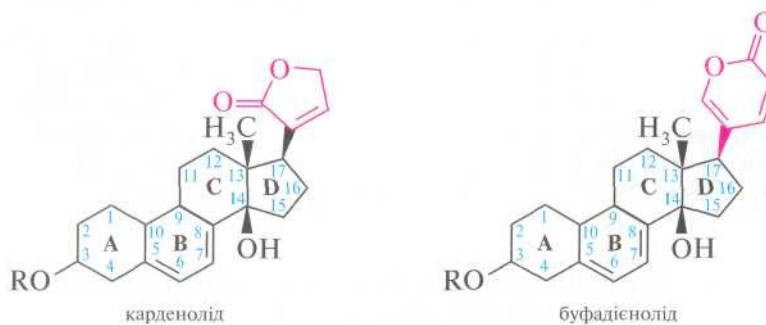
**Аглікони серцевих глікозидів.** Серцеві глікозиди містяться в деяких рослинах, таких як різні види наперстянки, горицвіт весняний, конвалія звичайна, строфант, олеандр тощо. У великих дозах ці сполуки — надзвичайно отруйні речовини, а в дуже малих — справляють кардіотонічну дію (стимулюють діяльність серцевого м'яза).

За хімічною структурою серцеві глікозиди є О-глікозидами, у молекулах яких аглікон має стероїдну структуру, а вуглеводний фрагмент представлений залишками моно-, ди-, три- або тетрасахариду.

Зв'язок між вуглеводом та агліконом β-глікозидний і здійснюється за рахунок гідроксильної групи в С-3 циклопентанопергідрофенантронового ядра. Крім того, аглікони (геніни) містять у С-14 гідроксильну, у С-13 — метильну групи, а в С-17 — ненасичене лактонне кільце.

За характером лактонного кільця серцеві глікозиди поділяють на дві групи:

- **карденоліди**, що містять у С-17 п'ятичленне ненасичене лактонне кільце;
- **буфадієноліди**, що мають у С-17 шестичленне ненасичене лактонне кільце.

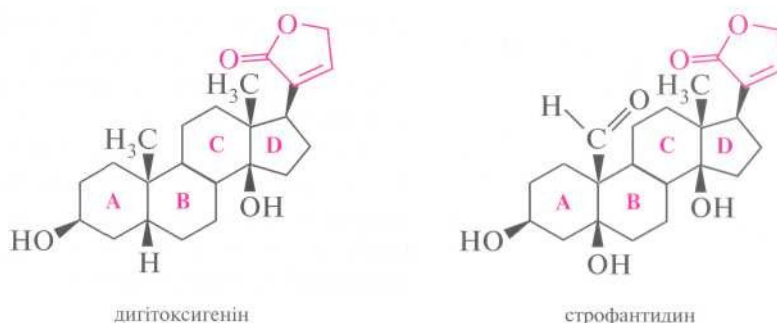


Наявність ненасичених лактонних кілець зумовлює нестійкість серцевих глікозидів у лужних розчинах, які легко гідролізують лактони.

