

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
И ФАРМАЦИИ ИМ. НИКОЛАЕ ТЕСТЕМИЦАНУ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

КОНСТАНТИН КЕПТЭНАРУ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Кишинэу • 2021

Утверждено на заседании:
Кафедры общей химии (Протокол № 15 от 29 мая 2020 г.),
Профильной методической комиссии «Фармация»
(Протокол № 2 от 18 июня 2020 г.),
Совета по управлению качеством (Протокол № 5 от 3 июля 2020 г.)

Автор:

Константин Кептэнару, доктор химических наук, доцент.

Рецензенты:

Владимир Валика, доктор хабилитат фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и токсикологии, Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану.
Ион Шанцевой, доктор химических наук, доцент кафедры общей химии Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николае Тестемицану.

В настоящем учебнике представлены главные аспекты современной органической химии. Учебный материал о строении и реакционной способности важнейших классов органических соединений с теми функциональными группами, которые наиболее характерны для лекарственных средств и биологически активных соединений, изложен на современном научно-теоретическом уровне.

В качестве основы для изучения многообразия органических соединений и их взаимодействий использованы единые теоретические принципы. Основопологающими из них являются вопросы, касающиеся электронного строения атомов углерода и органоенов и их химических связей, взаимного влияния атомов в органических молекулах, сопряжения и ароматичности, кислотности и основности, механизмов важнейших типов органических реакций, статических и динамических стереохимических представлений.

Учебник предназначен для студентов вузов, обучающихся по специальности «Фармация». Также издание представляет определенный интерес для студентов, аспирантов, преподавателей и других специалистов, работающих в области органической химии и фармации.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Кептэнару, Константин.

Органическая химия / Константин Кептэнару; Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Фармацевтический факультет, Кафедра общей химии. – Кишинэу: Б. и., 2021 (Print-Caro SRL). – 520 p.: fig.

Referințe bibliogr.: p. 519-520 (19 tit.). – 60 ex.

ISBN 978-9975-56-914-9.

547(075.8)

K 359

Tiparul executat la tipografia „Print Caro”
str. Columna, 170, Chișinău

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	11
1. ПРЕДМЕТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	14
2. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	17
3. АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	23
4. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	27
4.1. Общие положения	27
4.2. Ультрафиолетовая спектроскопия (УФ-спектроскопия)	29
4.3. Инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия)	31
4.4. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	35
4.5. Масс-спектрометрия	39
5. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ..	41
5.1. Классификация органических соединений	41
5.2. Номенклатура органических соединений	45
5.3. Гибридизация атомных орбиталей и природа химических связей в органических соединениях	49
6. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В МОЛЕКУЛАХ. СОПРЯЖЕНИЕ И АРОМАТИЧНОСТЬ	54
6.1. Сопряженные системы с открытой цепью	54
6.2. Сопряженные системы с замкнутой цепью. Ароматичность	56
6.3. Поляризация ковалентной связи. Электронные эффекты	58
6.3.1. Индуктивный эффект (I – эффект)	59
6.3.2. Мезомерный эффект (M-эффект)	60
6.4. Значение для биологии и фармации знаний электронных эффектов	63
7. СТРУКТУРА, КОНФОРМАЦИЯ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	65
7.1. Структурная изомерия	65
7.2. Пространственная изомерия	67
7.2.1. Геометрическая изомерия	68
7.2.2. Оптическая изомерия (энантиомерия)	71

7.2.3.	Конформационная изомерия	75
7.2.4.	Конформации циклических соединений.....	78
7.2.5.	Асимметрический синтез.....	79
7.2.6.	Стереоспецифичность лекарственных веществ.....	82
8.	КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	88
8.1.	Кислотные свойства органических соединений.....	88
8.2.	Основность органических соединений	91
8.3.	Кислоты и основания Льюиса	93
9.	РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ.....	94
9.1.	Классификация реагентов и химических реакций	95
9.2.	Влияние стерических факторов на химические реакции	99
10.	НАСЫЩЕННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ (АЛКАНЫ И ЦИКЛОАЛКАНЫ).....	102
10.1.	Общая характеристика алканов и циклоалканов.....	102
10.2.	Способы получения	104
10.3.	Физические и химические свойства	105
10.4.	Представители и применение алканов	111
11.	АЛКЕНЫ	112
11.1.	Способы получения алкенов	113
11.2.	Химические свойства	115
11.2.1.	Реакции электрофильного присоединения	115
11.2.2.	Окисление алкенов	119
11.2.3.	Полимеризация алкенов	121
11.3.	Представители и практическое значение алкенов.....	124
12.	АЛКАДИЕНЫ.....	126
12.1.	Способы получения.....	126
12.2.	Химические свойства	127
12.3.	Практическое значение алкадиенов.....	131
13.	АЛКИНЫ.....	132
13.1.	Способы получения.....	132
13.2.	Химические свойства	133
13.3.	Практическое значение алкинов	135

14.	АРЕНЫ	136
14.1.	Моноядерные арены	136
14.1.1.	Способы получения	136
14.1.2.	Химические свойства	138
14.1.3.	Влияние заместителей на реакционную способность и ориентацию электрофильного замещения	144
14.1.4.	Реакции бензола с нарушением ароматической системы	147
14.1.5.	Реакции боковых цепей в алкилбензолах	149
14.2.	Многоядерные арены с конденсированными циклами	151
14.3.	Значение и отдельные представители аренов	156
15.	ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДОВ	158
15.1.	Общая характеристика	158
15.2.	Галогеналканы	159
15.2.1.	Способы получения	159
15.2.2.	Физические и химические свойства	160
15.3.	Значение и отдельные представители	169
16.	ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ТИОАНАЛОГИ	172
16.1.	Одноатомные спирты	172
16.1.1.	Способы получения	173
16.1.2.	Физические и химические свойства	177
16.1.3.	Отдельные представители. Применение	184
16.2.	Простые эфиры	185
16.2.1.	Способы получения	185
16.2.2.	Физические и химические свойства простых эфиров	186
16.2.3.	Отдельные представители. Применение	187
16.3.	Многоатомные спирты	187
16.3.1.	Способы получения	187
16.3.2.	Химические свойства	188
16.4.	Непредельные спирты (енолы)	191
16.5.	Тиоспирты (тиолы, меркаптаны)	192
16.6.	Отдельные представители. Применение	193
17.	ФЕНОЛЫ	194
17.1.	Одноатомные фенолы	194
17.1.1.	Способы получения	194

17.1.2.	Физические и химические свойства.....	196
17.1.3.	Отдельные представители. Применение	201
17.2.	Двух-, трех- и полиатомные фенолы.....	202
18.	АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ.....	205
18.1.	Способы получения.....	206
18.2.	Физические и химические свойства	207
18.3.	Отдельные представители. Применение	220
18.4.	Ароматические альдегиды и кетоны.....	220
18.4.1.	Способы получения	221
18.4.2.	Химические свойства	222
18.4.3.	Отдельные представители. Применение	224
19.	КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ.....	225
19.1.	Монокарбоновые кислоты	226
19.1.1.	Способы получения карбоновых кислот	226
19.1.2.	Физические и химические свойства.....	228
19.1.3.	Отдельные представители. Применение	234
19.2.	Дикарбоновые кислоты.....	235
19.2.1.	Методы получения.....	235
19.2.2.	Физические и химические свойства.....	237
19.2.3.	Отдельные представители. Применение	239
20.	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ.....	241
20.1.	Галогенангидриды карбоновых кислот (ацилгалогениды).....	242
20.2.	Ангидриды карбоновых кислот.....	244
20.3.	Сложные эфиры карбоновых кислот	247
20.3.1.	Получение и свойства сложных эфиров	247
20.3.2.	Отдельные представители. Применение	251
20.4.	Амиды карбоновых кислот	253
20.4.1.	Методы получения и свойства.....	253
20.4.2.	Отдельные представители. Применение	255
21.	АМИНЫ.....	257
21.1.	Способы получения.....	257
21.2.	Физические и химические свойства аминов.....	259
21.3.	Аминоспирты	266
21.4.	Аминофенолы	267

22.	ДИАЗО- И АЗОСОЕДИНЕНИЯ.....	269
22.1.	Диазосоединения	269
22.1.1.	Способы получения солей арилдиазония.....	269
22.1.2.	Физические и химические свойства.....	271
22.2.	Азосоединения.....	275
22.2.1.	Способы получения азосоединений.....	275
22.2.2.	Основные положения теории цветности азокрасителей	276
23.	ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ.....	281
23.1.	Галогенокарбонные кислоты	281
23.1.1.	Способы получения	281
23.1.2.	Физические и химические свойства.....	282
23.1.3.	Отдельные представители. Применение	283
23.2.	Гидроксикислоты.....	284
23.2.1.	Способы получения гидроксикислот	284
23.2.2.	Физические и химические свойства гидроксикислот	285
23.2.3.	Отдельные представители. Применение	288
23.3.	Фенолокислоты	289
23.4.	Аминокислоты	290
23.4.1.	Способы получения аминокислот	291
23.4.2.	Физические и химические свойства аминокислот	292
23.4.3.	Основные представители. Применение	294
23.5.	Оксокислоты.....	295
23.5.1.	Способы получения	296
23.5.2.	Химические свойства	297
24.	α -АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ.....	302
24.1.	Классификация и номенклатура α -аминокислот	302
24.2.	Физические и химические свойства	305
24.2.1.	Кислотно-основные свойства	305
24.2.2.	Химические свойства	307
24.2.3.	Биологически важные реакции аминокислот.....	310
24.3.	Строение пептидов и белков.....	314
24.3.1.	Первичная структура пептидов и белков.....	316
24.3.2.	Химический синтез пептидов.....	318
24.3.3.	Представители природных пептидов.....	320

25.	УГЛЕВОДЫ.....	322
25.1.	Моносахариды	323
25.1.1.	Классификация, строение и стереоизомерия моносахаридов	323
25.1.2.	Цикло-оксо-таутомерия моносахаридов.....	325
25.1.3.	Физические и химические свойства моносахаридов	329
26.	ОЛИГО- И ПОЛИСАХАРИДЫ	336
26.1.	Олигосахариды. Дисахариды	336
26.1.2.	Восстанавливающие дисахариды.....	336
26.1.3.	Невосстанавливающие дисахариды.....	338
26.1.4.	Химические свойства дисахаридов	340
26.2.	Полисахариды	342
26.2.1.	Гомополисахариды.....	342
26.2.2.	Гетерополисахариды.....	347
27.	АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ	350
27.1.	Номенклатура.....	350
27.2.	Ароматичность гетероциклов.....	351
27.3.	Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	354
27.3.1.	Способы получения	354
27.3.2.	Химические свойства	356
27.3.3.	Важнейшие производные пиррола, фурана и тиофена	359
27.4.	Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	367
28.	ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ	375
28.1.	Группа пиридина.....	375
28.1.1.	Физические и химические свойства.....	376
28.1.2.	Функциональные производные пиридина.....	378
28.1.3.	Производные пиридина с конденсированными циклами.....	381
28.2.	Группа пирана	385
28.3.	Группа бензопирана.....	387
29.	ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ	390
29.1.	Диазины.....	390
29.1.1.	Группа пиримидина	390

29.1.2.	Группа пиразина	395
29.1.3.	Группа тиазина	396
30.	КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ.....	398
30.1.	Группа пурина.....	398
30.1.1.	Важнейшие производные группы	399
30.2.	Группа птеридина	404
30.3.	Аллоксазин и изоаллоксазин (флавин)	406
31.	АЛКАЛОИДЫ.....	408
31.1.	Алкалоиды группы пиридина и пиперидина	409
31.2.	Алкалоиды группы хинолина и изохинолина	410
31.3.	Алкалоиды группы тропана.....	413
31.4.	Алкалоиды группы индола	414
31.5.	Алкалоиды, производные лизергиновой кислоты.....	415
32.	НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ	416
32.1.	Гетероциклические (нуклеиновые) основания	416
32.2.	Нуклеозиды	418
32.3.	Нуклеотиды	420
32.4.	Нуклеиновые кислоты.....	422
32.5.	Нуклеотидполифосфаты. Нуклеотидные коферменты	426
33.	ОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ.....	431
33.1.	Простые липиды. Жиры. Воски	431
33.1.1.	Жиры	431
33.1.2.	Химические свойства жиров.....	433
33.1.3.	Воски и твины	437
33.2.	Сложные липиды	438
33.2.1.	Химические свойства	439
33.3.	Сфинголипиды и гликолипиды.....	443
33.4.	Простагландины.....	444
34.	ИЗОПРЕНОИДЫ	446
34.1.	Терпеноиды	447
34.1.1.	Ациклические монотерпены.....	448
34.1.2.	Моноциклические монотерпеноиды.....	450
34.1.3.	Бидиклические терпены	452
34.1.4.	Сесквитерпеноиды.....	456
34.1.5.	Дитерпеноиды	457

34.1.6.	Тритерпены.....	458
34.1.7.	Тетратерпены.....	459
35.	СТЕРОИДЫ.....	462
35.1.	Стереоизомерия	462
35.2.	Стерины	463
35.3.	Желчные кислоты	464
35.4.	Стероидные гормоны.....	466
35.4.1.	Кортикостероиды (гормоны коры надпочечников).....	466
35.4.2.	Андрогенные гормоны (мужские половые гормоны).....	468
35.4.3.	Эстрогенные и гестагенные гормоны (женские половые гормоны)	469
35.5.	Сердечные гликозиды.....	471
36.	МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ХИМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)	473
36.1.	Пути метаболических превращений лекарственных веществ.....	475
36.2.	Реакции I фазы биотрансформации	477
36.2.1.	Реакции гидролиза	477
36.2.2.	Реакции окисления.....	480
36.2.3.	Реакции восстановления	494
36.3.	Реакции II фазы биотрансформации	497
36.3.1.	Конъюгация с глюкуроновой кислотой.....	497
36.3.2.	Конъюгация с серной кислотой (сульфатирование) ...	500
36.3.3.	Конъюгация с аминокислотами	503
36.3.4.	Конъюгация с глутатионом	504
36.3.5.	N-Ацетилирование.....	506
36.3.6.	Метилирование.....	508
6.3.	Реакции II фазы биотрансформации	497
36.4.	Метаболизм и конструирование лекарств. Пролекарства.....	510
36.5.	Значение проблемы метаболизма лекарственных веществ для медицины и фармации.....	517
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	519

ПРЕДИСЛОВИЕ

Органическая химия является фундаментальной дисциплиной в системе высшего фармацевтического образования. Для изучения учебной дисциплины особенно важно понимать значительное количество явлений, с которыми мы сталкиваемся каждый день. Если учесть, что все метаболические процессы, происходящие в живых организмах, являются химическими превращениями, в основном органическими, что взаимодействие организма с лекарственными средствами и другими препаратами подчиняется законам химии, то легко понять и обосновать важность органической химии для фармацевтических наук.

Курс органической химии служит естественнонаучной базой для дальнейшего изучения биологической, фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и фармакологии, технологии лекарственных форм, а также для практической деятельности фармацевта.

В настоящее время общая стратегия обучения органической химии строится на фундаментальных теоретических положениях и законах, управляющих химическим поведением органических соединений. На этой основе и систематизируется громадный фактический материал в настоящем учебнике. Автор стремился использовать для изучения всего многообразия органических соединений и их различных взаимодействий следующие единые теоретические принципы: электронное строение центрального атома органической химии – углерода – и его химических связей, взаимное влияние атомов в органических молекулах (электронные и пространственные эффекты), сопряжение и ароматичность, кислотность и основность органических соединений, механизмы важнейших типов органических реакций, статические и динамические стереохимические представления.

В основу учебника положены в творческой комбинированной форме лекции, прочитанные автором на протяжении более двух десятилетий перед студентами фармацевтического и медицинского факультетов Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану Республики Молдова.

Первая часть учебника содержит общие понятия, касающиеся анализа, структуры и реакционной способности органических соединений: классификация, химические связи, взаимное влияние атомов в молекуле, кислот и оснований в органической химии и органическом структурном анализе. Особое место принадлежит стереоизомерии и стереохимиче-

ским аспектам структуры и реакционной способности органических соединений, учитывая их важность, связанную с хиральностью органических соединений, представленных в соответствии с пониманием биохимических процессов и взаимодействий биоактивного вещества с рецептором.

В следующих главах материал представлен в соответствии с логическим курсом классификации органических соединений, с более подробным изложением основных типов химических реакций, характерных для органических соединений: радикальное замещение в алканах, электрофильное присоединение к алкенам, электрофильное замещение в аренах, нуклеофильное замещение и элиминирования галогенированных соединений, нуклеофильное присоединение к карбонильным соединениям и т. д. Ознакомление с основными классами органических соединений начинается с насыщенных, ненасыщенных и ароматических углеводородов. Хотя это не особенно важно для фармацевтической области, мы сочли важными процессы, с помощью которых углерод-гетероатомные связи могут быть заменены углерод-водородными или углерод-углеродными связями. Таким образом, методы синтеза и свойства углеводородов являются полезными с точки зрения фармацевтической химии и помогают понять, как на определенных стадиях синтеза лекарственного вещества функциональные группы могут быть введены или удалены из молекулы.

Далее дается описание классов монофункциональных органических соединений: галогенопроизводные, гидроксипроизводные углеводороды, простые эфиры и их тиоаналоги, карбонильные соединения, карбоксильные соединения, азотсодержащие органические соединения. Особое место занимают полифункциональные органические соединения природного происхождения, такие как углеводы, протеиногенные α -аминокислоты и их производные, омыляемые и неомыляемые липиды, нуклеиновые кислоты и др.

Отдельная глава посвящена гетероциклическим соединениям и их производным, в частности тем, которые нашли свое распространение и применение в качестве физиологически активных соединений и лекарственных препаратов.

Для лучшего понимания материала, в том числе всех классов органических соединений, соблюдается традиционная систематизация веществ: определение и классификация, номенклатура, методы получения, структура и изомерия, физические и химические свойства, наиболее важные производные, указывающие на биологическую активность, что особенно важно с точки зрения специализированных дисциплин.

Студент, овладевший материалом, изложенным в учебнике, сможет приобрести прочные знания современных основ органической химии и умение работать с оригинальной литературой. Издание также представляет определенный интерес для студентов, аспирантов, преподавателей и других специалистов, работающих в области органической химии и фармации.

Автор будет признателен читателям за критические замечания, полезные советы и пожелания относительно содержания и оформления учебника.

Автор

1. ПРЕДМЕТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Органическая химия как самостоятельная наука сформировалась в начале XIX века. Сам термин «органическая» предложен шведским химиком Йенсом Якобом Берцелиусом в 1808 году. В своем трактате по химии он утверждает, что «Органическая химия является настолько особой наукой, что когда химик переходит от изучения неорганических веществ к изучению органических веществ, он вступает в совершенно новую область».

Современная органическая химия – одна из обширных областей естествознания. Выделение ее в самостоятельный раздел химической науки вызвано большим количеством и многообразием органических соединений, существенным различием их реакционной способности, а также исключительной важностью органической химии в жизни человека и общества. В настоящее время известно свыше шестнадцати миллионов органических веществ, тогда как неорганических – лишь около 700 тысяч. Каждый год получают примерно 250-300 тысяч новых органических соединений.

Систематическое изучение органических соединений началось во второй половине XVIII в. Шведский аптекарь К. В. Шееле выделил и описал более половины известных к тому времени органических веществ. К середине XIX в. накопился большой экспериментальный материал, включающий и начала органического синтеза. Появляются первые теоретические представления об органической химии – теория радикалов, теория типов (Ш. Жерар, 1851 г.), понятия валентности (Э. Франкленд, 1852 г.; Ф. Кекуле, А. Купер, 1857-1858 гг.) и химической связи. Используя правило валентности и идею Ф. Кекуле о возможности соединения атомов углерода друг с другом, Купер ввел понятие валентного штриха, обозначающего химическую связь. Изображаемые им структурные формулы органических молекул очень сходны с современными. Ф. Кекуле и А. Купер приблизились к понятию химического строения.

Для дальнейшего развития органической химии требовалась новая, более совершенная теория. Создание такой теории, заложившей научные основы органической химии, принадлежит русскому ученому А. М. Бутлерову. Используя открытие немецкого химика Фридриха Августа Кекуле о четырехвалентности атома углерода (1857 г.) и шотландского химика Арчибальда Скотта Купера о способности атомов углерода соединяться в длинные цепи (1858 г.), А. М. Бутлеров создал теорию хи-

мического строения органических соединений, основные принципы которой были изложены им в докладе «О теории химического строения», представленном на Международном съезде естествоиспытателей и врачей в Шпейере 19 сентября 1861 года.

Основные положения теории химического строения:

1. Входящие в состав молекулы органических соединений атомы связаны друг с другом в строго определенном порядке, согласно их валентности. Последовательность связывания атомов в молекуле называется химическим строением.
2. Свойства вещества зависят не только от того, какие атомы и в каком количестве входят в состав молекулы, но и от того, в какой последовательности они связаны между собой, то есть, от химического строения молекулы.
3. Образующие молекулу атомы или группы атомов, связанные непосредственно или через другие атомы, оказывают взаимное влияние друг на друга, от чего зависит реакционная способность молекулы.
4. Изучив реакционную способность вещества, можно установить его строение и, наоборот, по строению вещества судить о его свойствах.

Теория химического строения А. М. Бутлерова позволила не только систематизировать накопившийся на то время в органической химии огромный материал, но и предсказать существование новых соединений, а также указать пути их синтеза. По значимости ее можно сравнить с периодической системой элементов Д. И. Менделеева. Блестящим подтверждением теории стало получение А. М. Бутлеровым в 1867 году предсказанного им изобутана.

Теория химического строения А. М. Бутлерова является важнейшей частью теоретического фундамента органической химии. Дальнейшему развитию теории посвящены работы В.В. Марковникова, ученика А. М. Бутлерова, который установил закономерности взаимного влияния атомов в молекулах.

В 1874 году теорию химического строения дополнила теория пространственного расположения атомов в молекулах (стереохимическая теория). Ее авторы голландский химик Якоб Хендрик Вант-Гофф и французский химик Жозеф Ашиль Ле Бель независимо друг от друга пришли к выводу о тетраэдрической направленности связей атома углерода в пространстве (четыре валентности атома углерода направлены к углам тетраэдра, в центре которого находится углеродный атом).

Многие разделы органической химии развивались в последние десятилетия столь интенсивно, что выросли в самостоятельные научные дисциплины. Так, можно упомянуть стереохимию, химию высокомолекулярных соединений и полимеров, химию природных и физиологически активных соединений, химию элементоорганических соединений, химию гетероциклических соединений, физическую органическую химию и др. На стыке органической химии и биохимии возникли новые научные направления – молекулярная биология и биоорганическая химия. Но все эти дисциплины учитывают общие законы органической химии.

Огромное значение приобрели методы органической химии во многих крупнотоннажных производствах пластмасс, искусственных волокон, синтетических каучуков, продуктов переработки нефти и газа и других, т. е. объектов основного органического синтеза. Столь же велика роль органической химии в тонком органическом синтезе, включающем производство лекарственных средств, витаминов, гормонов, пестицидов, регуляторов роста и многих других веществ.

Достижения химической науки и главным образом органической химии являются основой для химико-фармацевтической промышленности. Хорошо известно, что более 90% лекарственных средств составляют органические соединения, которые широко используются в изготовлении различных лекарственных форм, изделий медицинской техники, протезов ряда органов. Развитие фармации в значительной степени определяется успехами органической химии во всех ее направлениях, а именно: направленным синтезом новых лекарственных средств, разработкой эффективных методов разделения и выделения, а также широким использованием физико-химических методов как с целью анализа структуры, так и для контроля качества продукции.

2. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Органические реакции чаще всего протекают одновременно в нескольких направлениях с различной скоростью, вследствие чего в конечном продукте всегда присутствуют примеси других веществ, которые мешают его идентификации, а именно: продукты побочных реакций, непрореагировавшие вещества, продукты осмоления. Кроме того, на скорость и направление реакции значительное влияние оказывает чистота исходных веществ и растворителей. В связи с этим возникает необходимость тщательной очистки как всех исходных компонентов (реагентов, растворителей), так и продуктов реакции. Метод очистки определяется, прежде всего, агрегатным состоянием основного вещества и примесей, их химической природой и концентрацией.

Основные методы выделения, очистки, идентификации и анализа органических соединений приводятся в определенных практикумах или сборниках органической химии. Поэтому далее будут рассмотрены только общие принципы, составляющие основу этих методов.

Жидкие вещества очищаются перегонкой, основанной на летучести. Кристаллические вещества очищают путем перекристаллизации. Очистка газов обычно осуществляется поглощением газообразных примесей веществами, реагирующими с этими примесями.

К органическим растворителям, используемым в лаборатории органической химии, также предъявляются определенные требования относительно их чистоты. Органические растворители могут быть индивидуальными веществами или смесью веществ (бензин, петролейный эфир и др.). Все растворители характеризуются физическими константами. Знание этих констант необходимо для оценки пригодности растворителя в том или ином случае. Подробнее о физических константах известных растворителей и способах их очистки можно посмотреть в справочной литературе.

Чистые вещества обладают присущими им характерными физическими и химическими свойствами. Следовательно, степень чистоты вещества можно проверить как физическими, так и химическими методами. В первом случае определяют плотность, температуры плавления, кипения, замерзания и др. Химические методы проверки основаны на химических реакциях и представляют собой методы качественного анализа.

Основными методами очистки и выделения органических соедине-

ний являются: фильтрование, кристаллизация, сублимация, экстракция, перегонка и др.

• **Перекристаллизация.** Важнейшим методом очистки и разделения смеси твердых веществ служит перекристаллизация. Данный метод применим для веществ, растворимость которых значительно возрастает при повышении температуры. При повышении температуры происходит растворение осадка и получается раствор, близкий к насыщенному, затем его охлаждают. При охлаждении, вследствие уменьшения растворимости, часть растворенного вещества осаждается в виде кристаллов. Полученные кристаллы содержат меньше примесей, чем исходный осадок, так как раствор, содержащий столь мало примесей, является ненасыщенным, и примеси не выделяются вместе с кристаллами основного вещества. Весь процесс очистки веществ перекристаллизацией можно подразделить на несколько этапов: выбор растворителя; проведение перекристаллизации; отделение выделившихся кристаллов очищенного вещества.

Повторные перекристаллизации обычно уменьшают количество примесей.

• **Возгонка.** Возгонкой называют процесс испарения твердого вещества с последующей конденсацией (сублимацией) паров в твердую фазу, минуя жидкую. При конденсации пара происходит непосредственно образование твердой фазы в виде оседающих на холодной поверхности кристаллов.

Возгонке подвергаются лишь те вещества, упругость пара которых в твердом состоянии достаточно велика при температуре ниже их температуры плавления. Температура, при которой давление пара над твердым веществом равно внешнему давлению, называется температурой возгонки. Давление паров увеличивается при нагревании, поэтому скорость возгонки возрастает с повышением температуры. Однако повышать температуру нужно с осторожностью во избежание разложения вещества. Снизить температуру возгонки можно, проводя процесс в вакууме.

Перегонка. Перегонка (дистилляция) – это процесс отделения жидкости от растворенных в ней твердых веществ или менее летучих жидкостей. По сравнению с перекристаллизацией перегонка при меньших затратах времени дает, как правило, больший выход чистого продукта. С помощью перегонки можно разделить смесь жидкостей с различными температурами кипения, отогнать летучий растворитель от очищаемого вещества.

В зависимости от свойств разделяемых веществ перегонку проводят в различных условиях.

Различают три способа перегонки жидкостей: а) перегонка при атмосферном давлении (простая перегонка), если вещество не разлагается при температуре кипения; б) перегонка при пониженном давлении (вакуум-перегонка) – вещества, кипящие при высоких температурах и подвергающиеся при этом разложению; в) перегонка с водяным паром – для очистки веществ от смолистых примесей.

Исходя из различий в температурах кипения компонентов смеси, применяют простую (прямоточную) или фракционную (противоточную) перегонку, как при атмосферном давлении, так и в вакууме.

Для *простой перегонки при атмосферном давлении* перегоняемую жидкость нагреванием переводят в парообразное состояние и затем конденсируют в отдельной части прибора. При этом полного разделения удается достигнуть лишь в том случае, когда один из компонентов совершенно нелетуч или разница в температурах кипения разделяемых веществ достаточно велика (80-100 С°).

Для разделения сложной смеси с разницей температур кипения компонентов менее 50-80С° применяют *фракционную (дробную) перегонку*. Перегонку осуществляют на установке, в состав которой дополнительно входит дефлегматор. В дефлегматоре часть паров конденсируется вследствие охлаждения воздухом. Конденсирующиеся пары, обогащенные высококипящими компонентами смеси, стекают в перегонную колбу. Пары, проходящие через дефлегматор, обогащены летучими фракциями смеси, которые конденсируются в холодильнике и стекают в приемную колбу. Рекомбинацией фракций и повторной перегонкой можно увеличить эффективность разделения. Фракции отбирают по температуре кипения дистиллята, которая в течение процесса перегонки постепенно повышается.

Перегонку веществ, частично или полностью разлагающихся при температуре кипения при атмосферном давлении, осуществляют при пониженном давлении (*вакуумная перегонка*). Значение вакуумной перегонки состоит прежде всего в том, что в вакууме температура кипения вещества ниже, чем при атмосферном давлении. Приблизительные расчеты показывают, что снижение давления на каждые 1,3 кПа вызывает понижение температуры кипения на 0,5С°.

В некоторых случаях снижение давления при перегонке сопровождается увеличением относительной летучести, улучшая тем самым разделение веществ. Наконец, перегонкой в вакууме иногда удается предотвратить образование азеотропных смесей.

Перегонку с водяным паром применяют для выделения, очистки или разделения веществ, малорастворимых в воде и обладающих значитель-

ной упругостью паров при температуре кипения воды. Перегонка с водяным паром позволяет отгонять вещества, которые при обычной перегонке в той или иной степени разлагаются. Таким методом можно перегнать высококипящий компонент, как жидкий, так и твердый, при атмосферном давлении и температуре около 100 С°.

Перегонкой с водяным паром разделяют смеси веществ, в которых только одно из них способно отгоняться с паром. При перегонке с паром смесь воды и высококипящего вещества закипает при температуре ниже точки кипения воды. Это позволяет очищать высококипящие вещества, чувствительные к нагреванию, не выдерживающие обычной перегонки. Часто этот метод используют при выделении органических веществ из природных объектов, преимущественно тех, которые входят в состав эфирных масел.

• **Экстракция.** Экстракция веществ является очень важной и одной из основных операций в лаборатории. Экстракция – это способ разделения твердых или жидких смесей, основанный на различной селективной растворимости компонентов смеси в различных растворителях.

Экстракционное разделение осуществляется в условиях существования двух несмешивающихся фаз: твердой и жидкой или жидкой и жидкой. В любом случае, используемый растворитель (экстрагент) не должен смешиваться с исходной смесью. Извлекаемое вещество распределяется между двумя фазами. Раствор извлекаемого вещества в экстрагенте называется экстрактом или вытяжкой.

Отношение, в котором вещество распределяется между двумя взаимно несмешивающимися фазами, зависит от многих факторов, прежде всего, от концентрации вещества, относительного количества фаз, ассоциации растворенного вещества с растворителем и т.д. Простейшие сведения об этом отношении дает закон Нернста, согласно которому отношение концентраций растворенного вещества в двух несмешивающихся фазах в условиях равновесия и при определенной температуре является величиной постоянной и называется *коэффициентом распределения*.

Чаще всего вещество извлекают из водного раствора при помощи различных органических растворителей, например, бензола, диэтилового и петролейного эфиров, хлороформа, этилацетата и др. Используемый растворитель для экстракции должен отвечать некоторым требованиям: не смешиваться с исходной фазой, намного лучше растворять экстрагируемое вещество, чем растворитель, из которого оно извлекается, легко отделяться при выделении вещества, иметь невысокую температуру кипения, химически не взаимодействовать с компонентами смеси, из которой ведут экстракцию.

Способ экстрагирования выбирают в зависимости от величины коэффициента распределения вещества между двумя фазами. Если коэффициент распределения гораздо больше единицы, т.е. извлекаемое вещество самопроизвольно переходит из первоначального раствора в растворитель, то часто простым встряхиванием обеих фаз можно сразу перевести практически все вещество в экстракт. Если коэффициент распределения меньше или равен единице, то необходимо применить повторное экстрагирование по фракциям, чтобы выделить из раствора основную часть вещества. Наконец, если коэффициент распределения намного меньше единицы, то следует провести многократное экстрагирование.

• **Хроматография.** Хроматография – это метод разделения и анализа смесей веществ, основанный на различном распределении веществ между двумя фазами: подвижной и неподвижной.

Подвижная фаза представляет собой поток жидкости или газа, проходящий через неподвижную фазу и переносящий вещество.

Неподвижная фаза – как правило, твердое вещество с развитой поверхностью или, реже, жидкость, способные обратимо взаимодействовать с веществом. При этом чем лучше вещество сорбируется (поглощается) неподвижной фазой, тем меньше скорость его движения.

Процесс разделения основывается на различном средстве исследуемых соединений к подвижной и неподвижной фазам: вещества движутся к «финишу» с различными скоростями и, таким образом, разделяются.

Существует несколько способов классификации хроматографических методик в зависимости от того, какой признак положен в его основу. Так, в зависимости от агрегатного состояния элюента все хроматографические методики сводят к двум разновидностям: *жидкостная* и *газовая*. Тип сорбента определяет отнесение методики к *адсорбционной* (удерживание анализируемых молекул твердой поверхностью пористого тела) или *распределительной* (распределение молекул анализируемого соединения между подвижной фазой и нерастворимой в ней (или нелетучей) жидкостью, закрепленной на пористом инертном носителе). Сорбентами могут быть также ионообменные смолы (иониты), способные обменивать содержащиеся в них катионы или анионы на соответствующие ионы в элюенте. В этом случае говорят о процессе *хемосорбции*, а хроматографическая методика получила название *ионообменной хроматографии*.

Все хроматографические методы анализа характеризуются общими чертами:

Проведение хроматографического анализа включает следующие стадии:

- 1) введение разделяемой смеси в систему;
- 2) разделение смеси одним из вида хроматографии;
- 3) сбор фракций;
- 4) анализ фракций.

Разделяемые вещества имеют хроматографическую характеристику – время удержания T_R (время нахождения соединения в колонке от его загрузки до выхода (когда достигается максимальная концентрация в анализируемых фракциях)) или R_f (отношение пути, пройденного веществом, к пути, пройденному растворителем) для бумажной или тонкослойной хроматографии.

3. АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Определение индивидуальности органического соединения. Для установления чистоты органических веществ обычно определяют их физические константы (чаще всего температуру плавления и кипения), хроматографические характеристики и показатель преломления для жидких соединений. В настоящее время все большее применение находят для этой цели и методы инструментального физико-химического анализа.

Для определения *температуры плавления* небольшое количество измельченного и высушенного исследуемого вещества помещают в капилляр, запаянный с одного конца. Капилляр прикрепляют к термометру и вместе с ним помещают в специальный прибор. Медленно нагревая прибор, наблюдают за повышением температуры и состоянием вещества, отмечая температуру, при которой вещество расплавляется. В большинстве случаев чистое вещество имеет определенную температуру плавления.

Для определения *температуры кипения* можно воспользоваться установкой для перегонки.

Важными характеристиками жидкостей являются плотность и показатель преломления. Плотность обычно находят путем взвешивания жидкости в пикнометре при 20 °С, а затем взвешивают в том же пикнометре воду. Отношение массы вещества к массе воды, отнесенной к 4 °С, и есть относительная плотность вещества.

Показатель преломления определяют при помощи особых приборов – рефрактометров, обычно с точностью до четвертого знака после запятой. Для определения требуется всего несколько капель жидкости.

Полная информация о степени чистоты вещества дается путем хроматографического анализа (бумажная хроматография, в тонком слое, газовая и жидкостная), с помощью которого можно обнаружить любые примеси органической природы.

После очистки органического вещества и оценки степени его чистоты следуют другие исследования. Исследования начинаются с качественного и количественного элементарного анализа для определения эмпирической формулы вещества. Затем следуют физико-химические методы анализа, которые позволяют определить молекулярную структуру анализируемого вещества.

Качественный анализ органических соединений. В том случае, если есть уверенность в чистоте органического соединения, приступают к его качественному анализу, т. е. устанавливают, какие элементы вхо-

дят в его состав. В более редких случаях проводят качественный анализ смесей; при этом иногда присутствие или отсутствие того или другого элемента дает возможность сделать качественное заключение, например, есть ли в исследуемой смеси вещества, содержащие азот.

В органических веществах, помимо постоянной составной части – углерода, наиболее часто содержатся водород Н, кислород О, азот N, сера S и галогены – Cl, Br, I. Общий принцип открытия этих элементов в органических соединениях заключается в переводе элементов в хорошо известные неорганические вещества и в открытии последних посредством методов неорганической и аналитической химии.