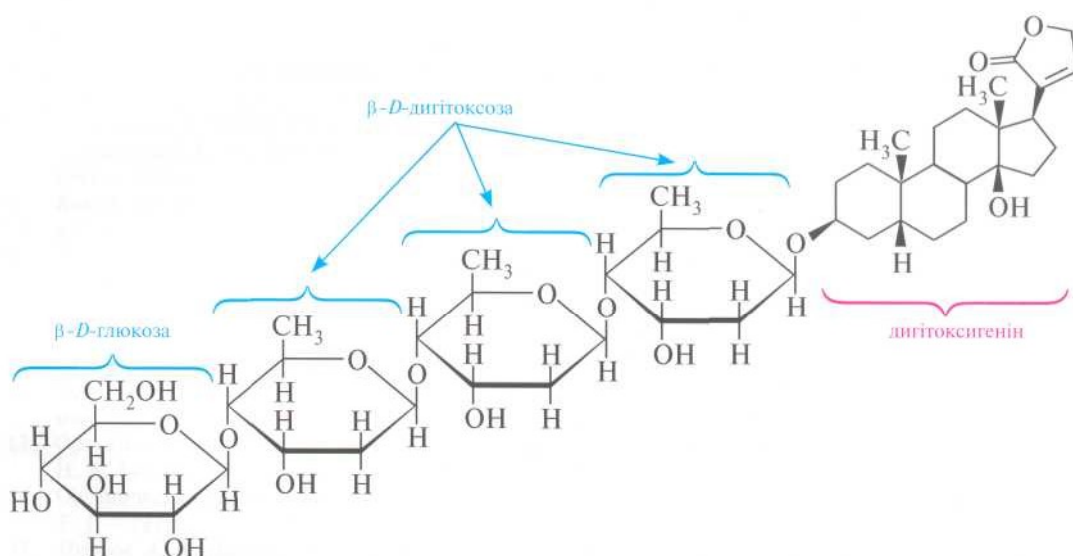
До складу вуглеводного компонента глікозидів входять широко розповсюджені в рослинному світі *D*-глюкоза, *D*-фруктоза, *D*-ксилоза, *D*-рамноза, а також зустрічаються лише в серцевих глікозидах метилпентози — *D*-дигітоксоза, *D*-дигіталоза, *D*-цимароза, *D*-фукоза тощо.



Серцеві глікозиди групи карденолідів часто містять як аглікон *дигітоксигенін* і *строфантиндин*.



Приклад серцевого глікозиду — *пурпуреаглікозид А*, виділений з листя наперстянки пурпурової.

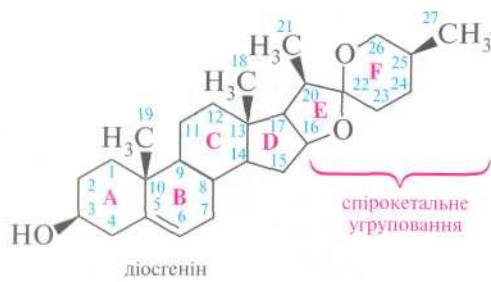


У рослинах карденоліди знаходяться у вигляді так званих первинних (генуїнних) глікозидів, тобто у формі кінцевих продуктів біосинтезу. Після збору листя, і особливо в процесі їх сушіння, під дією ферментативних процесів, що перебігають, відбувається «скорочування» вуглеводного ланцюга. Унаслідок утворюються речовини, які отримали назву «вторинні глікозиди». Так, вторинним глікозидом пурпуреаглікозиду А є *дигітоксин*, що містить як цукровий компонент три залишки  $\beta$ -D-дигітоксози. Дигітоксин використовують в медицині при хронічній серцево-судинній недостатності.

**Стероїдні аглікони сапонінів.** *Сапонінами* (від лат. *sapo* — мило) називають групу рослинних глікозидів, що мають високу поверхневу активність і викликають гемоліз еритроцитів.

Водні розчини сапонінів при струшуванні утворюють значну кількість піни.

За хімічною природою сапоніни є О-глікозидами, в яких аглікони (сапогеніни) можуть мати стероїдну або тритерпенову структуру. Стероїдні сапоніни містяться в рослинах родини лілейних, діоскорейних, ранникових тощо. Більшість агліконів стероїдних сапонінів містить у своєму складі спірокетальне угруповання, яке утворюється внаслідок окиснення бокового ланцюга з восьми атомів Карбону, розмі-



щеного в положенні С-17 і гідроксильної групи — в С-16. До сапогенінів стероїдної природи належить діосгенін, що міститься в кореневищі діоскорей.