• **Открытие углерода и водорода**

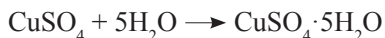
Для обнаружения углерода и водорода несколько миллиграммов вещества накаливают в тугоплавкой пробирке с окисью меди. Органическое вещество разрушается при этом до двуокиси углерода и воды по схеме:



Выделяющуюся двуокись углерода пропускают в баритовую или известковую воду, причем образуется белый осадок соответствующей углекислой соли:



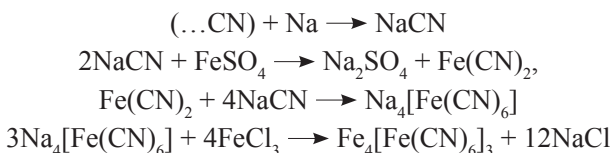
Вода обнаруживается по появлению капель на холодных стенках пробирки или по изменению окраски (посинению) прокаленного медного купороса:



В настоящее время разработаны инструментальные способы открытия углерода, для осуществления которого достаточно нескольких миллионных долей миллиграмма вещества.

• **Открытие азота**

Для открытия азота органическое вещество разрушают, накаливая его с металлическим натрием. При наличии азота образуется цианистый натрий, который под действием сернокислой закиси железа и хлорного железа переводится в берлинскую лазурь.



сине-зеленый

Эта проба неприменима при одновременном присутствии азота и серы, так как вместо цианида может образоваться роданистый калий. В таких случаях рекомендуется смешать пробу вещества с порошкообразным железом и только после этого сплавлять с калием.

• **Открытие серы**

Для открытия серы вещество сплавляют с металлическим натрием, причем образуется сернистый натрий, который растворяют в воде.



При подкислении части полученного раствора, в случае большого содержания серы, появляется запах сероводорода. Если содержание серы в исследуемом веществе невелико, к половине полученного профильтрованного водного раствора прибавляют несколько капель раствора нитропрусида натрия. Фиолетовое окрашивание указывает на присутствие серы.



Нитропруссидная реакция чрезвычайно чувствительна и не позволяет сделать хотя бы ориентировочного заключения о количественном содержании серы. Поэтому вторую половину раствора обрабатывают уксуснокислым свинцом и подкисляют уксусной кислотой; по количеству образующегося осадка сернистого свинца можно судить о большем или меньшем содержании серы в исследуемом веществе.



Для открытия серы в легколетучих веществах, которые не удастся оплавить с натрием, их нагревают с дымящей азотной кислотой в запаянной трубке при 200—300 °С (метод Кариуса). В этих условиях сера окисляется до серной кислоты, которую открывают реакцией с хлористым барием.

• **Открытие галогенов**

При прокаливании галоидсодержащих органических веществ с известью образуются галоидные соединения кальция; после этого галогенид может быть открыт одним из обычных методов.

Весьма чувствительной является так называемая проба Бейльштейна. Для ее проведения делают небольшую петлю на конце медной проволоки и прокалывают ее в окислительной зоне пламени до тех пор, пока не прекратится окрашивание пламени горелки. После охлаждения проволоки петлю погружают в небольшое количество исследуемого вещества и нагревают ее на газовом пламени. При разрушении и сгорании органического вещества галогены образуют с медью соли, которые, испаряясь, окрашивают пламя в зеленый цвет. Установлено, что некоторые соеди-

нения, не содержащие галогенов, также сообщают пламени зеленый цвет (производные хинолина и пиридина, органические кислоты, мочевины, многие нитросоединения).

Функциональный анализ органических соединений

Для оценки наличия функциональной группы в соединении и его классовой принадлежности используют качественные реакции, позволяющие идентифицировать соединения. Функциональная группа, включающая гетероатом, определяет свойства целого класса веществ, к которому относится. С помощью качественных реакций можно определить наличие соединения в смеси или выделить вещество из этой смеси. Правильно подобранным реактивом можно различить близкие по свойствам соединения, но относящиеся к разным классам. Например, все спирты взаимодействуют с активными металлами и выделяют водород, но только многоатомные спирты реагируют с гидроксидом меди, образуя соль с характерным окрашиванием раствора, а одноатомные с этим же гидроксидом меди не реагируют.

С помощью ряда операций и химических реакций функциональные группы идентифицированы как углеводороды RH (ненасыщенные, ароматические и др.), гидроксильные группы -OH, эфирные -O-, карбонильные -C=O, карбоксильная -COOH, сложноэфирная -COOR, нитрогруппа -NO₂, нитрозогруппа -N=O, аминогруппа -NH₂, азогруппа -N=N- и т. д. Для этого широко используются специфические качественные реакции и различные спектральные методы анализа.

4. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

4.1. Общие положения

Изучение строения и свойств соединений предполагает использование комплекса физических методов. При исследовании органических соединений наиболее широко применяются методы абсорбционной спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Наряду со спектральными методами используется масс-спектрометрия, основанная на превращении вещества под действием электронного удара.

Роль физических методов в решении задач органической химии очень велика, так как эти методы позволяют идентифицировать соединение, получить информацию о его структуре: установить наличие функциональных групп и сопряженных связей, различить цис- и транс-изомеры, сделать вывод о внутри- и межмолекулярных взаимодействиях.

Для проведения исследования требуется малое количество вещества (обычно несколько миллиграмм), анализ можно провести в короткие сроки. Физические методы позволяют также изучить кинетику и осуществить контроль за ходом реакций, а также определить количественный состав смеси.

Наибольшее распространение получили спектральные методы, связанные с воздействием на вещество электромагнитного излучения. Важнейшими являются спектры поглощения:

- в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области спектра, где поглощается энергия, необходимая для возбуждения электронов в молекуле (этот вид спектроскопии называется электронной спектроскопией);
- в инфракрасной (ИК) области, где поглощается энергия, необходимая для изменения колебательных состояний молекулы (ИК спектроскопия называется также колебательной спектроскопией);
- в области радиочастотного излучения, где энергия затрачивается для переориентации спинов ядер (спектроскопия ядерного магнитного резонанса – ЯМР).

При действии электромагнитного излучения на любую молекулу в зависимости от её энергии происходит то или иное взаимодействие вещества и излучения.

Исследования этого взаимодействия и являются предметом спектроскопии.

Типы изменений в молекуле зависят от энергии излучения, или, что, аналогично, от длины волны, так как энергия излучения и длина волны связаны известным соотношением:

$$E = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda}$$

где: E – энергия; h – постоянная Планка; c – скорость света; λ – длина волны.

Обычно в спектроскопии вместо длины волны применяют обратную ей величину $\nu = 1/\lambda$, имеющую разность (см^{-1}) и называемую волновым числом. Тогда приведенное соотношение будет иметь вид: $E = h c \nu$.

При взаимодействии электромагнитного излучения с веществом интенсивность излучения уменьшается, так как часть его энергии поглощается веществом, и соблюдается закон Ламберта-Бугера-Бера:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon l c},$$

В этом уравнении I – интенсивность излучения после взаимодействия с веществом, I_0 – интенсивность до момента проникновения вещества, ϵ – молярный коэффициент экстинкции, l – толщина слоя образца, пройденного излучением, и c – концентрация вещества в анализируемом образце.

Из приведенного выше уравнения можно вывести поглощение (A) анализируемого образца:

$$A = \lg I_0 / I = -\lg I / I_0 = \epsilon \cdot l \cdot c$$

Молярный коэффициент экстинкции ϵ является характеристическим свойством каждого вещества, независимым, которое зависит только от длины волны поглощенного излучения (λ).

Коэффициент пропускания (T) – это определение, которое выражает соотношение между интенсивностью передаваемого излучения и интенсивностью падающего излучения: $T = I / I_0$.

Графически представляя поглощение соединения как функцию длины волны используемого излучения, получают спектр поглощения, который содержит максимальное и минимальное поглощение, когда поглощение изменяется в зависимости от длины волны излучения. Максимумы поглощения соответствуют длинам волн излучения, которые поглощаются веществом, и обозначаются через λ_{max} . В результате каждое вещество имеет характерный спектр поглощения, который отличается от спектров поглощения других веществ количеством, положением и интенсивностью максимумов поглощения.

При изучении спектров поглощения структурно связанных веществ было обнаружено, что они имеют сходные спектры; вещества, имеющие

одинаковые функциональные группы, имеют максимумы поглощения на одной и той же длине волны или в одном и том же диапазоне. Эти наблюдения привели к заключению, что полосы поглощения в спектрах могут быть соотнесены с определенными группами атомов в молекуле, а интерпретируя спектр поглощения, можно получить информацию о структурах анализируемых веществ.

Спектрофотометрические методы также могут применяться для количественного определения химических веществ. Эти методы основаны на пропорциональности между поглощением, зарегистрированным на определенной длине волны (λ_{max}), и концентрацией вещества в анализируемом образце.

4.2. Ультрафиолетовая спектроскопия (УФ-спектроскопия)

При воздействии электромагнитного излучения на вещество происходит поглощение этого излучения. Диапазон электромагнитных колебаний чрезвычайно широк – это волны с длиной от 10⁻¹⁹–10⁻⁸ м (жесткое рентгеновское и γ -излучение) до сотен метров (радиоволны). Электромагнитное излучение по-разному взаимодействует с органической молекулой, которая при этом переходит в возбужденное состояние. Поглощение излучения происходит тогда, когда квант излучения соответствует разности между энергетическими уровнями невозбужденной и возбужденной молекулы, то есть поглощается излучение с определенной длиной волны. Поглощение в ультрафиолетовой и видимой областях спектра связано с возбуждением электронов. В этом случае говорят об электронных спектрах поглощения.

Спектр поглощения – это распределение по длинам волн (или частотам) интенсивности электромагнитного излучения при прохождении его через исследуемое вещество. На практике спектр поглощения получается следующим образом. Исследуемое вещество помещают между источником и приемником излучения. Источник с помощью специальных устройств посылает излучение с определенной или меняющейся длиной волны. Приемник измеряет интенсивность излучения, прошедшего через образец, и регистрирует его на ленте самописца.

Электронный спектр возникает при поглощении веществом ультрафиолетового (длины волн 200-400 нм) и видимого (400-800 нм) излучения. Принципиальной разницы между этими участками спектра нет, они различаются лишь тем, что волны длиной 400-800 нм воспринимаются

человеческим глазом, и мы видим вещество окрашенным. УФ-излучение является достаточно мощным (вспомните его воздействие на пигменты кожи при загаре или как выцветают на ярком солнечном свете многие красители). Под действием УФ света происходит возбуждение молекулы, то есть переход электронов на более высокий энергетический уровень, и перераспределение электронной плотности в молекуле.

В насыщенных молекулах, которые содержат только σ -связи, могут иметь место только транзакции типа $\sigma \rightarrow \sigma^*$, которые требуют высоких уровней энергии, характерных для излучения ниже 180 нм. Для записи этих спектров необходимы специальные спектрофотометры. Поскольку они не поглощают излучение в доступном ультрафиолетовом диапазоне (200–380 нм), жидкие насыщенные вещества, которые являются хорошими растворителями, используются для растворения веществ, подвергаемых спектральным исследованиям UV-VIS.

Излучения в диапазоне 200-380 и 380-700 нм – это излучения, которые вызывают электронные переходы в насыщенных группах, содержащих неподеленные электроны (переходы $n \rightarrow \sigma^*$), и в однородных или гетерогенных ненасыщенных группах (переходы $n \rightarrow \pi^*$ и $\pi \rightarrow \pi^*$), и, следовательно, используются в спектральном анализе.

$>C=C<$: (λ_{\max}) 190 нм (переход $\pi \rightarrow \pi^*$)

**$>C=O$: (λ_{\max}) 190 нм (переход $\pi \rightarrow \pi^*$)
и 270-300 нм (переход $n \rightarrow \pi^*$)**

Атомные группы, обуславливающие избирательное поглощение света (УФ или видимого), называются *хромофорами* ($C = C$, $C = O$, $C \equiv N$, $N = N$, NO_2 и др.).

На поглощение хромофора влияет присутствие *ауксохромов*, обычно насыщенных электронодонорных групп, которые содержат неподеленные электроны (OH , X , SH , NH_2 и др.). Ауксохромы изменяют как положение максимального поглощения, так и интенсивность поглощения.

Электронодонорные группы смещают максимум поглощения в более длинноволновую область, потому что они способствуют электронному переходу. Это *батохромный* сдвиг.

Положение максимума каждого хромофора зависит от строения молекулы. Так, если по соседству с хромофором содержатся алкильные группы, полоса поглощения сдвигается в сторону длинных волн (*батохромный* сдвиг). Такой же сдвиг характерен для сопряженных систем, ароматических и гетероциклических соединений.

Возможен и сдвиг полос в сторону низких частот (*гипсохромный*

сдвиг). Это бывает в тех случаях, когда уменьшается сопряжение в ароматических системах, например, при образовании хлористоводородной соли анилина:

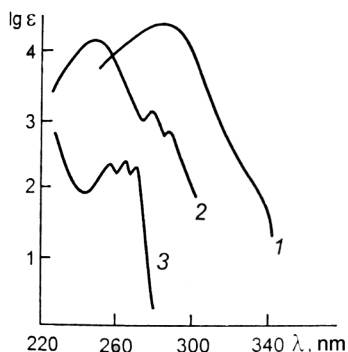


Рис. 35. УФ – спектры аллилбензола (1), анилина (2) и соли анилина (3)

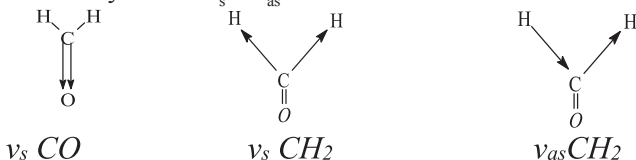
Выведены некоторые эмпирические правила зависимости электронного спектра поглощения от строения молекулы:

- Каждая алкильная группа при двойной связи вызывает bathochromic сдвиг на 5 нм.
- Каждая вводимая в молекулу двойная связь вызывает bathochromic сдвиг примерно на 30 нм. Например, бутадиен поглощает при 217 нм, гептатриен – 265 нм, а каротин (11 >C = C<) – 511 нм.
- Наиболее сильное изменение наблюдается в спектрах соединений, содержащих непосредственно связанные хромофоры.
- Если хромофоры связаны одной CH_2 – группой, то не наблюдается столь резкого отличия, как в предыдущем случае;
- Если хромофоры разделены несколькими CH_2 – группами, то спектры таких соединений представляют собой наложение спектров соединений, содержащих отдельные хромофоры.

4.3. Инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия)

Молекула не является жесткой покоящейся структурой. Составляющие ее атомы постоянно колеблются. Поэтому даже при отсутствии внешнего воздействия молекула находится в колебательном состоянии с определенной колебательной энергией.

Колебания связанных атомов в молекуле подразделяются на два основных типа: **валентные колебания** – ритмичные колебания вдоль оси связи, при которых расстояние между колеблющимися атомами увеличивается или уменьшается, но сами атомы остаются на оси валентной связи (связь растягивается или сокращается). Такие колебания обозначаются через ν и могут быть ν_s и ν_{as} :



Деформационные колебания – атомы отклоняются от оси валентной связи с изменением валентных углов. При этом связи меняют положение относительно друг друга в одной (плоскостные колебания) или разных (внеплоскостные колебания) плоскостях. Такие колебания обозначаются через δ и могут быть симметричными (δ_s) и антисимметричными (δ_{as}). Например:



Информацию о валентных и деформационных колебаниях атомов в молекуле дают спектры поглощения в средней ИК-области электромагнитного спектра. Поэтому ИК – спектры называют молекулярными.

Экспериментальные исследования колебательных спектров большого числа молекул, обладающих одними и теми же химическими группами, показали, что в их спектрах имеется некоторое число общих или мало отличающихся частот. К ним относятся, например, валентные колебания C–H, C=O, C=C, O–H, деформационные колебания C–H, N–H, колебания групп NO₂, COO⁻, CONH₂ и др.

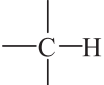
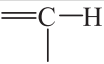
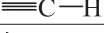
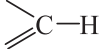
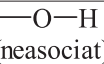
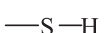
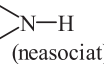
Таким образом, некоторые группы атомов поглощают ИК-излучение в узком интервале частот почти независимо от структуры остальной части молекулы, причем эти частоты мало меняются при переходе от одного соединения к другому. Такие частоты или полосы в ИК-спектре называют характеристическими. Характеристические полосы поглощения дают все связи, в которых принимает участие легкий атом водорода (O–H, N–H, C–H и др.), а также группы, содержащие кратные связи (C=O, C=C и др.) (см. табл.2). На основании табличных характеристических частот по полученному ИК-спектру органического соединения опреде-




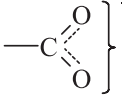
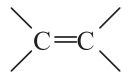
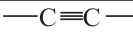
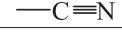
ляют различные группировки атомов в молекуле и тем самым устанавливают его строение. Для этого ИК-спектр целесообразно условно разделить на четыре области и проанализировать каждую из них, начиная с высокочастотной области:

- **область 3700 – 2900 см⁻¹** – могут проявляться в виде полос валентные колебания связей атома водорода с атомами кислорода, азота, серы и углерода; содержит меньше полос, чем другие, и здесь легче сделать правильное отнесение;
- **область 2500 – 1900 см⁻¹** – обычно называют областью тройных связей, потому что в ней проявляются полосы поглощения таких характеристических групп, как C≡O C≡C;
- **область 1900 – 1300 см⁻¹** – характерны валентные колебания связей C=C алкенов, C=C ароматического кольца, C=O, C=N, NO₂ и других групп, т.е. это область двойных связей;
- **область менее 1300 см⁻¹** – особенно богата полосами, большая часть которых трудно поддается расшифровке, так как обусловлена колебаниями углеродного скелета всей молекулы. Спектр поглощения в этой области является индивидуальной характеристикой соединения, поэтому ее называют областью «отпечатков пальцев» и при установлении идеентичности соединений обращают на нее особенное внимание.

Таблица 2

Характеристические частоты поглощения некоторых связей в инфракрасной области

Связь	Соединение	Диапазон частот ν, см ⁻¹	Интенсивность полосы
	Алканы	2960 – 2850	Сильная, средняя
	Алкены	3100 – 3010	Средняя
	Алкины	3300	Сильная
	Арены	3100 – 3000	Переменная
 (neassociat)	Спирты, фенолы	3700 – 3600	Средняя
	Тиоспирты, тиофенолы	2600 – 2550	Слабая
 (neassociat)	Первичные и вто- ричные амины	3550 – 3350	Средняя

	Спирты	1200 – 1000	Сильная
	фенолы		
	Альфатические альдегиды	1740 – 1720	Сильная
	Альфатические кетоны	1725 – 1705	Сильная
	Альфатические кислоты	1725 – 1700	Сильная
	Соли карбоновых кислот	1600 – 1590 1400	Слабая
	Алкены, ароматические соединения	1660 – 1500	Средняя
	Алкины	2250 – 2150	Слабая
	Нитрилы	2250 – 2200	Слабая

Например, определите, какой ИК-спектр соответствует этанолу, уксусному альдегиду и уксусной кислоте:

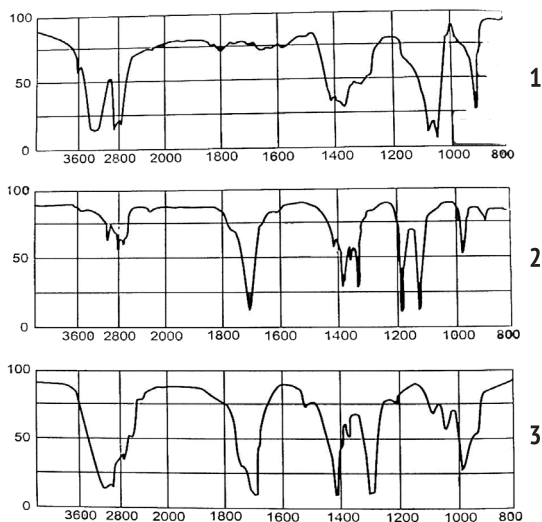


Рис. 2. ИК – спектры этанола, уксусного альдегида и уксусной кислоты

В целом ИК-спектроскопия в органической химии используется для идентификации и установления строения соединений, изучения внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородные связи), кинетического контроля реакций и пр.

4.4. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) основана на свойстве ядер некоторых атомов, находящихся во внешнем магнитном поле, поглощать излучение в диапазоне радиочастот.

Важно отметить, что поглощение энергии радиочастотного излучения характерно только для ядер, обладающих магнитным моментом. К ним относятся ядра с нечетной суммой протонов и нейтронов, то есть, имеющие спиновое квантовое число, не равное нулю, – ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и др. Такие ядра ведут себя во внешнем магнитном поле как магниты.

В настоящее время в органической химии широко применяется спектроскопия ЯМР на протонах (^1H), называемая *протонным магнитным резонансом* (ПМР).

Сущность спектроскопии ПМР состоит в том, что при помещении органического вещества в магнитное поле ядра атомов водорода (протоны), обладающие магнитным моментом, ориентируются осью вращения вдоль направления силовых линий магнитного поля. При этом возможны две ориентации магнитного момента протонов относительно направления внешнего магнитного поля – по направлению поля (параллельная ориентация, спин = $+1/2$) и против направления поля (антипараллельная ориентация, спин = $-1/2$). Расположение по направлению магнитного поля энергетически более выгодно, и чтобы расположиться против направления магнитного поля, ядро должно получить определённый квант энергии (ΔE). Поэтому, если дополнительно взаимодействовать на протон излучением с такой частотой, чтобы соблюдалось равенство $\Delta E = h \nu$ (где h – постоянная Планка), то будет происходить поглощение этого излучения и изменение ориентации его магнитного спина. Поглощенная энергия фиксируется на спектрограмме в виде пика (сигнала). Точная частота зависит от типа ядра, электронного окружения и от силы магнитного поля.

Окружающая протон электронная оболочка частично заслоняет (экранирует) его от воздействия внешнего магнитного поля. Поэтому протоны, имеющие различное электронное окружение, совершают энергетические переходы и поглощают излучение при различных частотах. Если, например, в молекуле метана CH_4 все атомы водорода имеют оди-

наковое электронное окружение и геометрическое положение, то и поглощать (резонировать) они будут при одной частоте. В то же время в молекуле этилового спирта $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ можно выделить три группы протонов: протоны метильной группы $-\text{CH}_3$, метиленовой $-\text{CH}_2$ и протон гидроксила $-\text{OH}$, имеющие различное электронное окружение. Следовательно, и резонировать они будут при различных частотах.

Количественной характеристикой степени экранирования ядер является *химический сдвиг* δ , который представляет собой расстояние между сигналом ядер определенного типа и сигналом ядер эталонного вещества. В качестве эталона для измерения химических сдвигов протонов обычно используют тетраметилсилан [ТМС, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$]. В молекуле ТМС содержится 12 эквивалентных, сильно экранированных протонов, поэтому в спектре ПМР наблюдается один легко опознаваемый интенсивный сигнал в сильном поле (в правой части спектра). Для протонов ТМС химический сдвиг принят равным нулю. Химический сдвиг выражается в относительных единицах – миллионных долях (млн–1) и рассчитывается по формуле

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{TMS}}}{\nu_0} 10^6,$$

где: ν – резонансная частота протона;

ν_{TMS} – резонансная частота протонов ТМС;

ν_0 – рабочая частота генератора.

Величины химических сдвигов можно выразить в гауссах – единицах напряжённости магнитного поля, но практически удобнее выражать в единицах частоты (ν) – герцах.

Поскольку используются ЯМР – спектрометры с различной рабочей частотой, величины химических сдвигов имеют разные значения. Во избежание этого химический сдвиг чаще выражают в миллионных долях – м.д. Так, например, если химический сдвиг протона метильной группы на спектрометре с рабочей частотой 100 МГц имел величину 150 Гц, то в относительных величинах он будет равен:

$$\delta = \frac{150 \text{ Гц}}{100 \text{ МГц}} = \frac{150}{100000000} = 1,5 \text{ м.д.}$$

Чем менее экранирован протон данной группы, тем менее сильное магнитное поле нужно для появления его сигнала. Протоны различных групп, в зависимости от окружения, дают сигналы в различных областях δ . Так, протон группы CH даёт химический сдвиг от 1,75 до 6 м.д., группы CH_2 – от 1 до 4,2 м.д., группы CH_3 – от 0,6 до 3,7 м.д. и т.д.

Величина химических сдвигов протонов, как правило, зависит от электроотрицательности соседних атомов и групп. Электроноакцептор-

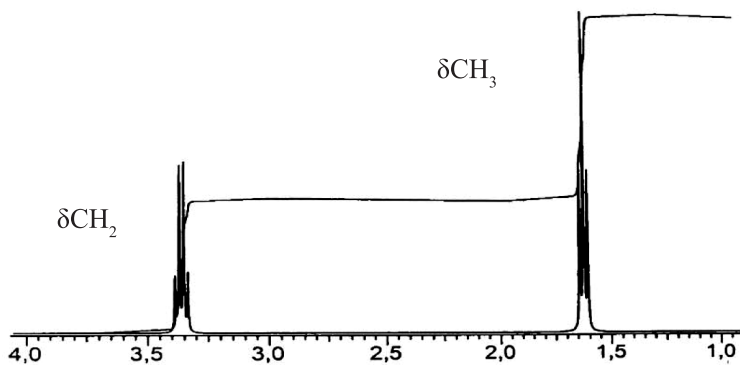
ные заместители уменьшают электронную плотность вокруг данного протона (дезэкранируют его) и сдвигают сигнал в слабое поле по сравнению с протонами ТМС. Электронодонорные заместители действуют противоположным образом.



Усредненные химические сдвиги протонов различного типа

В первом приближении, чем более кислым является протон, тем больше его химический сдвиг. Однако протоны в некоторых соединениях, например, в бензоле, дают сигнал в более слабом поле, чем можно было бы ожидать, исходя из электроотрицательности sp^2 -гибридизованного атома углерода. Такое сильное дезэкранирование объясняется возникновением «кольцевого тока» за счет циркуляции электронов Бензольного кольца под влиянием внешнего магнитного поля. Кольцевой ток индуцирует магнитное поле, которое совпадает с направлением внешнего магнитного поля в области нахождения протонов и дезэкранирует их. Величины химических сдвигов ароматических протонов используются в качестве экспериментального критерия ароматичности. Большое значение при решении структурной задачи с помощью спектров ПМР имеет интенсивность сигналов, которая определяется площадью под резонансной кривой и является величиной, пропорциональной количеству протонов определенного типа. В спектре ПМР интенсивность записывается в виде кривой, делающей в области каждого сигнала ступеньку, высота которой пропорциональна площади соответствующего сигнала, как видно

в спектре бромистого этила. Отношение высот ступенек на этой кривой показывает соотношение количества протонов различных типов.



ПМР-спектр бромистого этила

Таким образом, по химическому сдвигу и относительной интенсивности линий в спектре ПМР можно сказать, сколько и каких протонов содержится в молекуле органического соединения; в большинстве случаев это используется для определения структуры соединения.

В ПМР – спектрах проявляются не только химические сдвиги как результат экранирующего действия электронов данной группы протонов, но и магнитные взаимодействия протонов разных групп. Магнитные взаимодействия обозначаются как *спин – спиновое расщепление*. При этом основные резонансные сигналы расщепляются на несколько узких сигналов.

Число узких сигналов или степень мультиплетности зависит от числа протонов в соседней группе. Мультиплетность сигнала (M) зависит от числа протонов n у соседних атомов и определяется по формуле $M = n + 1$.

Если мы наблюдаем резонансный сигнал определённых протонов, например, CH_3 , CH_2 , CH , а у соседних атомов углерода находится n эквивалентных протонов, то резонансный сигнал протонов этих групп расщепляется на $n + 1$ линий. Сигналы, таким образом, проявляются в виде синглетов, дублетов, триплетов или более сложных мультиплетов.

Интенсивность каждой из узких полос расщеплённого главного сигнала подчиняется так называемому закону биномиальных коэффициентов. Один протон (CH) расщепляет сигнал соседней группы протонов на дублет (2 полосы равной интенсивности), 2 протона (CH_2) – на триплет (интенсивность 1:2:1), 3 протона (CH_3) – на квадруплет (1:3:3:1).

Например, в ПМР-спектре бромистого этила, представленном выше, сигнал CH_3 группы под влиянием двух протонов проявляется в виде триплета ($n + 1 = 2 + 1 = 3$), а сигнал CH_2 группы под влиянием трех протонов CH_3 группы проявляется в виде квадруплета ($n + 1 = 3 + 1 = 4$).

Расстояние между узкими полосами мультиплета обычно невелики и выражаются несколькими Гц. Химические сдвиги (расстояние между главными сигналами) выражаются десятками и сотнями Гц.

Спин-спиновое взаимодействие характеризуется расстояниями между линиями мультиплета (константа спин – спинового взаимодействия I). Величина I зависит от особенностей химического строения молекулы.

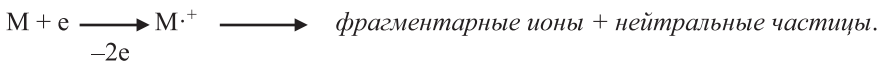
Следует особо подчеркнуть, что спин – спиновое расщепление, в отличие от химических сдвигов, не зависит от радиочастоты спектрометра. Следовательно, если возникает сомнение в отнесении полос к химическим сдвигам или спин – спиновому расщеплению, следует увеличить радиочастоту спектрометра. При этом пропорционально увеличатся только расстояния между главными полосами (хим. сдвиги).

При ^{13}C ЯМР – спектроскопии не происходит спин – спинового расщепления, однако химические сдвиги выражаются гораздо большими величинами. Это и представляет ценность

^{13}C ЯМР – спектроскопии, которая получает всё более широкое применение в последние годы.

4.5. Масс-спектрометрия

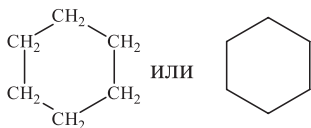
Масс-спектрометрия относится к деструктивным методам анализа. Она основана на ионизации молекул исследуемого вещества и регистрации спектра масс образовавшихся ионов. Существует несколько методов ионизации, но наиболее распространен в настоящее время так называемый метод электронного удара, когда вещество в газовой фазе подвергается бомбардировке пучком ускоренных электронов. В этих условиях первоначально из нейтральной молекулы (M) выбивается один электрон и образуется положительно заряженный ион – молекулярный ион (катион-радикал $M^{\cdot+}$), который затем претерпевает ряд последовательных распадов с образованием более мелких положительно заряженных ионов (фрагментарных ионов) и нейтральных частиц:



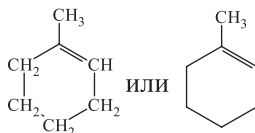
После ускорения в сильном электростатическом поле поток положительно заряженных ионов дифференцированно разделяется в перемен-

Карбоциклические соединения содержат в цикле только атомы углерода и в свою очередь подразделяются на *алициклические* (алифатические циклические – насыщенные или ненасыщенные) и *ароматические* соединения.

Примеры *алициклических соединений*:

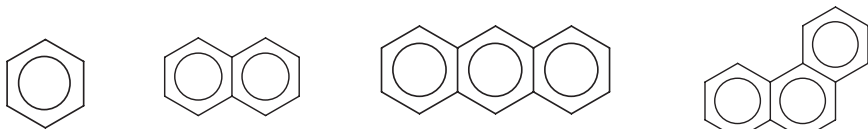


Циклогексан



1-Метилциклогексен-1

Примеры *ароматических соединений*, содержащих одно или несколько бензольных колец:



Бензол

Нафталин

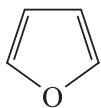
Антрацен

Фенантрэн

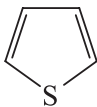
Гетероциклические соединения – это циклические вещества, в цикле которых кроме атомов углерода входит один или несколько атомов какого-либо другого элемента (например, кислорода, азота, серы: атомы таких элементов называются *гетероатомами*).

В зависимости от размера цикла и числа гетероатомов гетероциклические соединения делят на пятичленные гетероциклы с одним, двумя или тремя гетероатомами; на шестичленные гетероциклы с одним, двумя и более гетероатомами, на конденсированные гетероциклические системы, содержащие два, три и более гетероциклов.

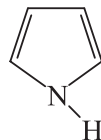
Примеры пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом:



Фуран

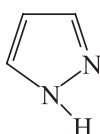


Тиофен

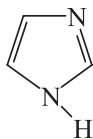


Пиррол

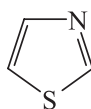
С двумя гетероатомами:



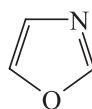
Пиразол



Имидазол

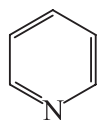


Тиазол

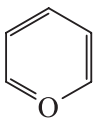


Оксазол

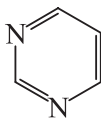
Шестичленные гетероциклы с одним или двумя гетероатомами:



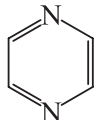
Пиридин



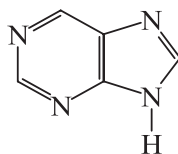
Пиран



Пиримидин



Пиразин



Пурин

Все алициклические и циклические соединения подразделяются на классы в зависимости от природы функциональной группы. Функциональные группы представляют собой отдельные атомы или группы атомов (Cl, Br, I, OH, CO, COOH, NO₂, CN, SO₃H...), которые, замещая в углеродной цепи один или несколько атомов водорода, сообщают органическому соединению определенные химические свойства. Важнейшие классы органических соединений и соответствующие им функциональные группы приведены ниже в *таблице*:

Важнейшие классы органических соединений

№ n / n	Функциональная группа	Общая формула класса соединений	Название класса соединений
1	— Cl (или Br, I) атом галогена	R — Cl (или Br, I)	Галогенопроизводные углеводородов
2	— OH гидроксильная группа	R — OH, Ar — OH	Спирты, фенолы
3	— SH – тиольная группа (меркаптогруппа)	R — SH	Тиолы (тиоспирты или меркаптаны)
4	— OR ¹ алкоксильная группа	R — O — R ¹	Простые эфиры
5	— SR ¹ алкилтиольная группа	R — S — R ¹	Тиоэфиры (сульфиды)
6	— NH ₂ (>NH, — N —) аминогруппы	R—NH ₂ , (R) ₂ NH, (R) ₃ N	Первичные амины Вторичные амины Третичные амины
7	>C=O карбонильная группа (оксо-группа)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}^{\text{I}} \end{array}$	Альдегиды Кетоны
8	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \mid \\ \text{OH} \end{array}$ карбоксильная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \mid \\ \text{OH} \end{array}$	Карбоновые кислоты

9	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{OR}' \end{array}$ алкоксикарбонильная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{OR}' \end{array}$	Сложные эфиры
10	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$ карбоксамидная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Амиды

Соединения, имеющие в молекуле одну функциональную группу, называются **монофункциональными**, если в молекуле несколько одинаковых функциональных групп, то такие соединения называются **полифункциональными**. **Гетерофункциональные** соединения содержат в молекулах различные функциональные группы. Их можно одновременно отнести к нескольким классам.

Переход от одного класса к другому осуществляется чаще всего с участием функциональных групп без изменения углеродного скелета. Поэтому изучение свойств классов соединений имеет важное значение для понимания общих закономерностей реакционной способности органических веществ. Кроме того, классификационные признаки положены в основу номенклатуры органических соединений.

Исторически первыми были тривиальные названия веществ, которые указывали либо на источник выделения (кофеин, мочеви́на), либо на заметные свойства веществ (глицерин, глюкоза, от греч. *glykys* – сладкий). Широко распространены торговые названия, причем для лекарственных веществ часто за основу такого названия берется фармакологический эффект (анальгин, сарколизин) или отдельные элементы структуры (парацетамол, бромурал). Эти названия удобны своей лаконичностью, но они не дают представления о строении вещества и не могут быть объединены в систему. К тому же некоторые из тривиальных названий со временем выходят из употребления, хотя многие из них прочно вошли в обиход и даже стали основой систематических названий.

Использование систематической номенклатуры применительно к лекарственным веществам играет важную роль в фармации, поскольку многие лекарства выпускаются под разнообразными торговыми названиями. При переводе же их в систематические можно зачастую убедиться, что действующим началом этих лекарственных средств может оказаться одно и то же вещество. Так, действующим началом парацетамола, как и хорошо известных теперь панадола, тайленола, эффералгана, является один и тот же п-ацетаминофенол.

В ходе развития органической химии возникали различные номенкла-

турные системы (Женевская, 1892 г.; Льежская, 1930 г.), которые после многократных усовершенствований стали основой современной систематической номенклатуры ИЮПАК (IUPAC – Международный союз теоретической и прикладной химии).

5.2. Номенклатура органических соединений

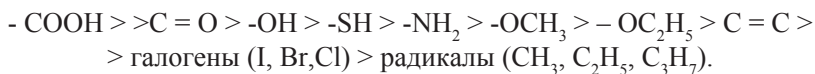
В органической химии известны три системы номенклатуры: тривиальная, радикально-функциональная, систематическая номенклатура ИЮПАК.