Стероїдні сапогеніни використовують як вихідну сировину для виробництва синтетичних стероїдних гормонів. Так, діосгенін застосовують для синтезу гормону вагітності — прогестерону.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии: В 4 т. Пер. с англ./ Под ред. Л. А. Яновской.— М.: ВИНТИ, 1979.—1985.
2. *Артемко А. И.* Органическая химия: Учеб. для вузов.— 5-е изд., испр.— М.: Высш. шк., 2002.— 559 с.
3. *Березин Б. Д., Березин Д. Б.* Курс современной органической химии: Учеб. пособие для вузов.— М.: Высш. шк., 2001.— 768 с.
4. *Бобровик Л. Д., Руденко В. М., Лезенко П. О.* Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл.— К.: Ірпінь: ВТФ «Перун», 2002.— 544 с.
5. *Грандберг И. И.* Органическая химия: Учеб. для студ. вузов.— 4-е изд., перераб. и доп.— М.: Дрофа, 2001.— 672 с.
6. *Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ.— М.: Мир, 1996.— 464 с.
7. *Днепровский А. С., Темникова Т. И.* Теоретические основы органической химии.— Л.: Химия, 1991.— 560 с.
8. *Ким А. М.* Органическая химия: Учеб. пособие.— 2-е изд., испр. и доп.— Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2001.— 814 с.
9. *Ластухін Ю. О., Воронов С. А.* Органічна хімія: Підруч. для вищ. навч. закл.— Львів: Центр Європи, 2001.— 864 с.
10. *Марч Дж.* Органическая химия: В 4 т.— М.: Мир, 1987.— Т. 1.— 381 с.; Т. 2.— 504 с.; Т. 3.— 459 с.; Т. 4.— 486 с.
11. *Нейланд О. Я.* Органическая химия.— М.: Высш. шк., 1990.— 751 с.
12. Общая органическая химия: В 12 т. Пер. с англ. / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса.— М.: Химия, 1985.
13. Органическая химия: Учеб. для вузов: В 2 кн. / В. Л. Белобородов, С. Э. Зарубян, А. П. Лузин, Н. А. Тюкавкина; Под. ред. Н. А. Тюкавкиной.— 2-е изд., стереотип.— М.: Дрофа, 2003.
14. Органическая химия: Учеб. для вузов: В 2 т. / В. Ф. Травень.— М.: ИКЦ «Академкнига», 2005.— Т. 1.— 727 с.
15. *Петров А. А., Бальян Х. В., Трощенко А. Т.* Органическая химия: Учеб. для вузов / Под ред. М. Д. Стадничук.— 5-е изд., перераб. и доп.— С.-Пб.: «Иван Федоров», 2002.— 624 с.
16. *Потапов В. М.* Стереохимия.— М.: Химия, 1988.— 463 с.
17. *Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П.* Органическая химия. В 4 частях: Учеб. для студ. вузов.— 2-е изд.— М.: БИНОМ.— Лаборатория знаний, 2004.
18. *Сайкс П.* Механизмы реакций в органической химии.— М.: Химия, 1991.— 447 с.
19. *Терней А.* Современная органическая химия: В 2 ч.— М.: Мир, 1981.— Т. 1.— 978 с.; Т. 2.— 651 с.
20. Химическая энциклопедия: В 5 т. / Редкол.: Зефирова Н. С. и др.— М.: Большая Российская энцикл., 1988—1999.— Т. 1—5.
21. *Черных В. П.* Лекции по органической химии: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений.— Харьков: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2003.— 456 с.
22. *Шабаров Ю. С.* Органическая химия: Учеб. для вузов.— 3-е изд.— М.: Химия, 2000.— 848 с.
23. *John Mc Murry.* Organic Chemistry.— 6 ed.— Thomson books, 2004.— 1176 p.
24. *Morrison R. T., Boyd R. N.* Organic Chemistry.— 5 ed.— Allyn and Bacon, Inc., 1987.— 1403 p.
25. *Schmid Y. H.* Organic Chemistry.— Mosby, 1996.— 1208 p.
26. *Solomons N. W. Y., Fryhle C. B.* Organic Chemistry.— 7 ed.— N.Y.: John Wiley and Sons, 2000.— 1258 p.