В настоящее время общепринятой номенклатурой органических соединений является систематическая номенклатура, с помощью которой по названию можно однозначно написать структурную формулу соединения и, наоборот, по структурной формуле дать точное название.

Основу заместительной номенклатуры ИЮПАК представляет принцип замещения, т.е. любое соединение рассматривается как неразветвленный ациклический или циклический углеводород, в котором атомы водорода замещены другими атомами или функциональными группами (заместителями). Поэтому данная система номенклатуры ИЮПАК называется заместительной номенклатурой, согласно которой название любого органического соединения образуется с соблюдением следующих основных правил: *выбор главной цепи, нумерация цепи, построение самого названия*.

1. Выбор главной цепи. Главной (родоначальной или основной) считается, как правило, наиболее сложная и длинная углеродная цепь (или цикл), содержащая наибольшее число радикалов, кратных связей и функциональных групп, однако она должна непременно содержать старшую (характеристическую) функциональную группу.

Важнейшие функциональные группы по старшинству можно расположить в следующий ряд:



2. Нумерация цепи. Нумерация главной углеродной цепи начинается со стороны старшей функциональной группы и проводится так, чтобы она получила наименьший номер. Если это правило не позволяет выбрать однозначно направление нумерации, то цепь (или цикл) нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера. В гетероцикле начало нумерации определяет гетероатом.

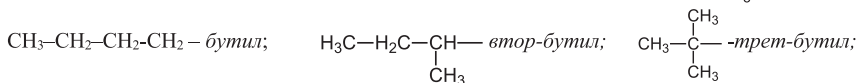
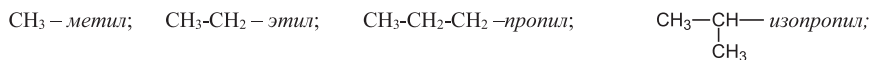
3. Построение названия соединения. После выбора главной цепи и ее нумерации приступают к составлению названия соединения в виде

Таблица 3

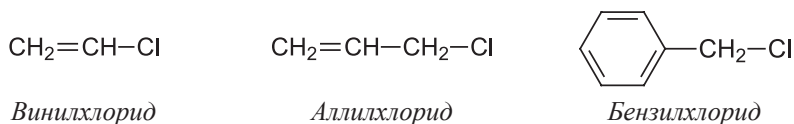
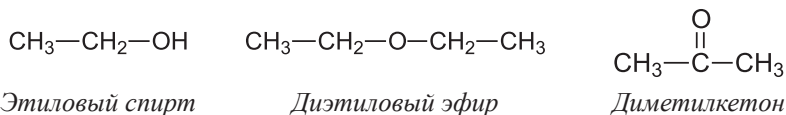
Приставки и окончания для функциональных групп некоторых классов органических соединений

Функциональная группа	Её название в приставке	Её название в окончании класса соединений, примеры
Карбоксильная группа -COOH	Карбокси-	-овая кислота Карбоновые кислоты: CH ₃ -COOH – этановая к-та CH ₃ -CH ₂ -COOH-пропановая
Карбонильная группа >C=O	Оксо-	Альдегиды: -аль, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \end{array}$ этаналь $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H} \end{array}$ пропаналь Кетоны: -он, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$ пропанон
Гидроксильная группа -OH	Гидрокси-	Спирты: -ол, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$ этанол $\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ пропанол-2
Тиольная группа –SH	Меркапто- (тио-)	Тиоспирты: -тиол, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SH}$ этантиол
Амино-группа NH ₂	Амино-	Амины: -амины, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ этиламин
Алкокси группы —OR, —OCH ₃ , —OC ₂ H ₅	Алкокси- -метокси -этокси	Простые эфиры: $\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ метоксиэтан $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ этоксиэтан
Галогены	йод-, бром-, хлор-, фтор	Галогенопроизводные углеводородов

Для облегчения составления названия различных органических соединений необходимо знать название часто встречающихся одновалентных радикалов. Если от молекулы углеводорода отнять один атом водорода, то остаток называется радикалом или алкилом. Название радикала образуется от названия соответствующего углеводорода путем замены окончания -ан на -ил. Ниже перечислены наиболее простые радикалы:

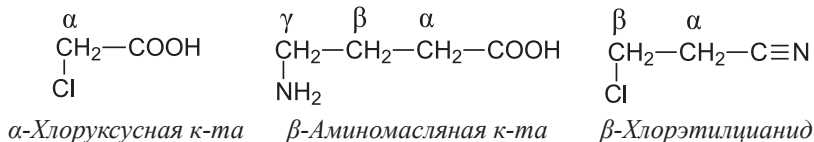


Радикало-функциональная номенклатура. Для некоторых органических соединений номенклатура IUPAC, наряду с заместительным, предусматривает радикало-функциональный вариант составления названий. Основой этих названий является название функционального класса (спирт, эфир, кетон и др.), которому предшествуют наименования углеводородных радикалов:



Если соединение содержит несколько функциональных групп, то аналогично заместительной номенклатуре старшая из них определяет принадлежность к классу, который станет основой названия, остальные указывают в префиксах.

Для обозначения родоначальной структуры чаще применяют тривиальные названия. В качестве локантов в радикало-функциональной номенклатуре обычно используют буквы греческого алфавита α , β , γ , δ и так далее, причем буквой α обозначают ближайший от старшей функциональной группы атом углерода, β – второй, γ – третий и т. д.



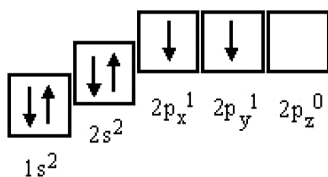
Рассмотренные в настоящей главе основные принципы номенклатуры органических веществ являются лишь кратким пояснением к многочисленным названиям и номенклатурным правилам, изложенным в последующих разделах учебника, посвященных конкретным классам соединений.

5.3. Гибридизация атомных орбиталей и природа химических связей в органических соединениях

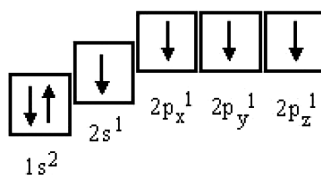
В периодической системе элементов Д.И. Менделеева углерод расположен в главной подгруппе IV группы, его порядковый номер 6 (С). Обычно в органических соединениях атом углерода четырехвалентен.

Исходя из электронной структуры атома углерода в основном состоянии, можно прийти к выводу о его двухвалентности, так как на внешнем электронном слое находятся два неспаренных электрона. Поэтому для описания четырехвалентного состояния прибегают к представлению о возбуждении атома углерода и гибридизации его атомных орбиталей (сокращенно АО).

ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА АТОМА УГЛЕРОДА



Основное состояние



Возбужденное состояние

Атомная орбиталь – это часть пространства, в которой вероятность нахождения электрона максимальна. s-Орбиталь имеет сферическую форму, а p-орбиталь – форму объемной восьмерки, определенным образом ориентированной в пространстве (Рис. 1).

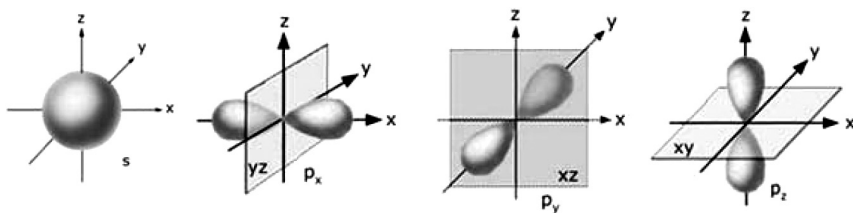


Рис. 1. Атомные s- p- орбитали

При возбуждении атома углерода один из двух электронов 2s-подуровня переходит на свободную орбиталь 2p-подуровня. Это возможно в связи с небольшой разницей в энергии 2s- и 2p-подуровней. Такой атом углерода в возбужденном состоянии имеет уже четыре неспаренных электрона: один на 2s- и три на 2p-орбиталях.

Для обоснования равноценности четырех валентностей атома углерода используется описание его электронной структуры с привлечением

понятия гибридизации. Такое описание базируется на представлении о том, что после смешения орбиталей происходит образование новых, гибридных орбиталей, равноценных по энергии. При этом гибридизацию следует понимать как математическую, квантово-механическую модель, а не как некий физический процесс.

Для атома углерода возможны три типа гибридизации (три валентных состояния).

sp^3 -Гибридизация – смешение одной $2s$ - и трех $2p$ -орбиталей. Все четыре гибридные орбитали строго ориентированы в пространстве под углом $109^\circ 28'$ друг к другу, создавая утолщенными «лепестками» геометрическую фигуру – тетраэдр (Рис. 2). Поэтому sp^3 -гибридизованный атом углерода часто называют «тетраэдрическим». Состояние углеродного атома с sp^3 -гибридными орбиталями (первое валентное состояние) характерно для предельных углеводородов – алканов.

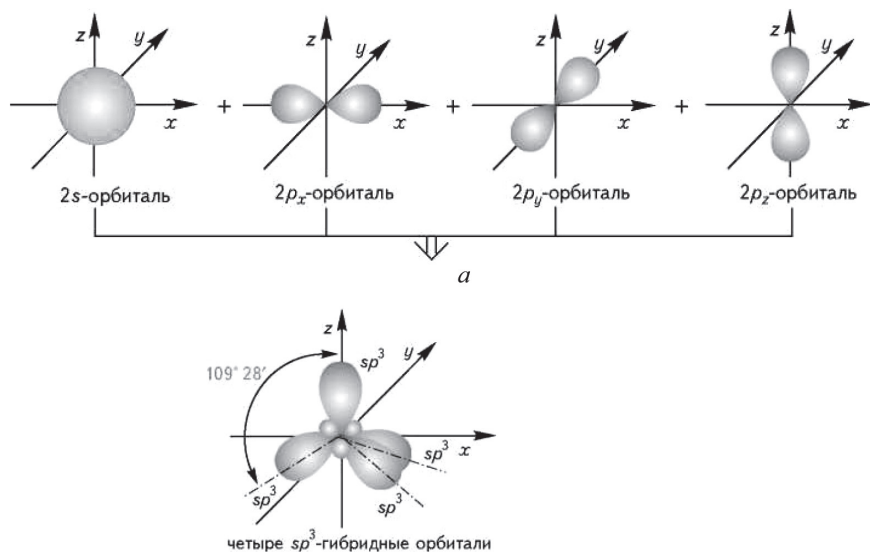


Рис. 2. Схема образования четырех sp^3 -гибридных орбиталей:
 а – негибридизованные орбитали атома углерода; б – орбитали атома углерода в состоянии sp^3 -гибридизации

sp^2 -Гибридизация – смешение одной $2s$ и двух $2p$ орбиталей. Оставшаяся $2p$ -орбиталь не гибридизована и перпендикулярна плоскости, в которой расположены три sp^2 -гибридные орбитали. Состояние атома углерода с sp^2 -гибридными орбиталями (второе валентное состояние) характерно для непредельных углеводородов ряда этилена – алкенов.

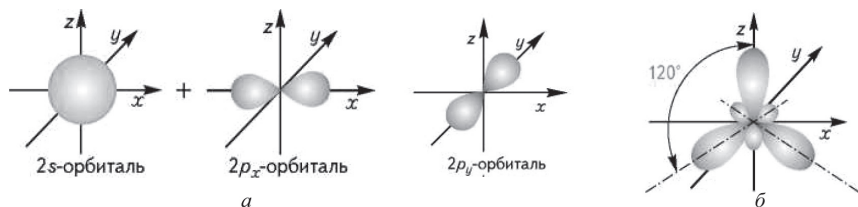


Рис. 3. Схема образования трех sp^2 -гибридных орбиталей: а – негибридизованные орбитали атома углерода; б – орбитали атома углерода в состоянии sp^2 -гибридизации.

sp -Гибридизация – смешение одной $2s$ - и одной $2p$ -орбитали. Две гибридные орбитали расположены на одной прямой линии под углом 180° друг к другу (Рис. 4). Остальные две негибридизованные $2p$ -орбитали расположены во взаимно перпендикулярных плоскостях. Состояние атома углерода с sp -гибридными орбиталями (третье валентное состояние) характерно для непредельных углеводородов ацетиленового ряда – алкинов.

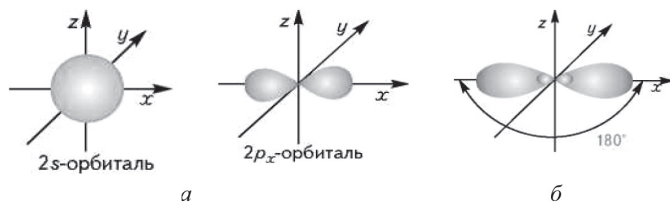
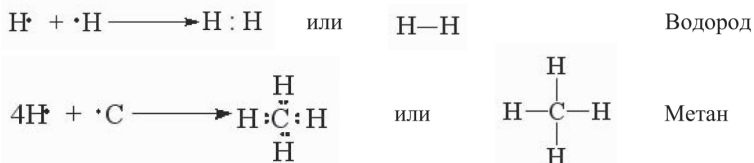


Рис. 4. Схема образования двух sp -гибридных орбиталей: а – негибридизованные орбитали атома углерода; б – орбитали атома углерода в состоянии sp -гибридизации

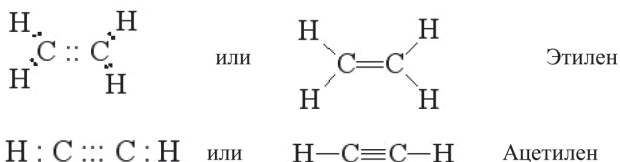
Ковалентная (неэлектровалентная) связь – основная химическая связь в органических соединениях. Этот тип связи образуется при взаимодействии атомов, электроотрицательности которых равны или отличаются незначительно. Такая связь возникает в результате обобществления валентных электронов, которые до образования связи принадлежали двум атомам.



A и $\cdot B$ атомы с валентными электронами, которые обозначены точками. В результате образования молекулы оба электрона становятся общими для двух ядер. Так образуется единое электронное облако – молекулярная орбиталь. В качестве примеров можно привести образование ковалентной связи в молекулах водорода и метана:



В процесс обобществления могут вовлекаться не только два, но и четыре, и шесть электронов. В результате образуется устойчивая электронная конфигурация инертного газа, например:



Молекулы водорода, метана, этилена и ацетилена изображены в виде двух формул – *электронной* (все внешние электроны атомов, составляющих молекулу, обозначены точками) и *структурной* (каждая черточка обозначает пару электронов).

Если химическая связь между атомами осуществляется одной парой электронов, то ее называют *одинарной (простой) связью* или σ (*сигма*)-*связью*. Она образуется при перекрывании двух орбиталей s-электронов (при образовании молекулы водорода) или перекрывании орбиталей s-электрона с sp^3 -гибридными орбиталями атома углерода (при образовании молекулы метана), или за счет перекрывания двух sp^3 -гибридных орбиталей атомов углерода (в предельных углеводородах) (*Рис. 5*). Как видно из рисунка, во всех случаях перекрывание происходит по прямой линии, соединяющей центры ядер. Чем больше область такого перекрывания (на рисунке она заштрихована) тем большая электронная плотность сосредоточена в пространстве между ядрами и тем сильнее они «стягиваются». Поэтому σ -связь обладает большой прочностью.

Если ковалентная связь образована двумя или тремя электронными парами, то она называется кратной. Такая связь может быть двойной (с участием двух пар электронов) или тройной (с участием трех пар электронов). Кратные связи состоят из одной s- и одной или двух π (пи)-связей. π -связь образована перекрыванием двух (по одной от каждого атома углерода) негибризованных $2p$ -орбиталей, главные оси которых параллельны (*Рис. 6*). Двойная углерод-углеродная связь характерна для этилена и его производных (алкенов).

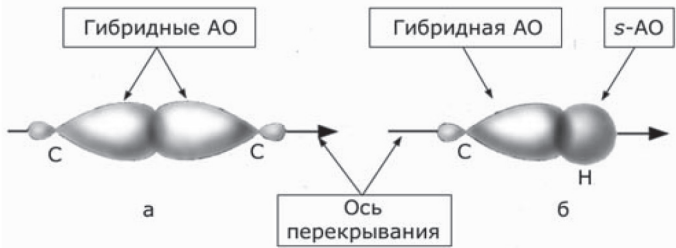


Рис. 5. Различные виды перекрывания орбиталей при образовании σ -связей:
 а – перекрывание двух sp^3 -гибридных орбиталей атомов углерода (C-C);
 б – перекрывание $1s$ -орбиталей атома водорода с sp^3 -гибридной орбиталью атома углерода (C-H)

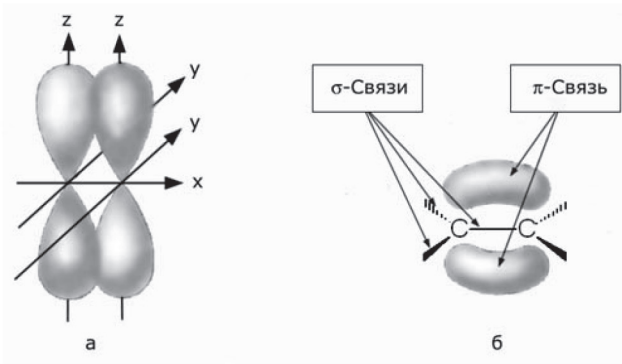


Рис. 6. Перекрывание двух негибридизованных $2p$ -орбиталей в молекуле этилена: а – объемное изображение двух перекрывающихся негибридизованных $2p$ -орбиталей; б – области максимальной электронной плотности лежат над и под плоскостью расположения σ -связей атомов углерода.

В зависимости от количества электронных пар, принимающих участие в образовании химической связи между двумя атомами, различают простые и кратные ковалентные связи. Простые связи, их еще называют одинарными, представлены всегда σ -связью. В состав кратных связей наряду с σ -связью входит также π -связь. Различают двойные и тройные кратные связи.

6. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В МОЛЕКУЛАХ. СОПРЯЖЕНИЕ И АРОМАТИЧНОСТЬ

Молекулы с чередующимися двойными и простыми связями называются сопряженными системами.

Все сопряженные системы делятся на две группы:

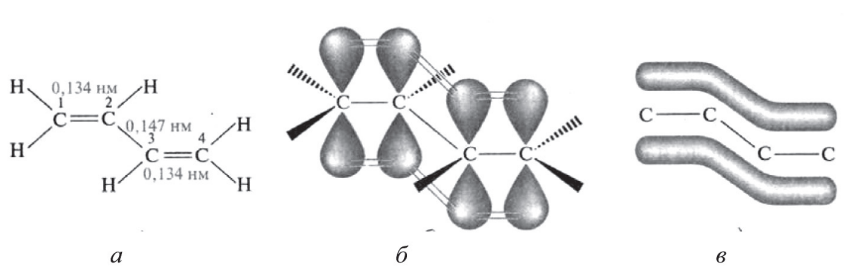
- 1) Сопряженные системы с открытой цепью, т.е. имеющие начало и конец (бутадиен, изопрен, полиены).
- 2) Сопряженные системы с закрытой цепью (например, ароматические и гетероциклические соединения).

6.1. Сопряженные системы с открытой цепью

Простейшим представителем систем с открытой цепью сопряжения служит бутадиен-1,3: $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}_2$.

У каждого атома углерода бутадиена-1,3 есть три гибридные Sp^2 -орбитали, которые при перекрывании образуют σ -связи (плоский σ -скелет). Негибридизованные P_z -орбитали (их 4), расположенные перпендикулярно σ -скелету и параллельно друг другу, перекрываются не только между первым и вторым, третьим и четвертым атомами углерода, но и между вторым и третьим, образуя общую систему.

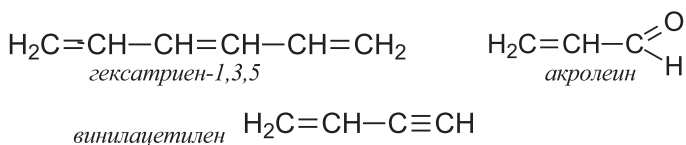
В результате бокового перекрывания всех P_z -орбиталей происходит сопряжение двух локализованных двойных связей с образованием делокализованной четырехцентровой молекулярной орбитали.



Образование сопряженной системы в молекуле бутадиена-1,3: а – длина $\text{C}-\text{C}$ -связей; б – перекрывание p -АО; в – делокализованные π -МО

Этот вид сопряжения называют π, π -сопряжением, так как в сопряжение вступили орбитали π -связей.

аналогично :

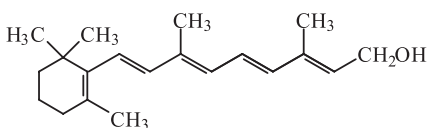
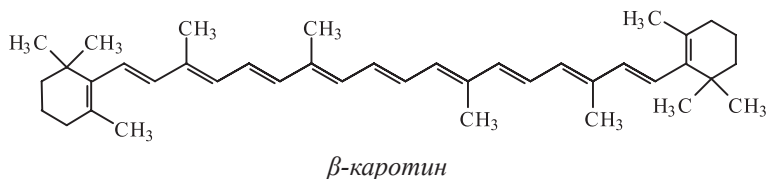


Следует отметить, что сопряжение – энергетически выгодный процесс, так как в результате происходит делокализация π -электронов и выделяется энергия. Количество энергии, которое выделяется при сопряжении, называется *энергией сопряжения* и служит мерой термодинамической стабильности молекулы.

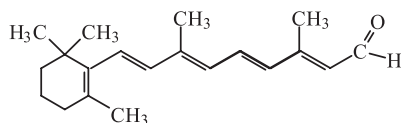
Сопряжение – это образование в молекуле единого делокализованного электронного облака в результате перекрывания негибризованных p -орбиталей, приводящее к стабилизации молекулы. Другими словами, сопряжение – это явление выравнивания связей и зарядов в реальной молекуле по сравнению с идеальной, но несуществующей структурой.

Чем больше количество двойных связей, участвующих в сопряжении, т.е. чем длиннее сопряженная цепь, тем больше энергия сопряжения, следовательно, тем выше термодинамическая стабильность молекулы.

Примерами природных сопряженных систем с длинной цепью сопряжения и повышенной термодинамической стабильностью могут служить β -каротин, витамин А (ретинол) и ретиналь, биологическое значение которых будет изучено в соответствующей теме:



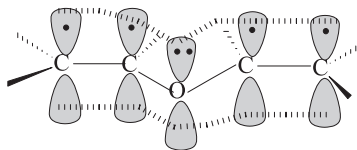
Ретинол



Ретиналь

Наряду с π , π -сопряжением встречаются системы с p, π -сопряжением, в которых в сопряжение с π -связью вступают p -орбитали с неподеленными электронами гетероатомов, таких как кислород, азот, сера, образуя p, π -сопряженную систему. Например, в молекуле дивинилового эфира

$\text{CH}_2 = \text{CH} - \ddot{\text{O}} - \text{CH} = \text{CH}_2$ p -орбиталь кислорода взаимодействует с π -связями, образуя p, π -сопряженную систему.



6.2. Сопряженные системы с замкнутой цепью.

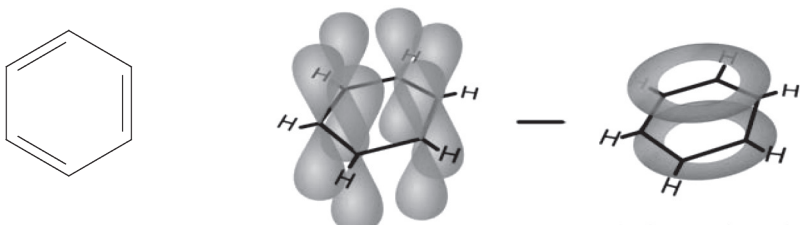
Ароматичность

К сопряженным системам с замкнутой цепью относятся арены (бензол, нафталин, антрацен, фенантрен и их производные), а также гетероциклические соединения (фуран, пиррол, пиридин, пиримидин, пуридин и др.).

Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации π -электронов обладают более высокой термодинамической устойчивостью, чем сопряженные системы с открытой цепью. Такие системы были названы ароматическими.

Рассмотрим строение простейшего представителя этих систем – бензола. Согласно теории молекулярных орбиталей, молекула бензола содержит плоский σ -скелет из шести SP^2 -гибридизованных атомов углерода. Каждый атом углерода цикла имеет по одной P_z -орбитали, ориентированной перпендикулярно плоскости σ -связей и несущей по одному электрону.

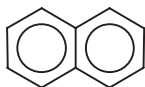
Перекрытие параллельных P_z -орбиталей приводит к образованию единого делокализованного облака с шестью π -электронами (ароматический секстет).



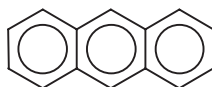
Образование сопряженной системы в молекуле бензола

Замкнутая сопряженная система бензола характеризуется высокой термодинамической устойчивостью (энергия сопряжения 278 кДж моль).

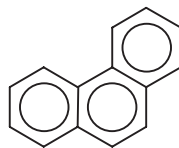
Понятие ароматичности применимо и к соединениям с конденсированными бензольными кольцами:



Нафталин
10 π -электронов



Антрацен
14 π -электронов

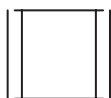


Фенантрен
14 π -электронов

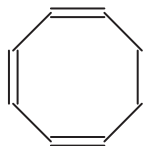
Для определения критерия ароматичности других циклических сопряженных молекул есть правило Хюккеля, по которому соединение считается ароматическим, если оно имеет плоский замкнутый цикл, единую сопряженную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $(4n + 2)$ π -электроны, где n – целые числа 1,2,3 и т.д.

Ароматические свойства также имеют некоторые ненасыщенные карбоциклические соединения и некоторые гетероциклические соединения.

Согласно правилу Хюккеля, ароматический секстет является частным случаем ароматического состояния. Правило Хюккеля дало возможность предвидеть существование новых ароматических соединений. Согласно этому правилу, *циклобутadiен* и *циклооктатетраен* (*аннулены*) не имеют ароматического характера, факт подтвержден экспериментально.

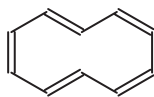


4-Аннулен

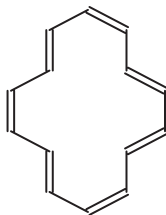


8-Аннулен

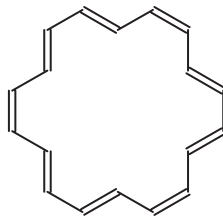
Аннулены представляют собой класс полиенных моноциклических двойных сопряженных углеводородов общей формулы $(CH)_n$, где n является четным целым числом. Согласно правилу Хюккеля, аннулены имеют ароматический характер при $n = 6, 10, 14, 18, 22, \dots$



10-Аннулен



14-Аннулен



18-Аннулен

Представляет интерес и тот факт, что некоторые циклические ионы, являясь изо- π -электронными с бензолом, также являются ароматическими:

- циклопентадиенильный анион;
- циклогептатриенильный катион.



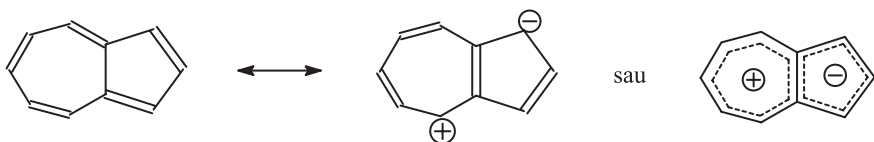
Циклопентадиенильный анион

Циклогептатриенильный катион

Электронная пара циклопентадиенильного иона атома углерода сопряжена с π -электронами двойных связей, при этом образуется циклическое сопряжение.

Положительный заряд от атома углерода циклогептатриенильного иона определяет смещение π -электронов 3 двойных связей, и также выполняется циклическое сопряжение.

Азулен также является ароматическим соединением без бензоидного кольца. Имея 10 электронов π , молекула азулена удовлетворяет условию ароматического состояния, но электроны распределены по двум ядрам неравномерно. Из-за тенденции каждого кольца приобретать секстет электронов, электрон переместится из кольца семи в кольцо пяти атомов. Молекулу азулена можно представить как гибрид нейтральных и ионных пограничных структур.



Азулен синего цвета содержится в тяжелых фракциях некоторых растительных масел (цветков ромашки).

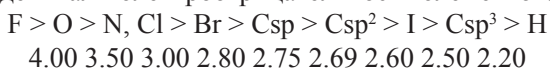
6.3. Поляризация ковалентной связи. Электронные эффекты

В органических соединениях различают два типа ковалентной связи: неполярной и полярной. В случае, когда связь возникает между идентичными атомами или атомными группировками, она является неполярной, так как электронные связи симметрично размещаются между связывающимися атомами. Например, связь между атомами углерода в этане $\text{H}_3\text{C} - \text{CH}_3$ или двойная связь в этилене $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$.

Если же ковалентная связь возникает между атомами с различной

электроотрицательностью, т.е. с различной способностью к притягиванию электронов, то электронные пары химической связи распределяются между ними несимметрично и смещаются в сторону атома с большей электроотрицательностью. В этом случае ковалентная связь становится полярной. Например, в молекулах хлорметана ($\text{CH}_3\text{-Cl}$), метанола ($\text{CH}_3\text{-OH}$), нитрометана ($\text{CH}_3\text{-NO}_2$), ковалентная связь C-Cl , C-OH , C-NO_2 поляризована, так как электроны связи сильно смещены в сторону атомов хлора, кислорода, азота, как более электроотрицательных, чем углерод.

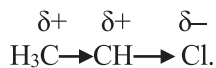
Электроотрицательность, т.е. способность к притягиванию электронов у атомов различных элементов различна, и Полинг выразил её количественно в виде шкалы электроотрицательности элементов:



Из данного фрагмента шкалы Полинга видно, что наиболее электроотрицательными элементами, встречающимися в органических соединениях, являются кислород, азот и галогены.

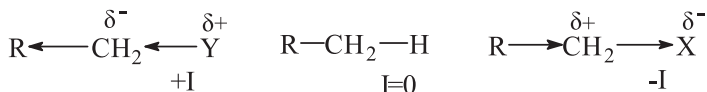
6.3.1. Индуктивный эффект (I – эффект)

Со способностью ковалентной связи к поляризации тесно связан индуктивный эффект, под которым понимают влияние заместителя (атома или группы атомов) на полярность соседних σ -связей. Например, связь C-C в этане неполярна, а в хлорэтаноле она поляризована под влиянием более электроотрицательного атома хлора. Это объясняется тем, что понижение электронной плотности у атома углерода, связанного с атомом хлора, частично компенсируется оттягиванием в его сторону электронной пары C-C -связи, что приводит к её поляризации и возникновению частичных зарядов на атомах углерода:



Такая поляризация C-C -связи, вызванная поляризацией C-Cl -связи, называется *индуктивным эффектом*, или в общем виде можно сказать, что индуктивный эффект – это передача электронного влияния заместителя по цепи σ -связей.

Индуктивный эффект атома водорода считается равным нулю (связь C-H считается практически неполярной). Индуктивный эффект гетероатомов или групп атомов может быть двух типов по сравнению с эффектом атома водорода (ноль) – положительный + I или отрицательный -I.



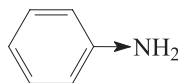
Заместители, смещающие электронную плотность вдоль σ -связей к себе (как атом хлора в молекуле хлорэтана), проявляют отрицательный индуктивный эффект (-I-эффект).

К таким заместителям относятся гетероатомы с функциональными группами, содержащие гетероатомы с электроотрицательностью больше, чем у атома углерода, среди которых можно отметить: $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, SH , $-\text{OR}$, $-\text{NO}_2$, NHR , $\text{C}=\text{O}$, $-\text{COOH}$, SO_3H , H , Cl , Br , I , F и др.

Например:



Этанол, OH (-I эффект)



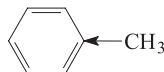
Анилин, NH₂ (-I эффект)

Заместители, смещающие электронную плотность от себя в сторону цепи σ -связей, проявляют положительный индуктивный эффект (+I эффект). Положительный индуктивный эффект проявляют атомы с низкой электроотрицательностью (меньше, чем у углерода), такие как щелочные металлы, Mg , Si и др., а также алкильные группы: $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < \text{C}_3\text{H}_7 < \text{C}_4\text{H}_9 < \text{C}_5\text{H}_{11}$ и т.д., причем с ростом разветвленности цепи алкильного радикала +I- эффект усиливается.

Например:



Пропен, CH₃ (+I эффект)



Толуол, CH₃ (+I эффект)

Следует отметить, что индуктивный эффект, как эффект передачи полярного влияния заместителя по цепи σ -связей, постепенно затухает и через 3–4 связи уже не проявляется.

6.3.2. Мезомерный эффект (M-эффект)

В отличие от индуктивного эффекта, который передается вдоль σ -связей, мезомерный эффект заместителя передается по π -связям сопряженной системы и поэтому его часто называют *эффектом сопряжения*.

Заместитель, содержащий π -связь или гетероатом с неподеленной парой электронов, становится частью сопряженной системы и его влияние

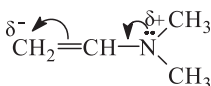
сводится к перераспределению электронной плотности между заместителем и системой.

Заместители, смещающие электронную плотность в сторону сопряженной системы (отдающие частично свою электронную пару в общее сопряжение), проявляют положительный мезомерный эффект (+M – эффект). К этим заместителям относятся функциональные группы, содержащие гетероатомы с неподеленной парой электронов, такие как -ОН, -NH₂, -OR, -SH, атомы Cl, Br, I и др.

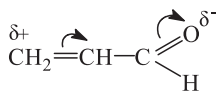
Заместители, оттягивающие электронную плотность сопряженной системы в свою сторону, проявляют отрицательный мезомерный эффект (-M-эффект). К ним относятся заместители, содержащие кратные связи между атомами с различной электроотрицательностью, такие как C=O, COOH, -SO₃H, -C=N, NO₂ и др.

Графически мезомерный эффект изображается в виде изогнутой стрелки, направление которой показывает в какую сторону смещаются π или p-электроны.

Например:



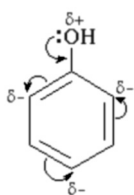
Диметиламиногруппа
проявляет +M-эффект



Альдегидная группа
проявляет -M-эффект

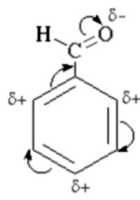
Мезомерный эффект заместителей

+M-эффект
группы -ОН



Фенол

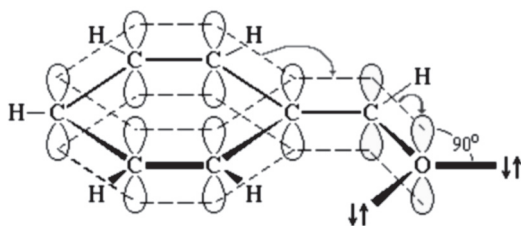
-M-эффект
группы -C=O



Бензальдегид

Для определения знака M-эффекта полезно строить *атомно-орбитальные модели*, отражающие пространственную ориентацию орбиталей и возможность их перекрывания.

Например:



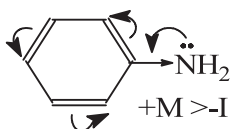
Атомно-орбитальная модель
молекулы бензальдегида

Электронная плотность в молекуле смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода. Электроны неподеленных пар кислорода находятся на sp^2 -гибридных орбиталях и не могут участвовать в сопряжении, т.к. нет перекрывания p - и sp^2 -АО (угол 90°).

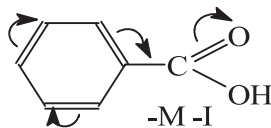
В молекулах органических соединений мезомерный эффект всегда действует вместе с индуктивным. В результате влияние заместителя на электронную плотность молекулы определяется суммарным действием обоих эффектов.

Заместители, повышающие электронную плотность в молекуле (системе), называются электронодонорными (ЭД), а заместители, понижающие её – электроноакцепторными (ЭА).

Например, аминогруппа в анилине является электронодонорным заместителем, так как она взаимодействует с π -сопряженной системой бензола, проявляя $-I$ и $+M$ -эффекты, причем $+M \gg -I$. Аналогично можно показать, что карбоксильная группа в бензойной кислоте является электроноакцепторной группой, так как она проявляет $-I$ и $-M$ -эффекты:



Аминогруппа в анилине
ЭД заместитель



Карбоксильная группа
ЭА заместитель

6.4. Значение для биологии и фармации знаний электронных эффектов

Знание электронных эффектов, которые проявляются между атомами молекулы, важно не только для понимания и прогнозирования химического поведения, но также для понимания биологической активности лекарственных веществ. Электронные эффекты, которые проявляются в молекулах, являются существенными аспектами структуры, которые определяют свойства веществ, в том числе их биологические свойства.

Биологические свойства лекарственных веществ являются результатом их взаимодействия с веществами в живых организмах. Эти взаимодействия между биологически активными веществами и биомолекулами основаны на определенных физико-химических свойствах и являются следствием определенной структуры.

Устанавливая корреляции между структурой биологически активного соединения и его физико-химическими свойствами, получают информацию о механизме действия вещества, и путем установления таких корреляций в серии соединений с одной и той же молекулой-носителем можно установить важные структурные элементы для биологической активности.

Знание и понимание взаимоотношений структура-активность имеют важное значение для понимания способа действия препарата и для проведения рациональных исследований в области поиска лекарственных веществ. Это возможно только при допущении существования тесной взаимозависимости между структурой, физическими и химическими свойствами и биологической активностью веществ. Таким образом можно объяснить важность электронных эффектов как структурного элемента для понимания биологической активности лекарственных веществ.

Исходя из количественных корреляций структурно-химического поведения, были разработаны методы корреляции биологической активности с рядом физико-химических параметров, определяемых электронной структурой молекулы, или с рядом структурных элементов, которые определяют определенное физико-химическое поведение и отвечают за взаимодействие с фармакологическим рецептором.

Одним из наиболее часто используемых методов установления количественных соотношений структуры биологической активности является метод, в основе которого находятся уравнения Гаммета-Тафта корреляции химической реактивности со структурой с использованием физико-химических параметров. Модель, разработанная Ганшем, учитывает тот факт, что биологическая активность отвечает за всю молекулу-

лу, и коррелирует биологическую активность с липофилией молекулы, с электронной плотностью, с полярностью молекулы и с другими физико-химическими параметрами. Влияние заместителей в молекуле на биологическую активность коррелирует со следующими параметрами: константа заместителя σ Гаммета, гидрофобная константа π и стерическая константа E_s Тафта.

7. СТРУКТУРА, КОНФОРМАЦИЯ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Каждое органическое вещество может быть рассмотрено в трех аспектах: с точки зрения химического строения, конфигурации и конформации.

Строение – это последовательность химических связей атомов в молекуле. Химическая структура молекул имеет особое значение для органических соединений, поскольку в органической химии один и тот же состав (молекулярные формулы) может соответствовать большому количеству реальных соединений. Это явление было названо *изомерией*, а разные вещества с одинаковым составом – *изомерами*.

Учёные считают, что явление изомерии было открыто в 1823 г., причём на примере двух неорганических соединений. Ф. Вёлер и Ю. Либих обнаружили два вещества одинакового состава, существенно отличающиеся по свойствам, — циановокислое серебро и гремучее серебро. Первому из них приписывают формулу AgNCO , а второму — AgONC . Немного позже подобное явление было обнаружено и среди органических соединений. Термин «изомерия» ввёл в 1830 г. Й. Я. Берцелиус, который объяснял различие свойств изомеров «различным распределением атомов в молекуле вещества».

Изомеры делятся на две категории:

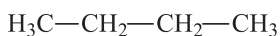
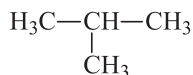
- Структурные изомеры
- Пространственные изомеры или стереоизомеры.

Структурные изомеры отличаются последовательностью атомов в молекуле и природой связей между атомами, в то время как стереоизомеры имеют одинаковую формулу строения, но различаются расположением атомов в пространстве.

7.1. Структурная изомерия

Выделяют следующие разновидности структурной изомерии: *изомерию углеродного скелета*, *изомерию положения*, *изомерию различных классов органических соединений* (межклассовую изомерию).

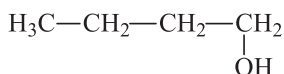
Изомерия углеродного скелета обусловлена различным порядком связи между атомами углерода, образующими скелет молекулы. Как уже было показано, молекулярной формуле C_4H_{10} соответствуют два углеводорода: *n*-бутан и изобутан.

*n*-Бутан

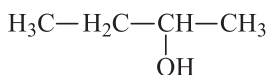
Изобутан или 2-метилпропан

С увеличением числа атомов углерода в молекуле число изомеров быстро растёт. Для углеводорода C_5H_{12} возможны три изомера: *n*-пентан, изопентан и неопентан, для углеводорода $\text{C}_{10}\text{H}_{22}$ их уже 75, а для углеводорода $\text{C}_{20}\text{H}_{42}$ - 366 319.

Изомерия положения обусловлена различным положением кратной связи, заместителя, функциональной группы при одинаковом углеродном скелете молекулы.



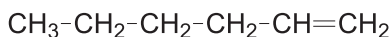
Бутанол-1



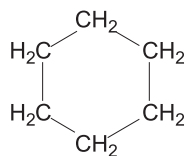
Бутанол-2

Поскольку они имеют одинаковую функциональную группу, химические свойства изомеров аналогичны, но существуют различия в реакционной способности, физических свойствах и т. д.

Изомерия различных классов органических соединений (межклассовая изомерия) обусловлена различным положением и сочетанием атомов в молекулах веществ, имеющих одинаковую молекулярную формулу, но принадлежащих разным классам. Так, молекулярной формуле C_6H_{12} соответствует ненасыщенный углеводород гексен-1 и циклический углеводород циклогексан.

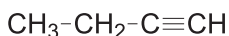


Гексен-1

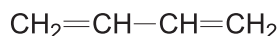


Циклогексан

Изомерами являются углеводород, относящийся к алкинам, – бутин-1 и углеводород с двумя двойными связями в цепи – бутадиен-1,3.

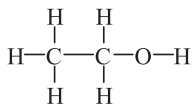


Бутин-1

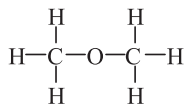


Бутадиен-1,3

Диметиловый эфир и этиловый спирт имеют одинаковую молекулярную формулу $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$.



Этанол



Диметиловый эфир

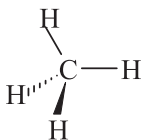
Изомеры этого типа содержат различные функциональные группы и относятся к разным классам веществ. Поэтому они отличаются по физическим и химическим свойствам значительно больше, чем изомеры углеродного скелета или изомеры положения.

7.2. Пространственная изомерия

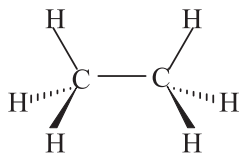
Строение предполагает, что все связи находятся в одной плоскости. Но при изображении строения на плоскости бумаги теряется представление об истинном расположении атомов в пространстве. Например, sp^3 – гибридный атом углерода имеет тетраэдрическое строение и все его заместители расположены под углом $109^\circ 28'$. Если в соединение входят такие атомы углерода, то атомы молекулы не лежат в одной плоскости, а имеют определенную конфигурацию.

К о н ф и г у р а ц и я – это пространственное расположение атомов или группы атомов в молекуле.

Для графического изображения конфигурации применяются стереохимические формулы молекул. В стереохимических формулах атом углерода и две его связи изображают обычным способом в плоскости бумаги, а две другие связи, которые выходят из этой плоскости, изображают следующим образом: связь, направленную к наблюдателю (над плоскостью бумаги), изображают жирным клином, а связь, уходящую за плоскость – заштрихованным клином. Например, конфигурации метана и этана могут быть представлены в следующем виде:



Метан



Этан

Сtereoизомеры – это соединения, которые имеют одну и ту же структурную формулу, но отличаются пространственным расположением атомов в молекуле.

В соответствии со структурным элементом, относительно которого отличается расположение атомов в молекуле, стереоизомерами являются:

- геометрические изомеры, которые отличаются расположением атомов относительно плоскости π -связи или плоскости цикла;
- оптические изомеры, которые различаются по расположению атомов по отношению к хиральному центру (асимметричный атом углерода).

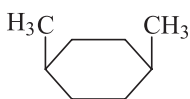
В зависимости от соотношений между ними стереоизомеры подразделяются на:

- *энантимеры*, которые относятся к объекту, – изображению в зеркале;
- *диастереомеры* или удаленные изомеры, которые не связаны с объектом зеркального отображения.

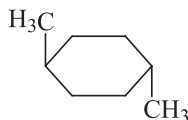
7.2.1. Геометрическая изомерия

Этот тип изомерии определяется положением заместителей относительно плоскости π -связи или плоскости насыщенного или ненасыщенного цикла.

Геометрическая изомерия циклических соединений. Простейшим случаем геометрической изомерии в циклических соединениях является случай соединений с двумя заместителями в разных положениях цикла. В случае соединений с одинаковыми заместителями, а также соединений с разными заместителями, изомеры называются *цис* и *транс*, в зависимости от положения заместителей относительно плоскости цикла.



цис-1,4-диметилциклогексан,



транс-1,4-диметилциклогексан

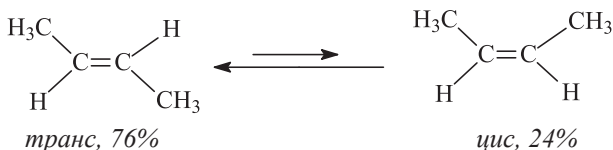
Геометрическая (π -диастереомерия) предполагает наличие в органических веществах двойной связи и возможны *цис*- и *транс*- изомеры.

Для простых случаев (два идентичных заместителя для каждого атома углерода в двойной связи) спецификация конфигурации выполняется согласно правилу:

цис – это изомер, в котором одинаковые заместители расположены по одну сторону двойной связи;

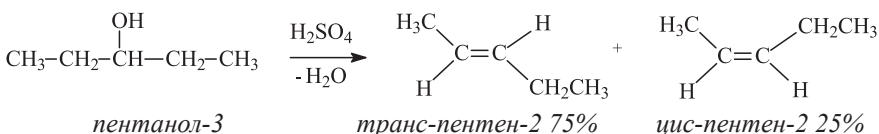
транс – в котором одинаковые заместители расположены по разные стороны двойной связи.

Так, например, 2-бутен существует в *цис*-форме, причем оба метильных радикала находятся по одной стороне плоскости двойной связи и в *транс*-форме, в которой метильные радикалы расположены с обеих сторон плоскости двойной связи. Эти изомеры являются стабильными, имеют характерные физические свойства и могут превращаться друг в друга только при высоких температурах. В присутствии сильных кислот устанавливается баланс между двумя изомерами.



Было обнаружено, что *транс*-изомер обладает более высокой стабильностью.

Более высокая стабильность *транс*-изомеров также демонстрируется стереоселективностью образования алкенов при дегидратации спиртов:

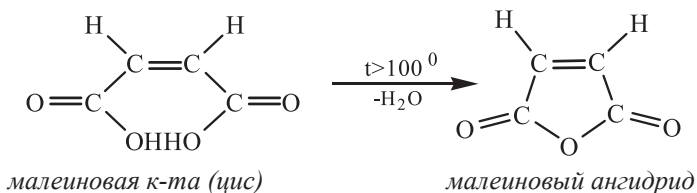


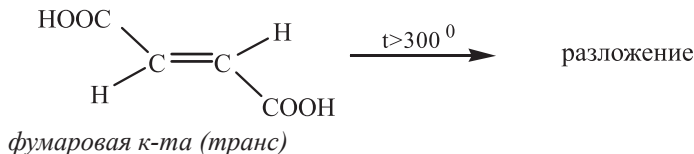
Цис-транс-диастереомеры имеют разные физические свойства: точки плавления, точки кипения, плотность, растворимость и различное удельное вращение.

Диастереоизомеры могут быть разделены обычными физическими методами (перекристаллизация, дистилляция, хроматография).

Диастереоизомеры также имеют некоторые различные химические свойства, особенно те, которые зависят от взаимного положения заместителей в двух изомерах.

Например, два изомера бутендиовой кислоты (малеиновой кислоты и фумаровой кислоты) имеют разные константы кислотности, но ведут себя по разному, при нагревании выше температуры плавления:





Использование *цис-транс*-символов становится затруднительным для молекул с различными заместителями на двух атомах углерода, связанных двойной связью. Вот почему IUPAC рекомендовал, чтобы конфигурация изомеров была связана с относительным положением заместителя в соответствии со стандартным правилом Cahn-Ingold-Prelog (CIP), который в этом случае также называется правилом E-Z.

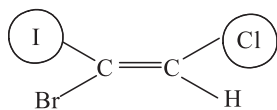
Для применения правила CIP используется правило старшинства заместителей, устанавливающее приоритет заместителей для каждой пары, связанной с двумя атомами углерода (таким образом, заместители будут иметь приоритет 1 или 2 для каждого атома углерода).

Основными правилами установления старшинства заместителей являются:

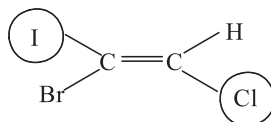
- Учитываются атомные номера атомов, непосредственно связанных с хиральным центром. Более высокий атомный номер обеспечивает приоритет: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{S} > \text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{C} > \text{H}$.
- Если первые атомы идентичны, приоритет устанавливается в соответствии с атомными номерами атомов во втором положении или в следующих положениях: $\text{CH}_2\text{-CH}_3 > \text{CH}_3$ ($\text{CH}_2\text{-H}$) или $\text{CH}_2\text{-Cl} > \text{CH}_2\text{-H}$.
- Кратные связи имеют приоритет над простыми связями между атомами одного и того же вида: $\text{CH} = \text{CH}_2 > \text{CH}_2 - \text{CH}_3$; $\text{CH} = \text{O} > \text{CH}_2\text{-OH}$.
- Разветвленные цепи имеют приоритет над линейными: $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 > \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$.

Если заместители с приоритетом 1 (самый высокий) на атомах углерода двойной связи расположены с одной стороны (то есть в *цис*-положении), конфигурация обозначается как *Z*, а если эти заместители имеют противоположное положение, конфигурация обозначается как *E*. Таким образом, определяется конфигурация для каждой двойной связи в молекуле.

Например:



Z-изомер



E-изомер

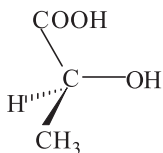
7.2.2. Оптическая изомерия (энантиомерия)

Энантиомерия (оптическая изомерия) – это свойство органических веществ вращать плоскость поляризованного света. Причина оптической активности – асимметрическое строение молекулы, т.е. наличие асимметрических атомов углерода в органических веществах.

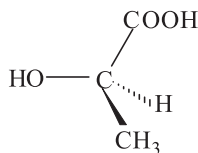
Асимметрическим (или *хиральным*) называется атом углерода, связанный с четырьмя различными атомами или группами атомов.

Если в молекуле органического соединения содержится хотя бы один асимметрический атом углерода, то такое соединение способно существовать в виде двух стереоизомеров, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное изображение.

Примером такого соединения является молочная кислота (3- гидроксипропановая кислота):



(+) Молочная кислота



(-) Молочная кислота

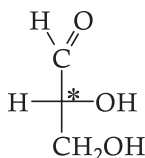
При описании энантиомеров обозначают конфигурацию молекулы. Различают *абсолютную* и *относительную* конфигурацию.

Относительная конфигурация определяется путем сравнения с эталоном, в качестве которого выбран D- и L-глицериновый альдегид.

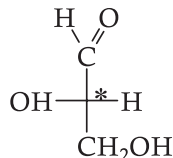
Все стереоизомеры принято писать проекционными формулами Фишера, учитывая следующие правила:

- 1) проекционные формулы пишут вертикально;
- 2) наиболее окисленный атом углерода располагают сверху;
- 3) асимметрический атом углерода не пишут.

Вращение плоскости поляризованного света вправо отмечено знаком (+), а вращение влево – знаком (-). Энантиомер молочной кислоты, который вращает плоскость поляризованного света вправо, называется правовращающий, а другой энантиомер, который вращает влево – левовращающий.



(+) D-глицериновый альдегид

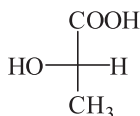
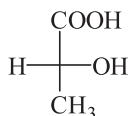


(-) L-глицериновый альдегид

Если в эталоне атом Н расположен слева, а ОН справа, то это D-глицериновый альдегид, а если ОН группа – слева, это – L-глицериновый альдегид. Заглавные буквы D и L стали символами стереохимической номенклатуры.

К D-стереохимическому ряду относят родственные D-глицериновому альдегиду соединения с такой же конфигурацией хирального центра, когда функциональные группы (ОН, Н и др.) расположены справа, а к L-ряду – когда расположены слева.

Например, молочная кислота:



(–) D-молочная кислота (+) L-молочная кислота

Знак вращения – это объективный фактор (свойство), обусловленный природой вещества, который определяется экспериментально поляриметрическим методом.

Эквимолекулярная смесь энантиомеров называется рацемической, отмечена (±) и является оптически неактивной как результат межмолекулярной компенсации.

Абсолютная конфигурация определяется с помощью других сложных способов, например, рентгеноструктурного анализа. Данные определения абсолютной конфигурации совпадают с относительной конфигурацией, поэтому удобнее пользоваться относительной конфигурацией.

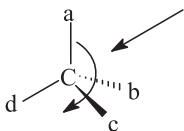
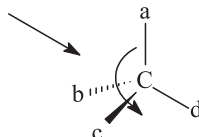
D,L-номенклатура применима к амино- и гидроксикислотам, и углеводам, но совершенно не применима к другим соединениям, поэтому была предложена новая общая система обозначения конфигурации – R,S – номенклатура, основанная на непосредственном рассмотрении пространственной модели молекулы с учетом старшинства заместителей.

Основные правила установления приоритета заместителей были изложены выше и являются такими же, которые используются в номенклатуре E-Z.

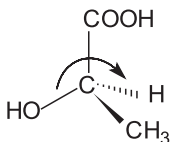
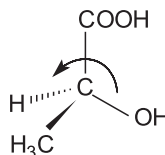
Процесс определения абсолютной конфигурации соединения, содержащего хиральный центр, например, асимметричный атом углерода, состоит из двух этапов:

- установление старшинства заместителей, связанных с асимметричным углеродом, на основе правил приоритета;
- исследование молекулы с целью установления конфигурации хирального центра.

Модели молекулы располагают так, чтобы самый младший заместитель (обычно это H) был наиболее удален от наблюдателя. Если старшинство заместителей убывает по часовой стрелке, то такая конфигурация обозначается – R, если против часовой стрелки – S.

*R-конфигурация**S-конфигурация*

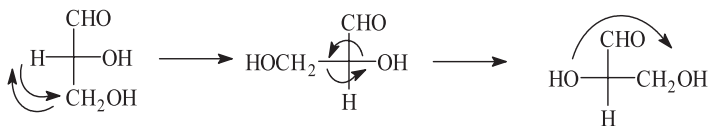
Рассмотрим, например, определение R,S- конфигурации энантиомеров молочной кислоты:

*R-конфигурация**S-конфигурация*

Разработаны более удобные приемы использования не моделей а проекционных формул Фишера.

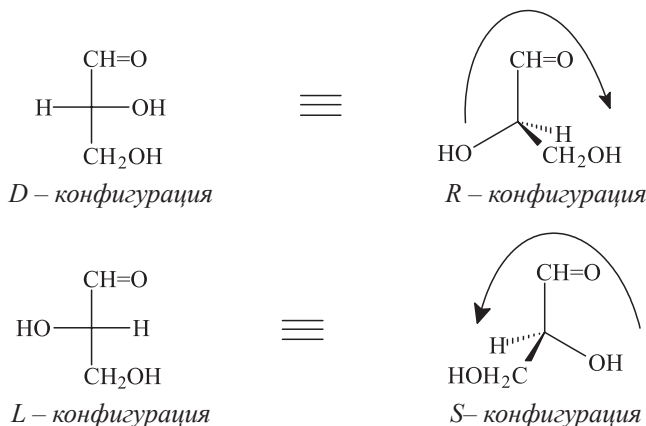
Преобразование формул Фишера производят путем четного числа перестановок заместителей у хирального центра, чтобы атом водорода оказался в низу:

Например, глицериновый альдегид, в котором старшинство заместителей убывает в ряду:

*D-глицеральдегид**R-глицеральдегид*

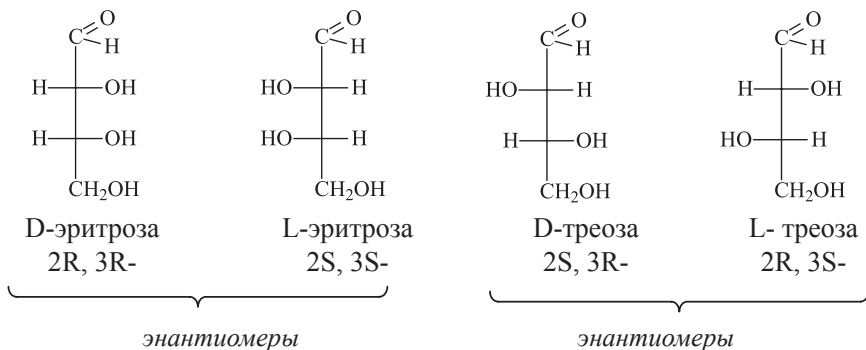
Так, если старшинство групп убывает по часовой стрелке, то конфигурацию обозначают как R. Аналогично, для L-глицеральдегида получаем – S-конфигурацию.

Таким образом, R-конфигурация глицеринальдегида соответствует D-конфигурации, определенной соглашением D-L, а S-конфигурация соответствует L:



Если молекула содержит несколько центров хиральности, то аналогичные рассуждения следует провести в отношении каждого из них.

Например, стереоизомеры с двумя центрами хиральности: Один из простых моносахаридов является 2,3,4- тригидоксипентаналь:

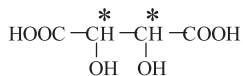


Четыре тетразы можно разделить на две пары энантиомеров. Наблюдается, что стереоизомер 2R, 3S- является зеркальным отражением стереоизомера 2S, 3R-. Те же отношения энантиомеров существуют между стереоизомерами 2R, 3R- и 2S, 3S-. Но стереоизомеры 2R, 3S и 2R, 3R или 2S, 3R и 2S, 3S не являются *энантиомерами*, но для них был введен термин *диастереоизомер*.

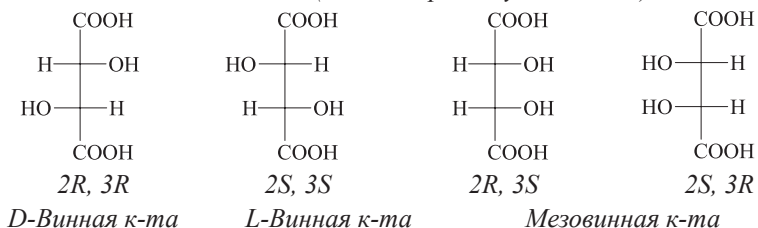
Диастереоизомеры не представляют собой предмет и его зеркальное изображение.

В случае органических соединений с двумя одинаковыми хиральными центрами число стереоизомеров меньше максимально возможного.

Наиболее известным является случай винной кислоты, которая, даже если она имеет два асимметричных атома углерода, существует в форме трех оптических изомеров, поскольку появление плоскости симметрии уменьшает количество стереоизомеров:



Винная кислота (2,3-дигидроксибутандиовая)



Структуры 2R, 3R и 2S, 3S представляют собой пару энантиомеров, структуры 2R, 3S и 2S, 3R являются идентичными, поскольку они имеют план симметрии и не проявляют оптическую активность, поэтому они являются ахиральными. Ахиральные соединения, несмотря на наличие центров хиральности, известны как мезо-соединения (мезоформы). Мезоформа связана с диастереоизомеризмом как с энантиомером D, так и с энантиомером L.

7.2.3. Конформационная изомерия



Следующий аспект трехмерности структуры молекулы – это *конформация*. Большинство молекул из-за свободного вращения вокруг σ -связей могут находиться в нескольких взаимопревращающихся формах, переход между которыми происходит без разрыва связей, т.е. молекула находится в различных конформационных состояниях.

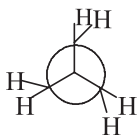
Конформация – это существование различных геометрических форм молекулы, обусловленное поворотом вокруг простых связей.

Такие изомеры (формы) называются конформерами или поворотными изомерами.

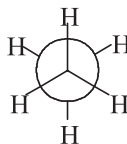
Конформации, в которых заместители находятся относительно друг друга в наиболее близком положении, обладают самой высокой энергией и называются *заслоненными*.

Конформации, в которых заместители расположены наиболее далеко друг от друга в пространстве, обладают наименьшей энергией и называются *заторможенными*.

Для графического изображения конформеров применяются проекционные формулы Ньюмена, получающиеся при перенесении на плоскость проекции молекулы вдоль С-С связи. Ближайший атом С к наблюдателю обозначается , а удаленный атом С обозначается . Например, конформации этана могут быть представлены так:



Заслоненная конформация

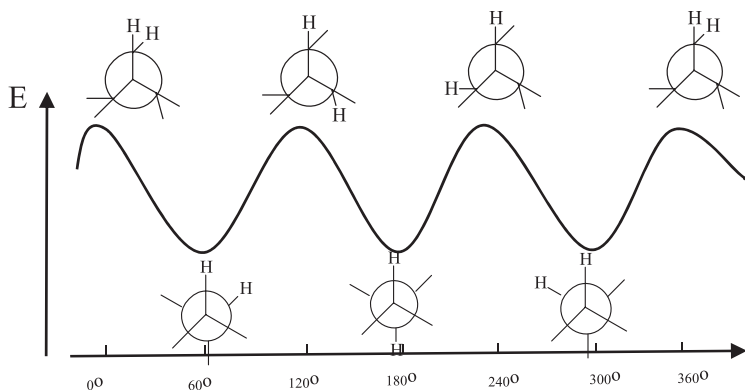


Заторможенная конформация

Заторможенная конформация является энергетически более выгодной (устойчивой), чем заслоненная, так как атомы углерода максимально удалены друг от друга.

Заторможенные и заслоненные конформации рассматриваются как «предельные», поскольку они соответствуют минимальной потенциальной энергии для заторможенной и, соответственно, максимальной энергии для заслоненной. Другие конформации имеют потенциальные энергии в этих пределах.

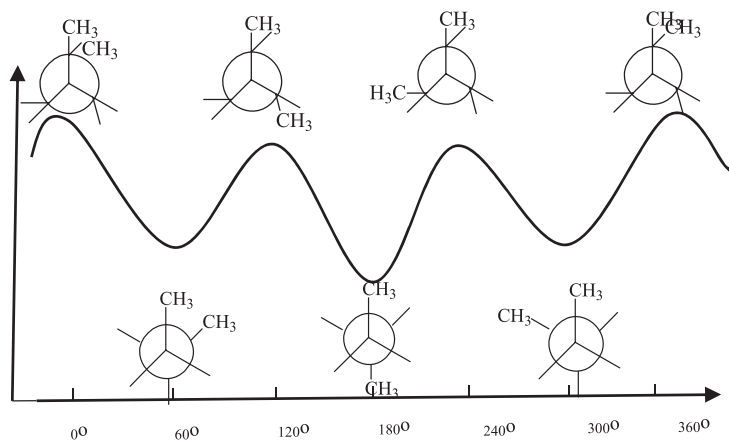
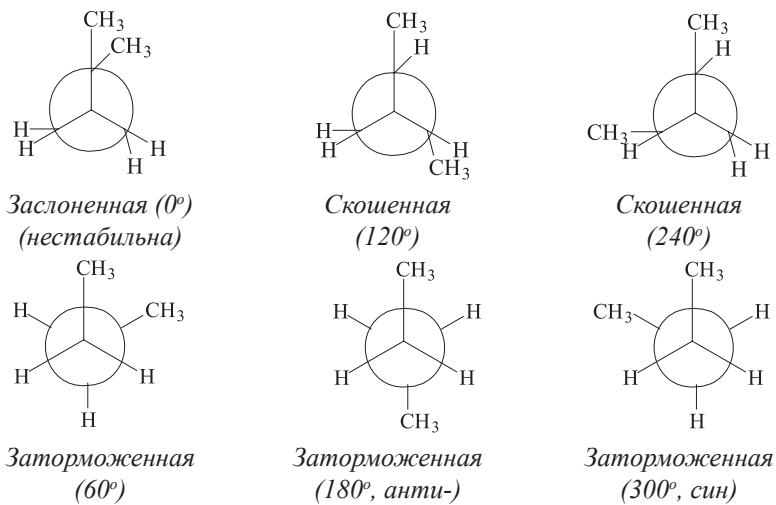
Для обозначения конформаций используют условное обозначение угла поворота (в единицах кратных 60°). При полном вращении 360° мы можем выделить три конформации, заслоненные с максимальными энергиями, и три конформации, заторможенные с минимальными энергиями. Потенциальная энергия заслоненной конформации этана на 12 кДж/моль больше его заторможенной конформации. Эта вариация энергии конформаций может быть представлена энергетической кривой:



Энергетическая кривая конформаций этана

Чем сложнее молекула, тем больше увеличивается число конформаций. Например, при полном вращении 360° вокруг связи $C_2 - C_3$ в бутане появляются шесть конформаций, характеризующихся различными потенциальными энергиями, из которых наиболее выгодной является анти-заторможенная конформация.

Рассмотрим, например, конформации и энергетическую кривую н-бутана:

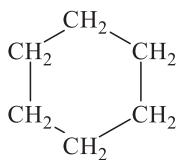


Энергетическая кривая конформаций бутана

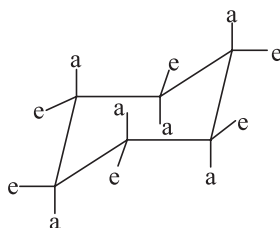
7.2.4. Конформации циклических соединений

Среди множества природных биологически важных циклических соединений представляют интерес стероиды, терпены и другие соединения, которые содержат кольцо циклогексана. Биологическая активность таких соединений тесно связана с их пространственным строением. В связи с этим рассмотрим конформации циклогексана и его производных.

Атомы углерода в циклогексана находятся в состоянии Sp^3 -гибридизации, т.е. имеют тетраэдрическое строение, и молекула циклогексана не может быть плоской, а существует в виде нескольких конформаций, наиболее стабильной из которых является конформация кресло с аксиальными и экваториальными связями:



Строение

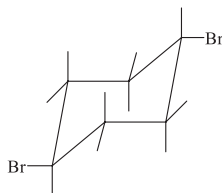
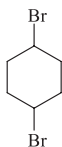


Конформация

Шесть связей С-Н циклогексана направлены параллельно оси *симметрии* – три вверх и три вниз. Эти водороды занимают так называемые аксиальные положения, которые обозначаются буквой «а». Другие шесть связей С-Н расположены под углом $109^\circ 28'$ к оси *симметрии*. Эти положения называются *экваториальными* и обозначаются буквой «е».

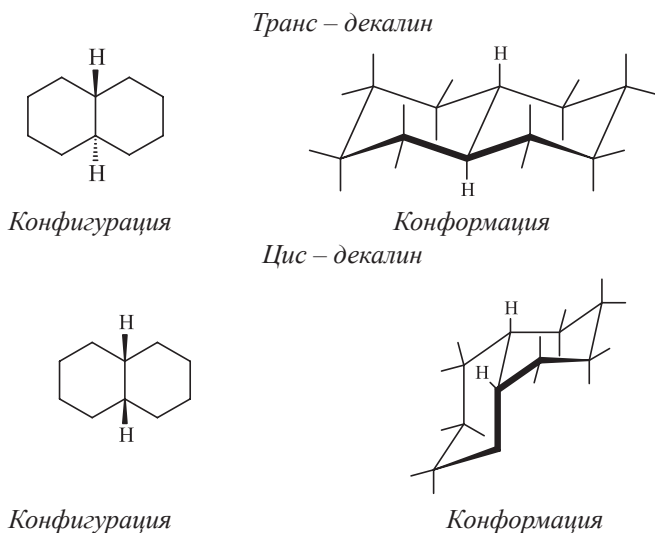
В целом, циклогексан в конформации кресла не содержит ни атомов водорода, ни атомов углерода в заслоненном положении. Следовательно, отсутствие углового и торсионного натяжения объясняет, что конформация кресла является наиболее устойчивой по сравнению с другими конформациями («ванна», «твист», «семитвист»).

В замещенных производных циклогексана заместители могут занимать либо аксиальные, либо экваториальные положения. Заместители, расположенные экваториально, придают производному циклогексана стабильность, а расположенные аксиально дестабилизируют его. С увеличением объемности заместителей и их числа, как правило, их расположение всегда экваториально, например, 1,4-дибромциклогексан:



В структуре многих природных соединений, например, стероидов, имеется конденсированная система, состоящая из двух циклогексановых колец, называемая декалином. *Декалин* – это бициклический насыщенный углеводород, полученный путем полного гидрирования нафталина (см. тему Арены).

В зависимости от конфигурации атомов С-9 и С-10 существует два стереоизомера: *транс-декалин*, в котором атомы водорода С-9 и С-10 ориентированы в разные стороны мнимой плоскости колец, и *цис-декалин*, в котором атомы водорода от этих атомов углерода ориентированы в одну и ту же сторону плоскости:



Транс- и цис-стереоизомерные декалины отличаются термодинамической стабильностью. Транс-декалин имеет более жесткую конформацию и более стабилен, чем подвижный цис-конформационный изомер, поэтому в структуре биологически важных природных веществ, например, стероидов, транс-декалиновая система встречается чаще.

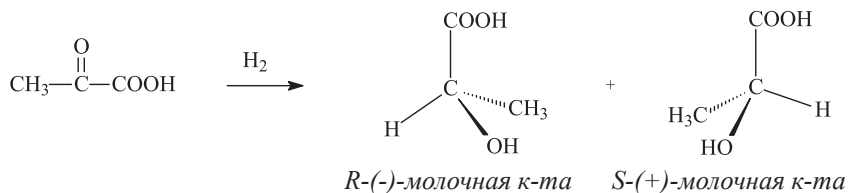
7.2.5. Асимметрический синтез

Большинство биологически активных веществ имеют стереоспецифические характеристики. Стереоспецифичность является фундаментальным свойством сложных структур, которые составляют основу живой материи и химических процессов, которые в ней происходят. Кроме того, возникновение и развитие высокоорганизованных живых существ

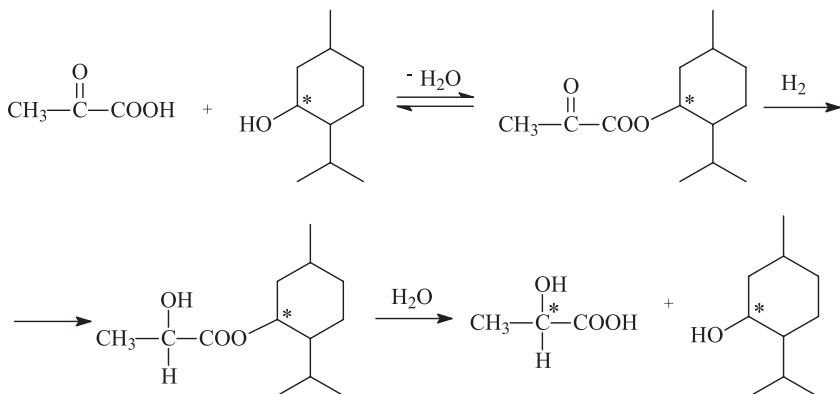
связано с появлением стереоизомеров органических соединений. В природе хиральные молекулы находятся в форме энантиомеров, таких как правовращающий камфор, или в форме рацемических смесей, таких как ферментативная молочная кислота.

Разделение оптически активных изомеров рацемической смеси представляет собой сложную операцию, в отличие от рацемизации оптического антипода, которая легко достигается, иногда путем нагревания.

Обычно, органический синтез приводит к образованию рацемической смеси. Например, гидрирование пировиноградной кислоты приводит к рацемической молочной кислоте.



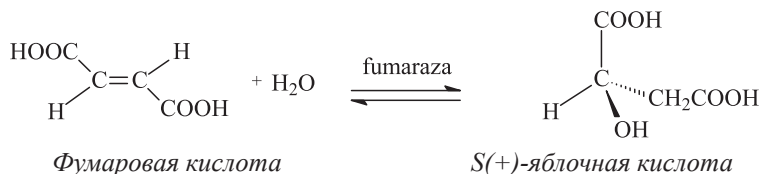
Асимметрический синтез состоит в ориентации реакции в сторону преимущественного или исключительного получения энантиомера. Это может быть достигнуто с использованием хирального реагента, хирального катализатора или хирального растворителя. Например, (-) молочная кислота может быть получена путем гидролиза сложного эфира левовращающего энантиомера спирта, например, (-) ментола.



Эти методы называются частично асимметрическими, поскольку в них используются оптически активные промежуточные реагенты.

Ферменты, которые катализируют большинство биохимических реакций, являются хиральными. Они обладают высокой степенью селек-

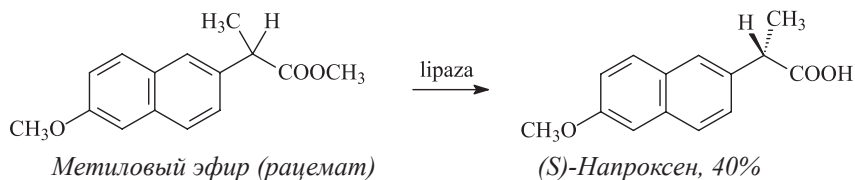
тивности, что приводит к образованию энантиомера, когда субстрат является хиральным. Например, фумараза катализирует гидратацию fumarовой кислоты до яблочной кислоты в яблоках или других фруктах, с образованием только энантиомера S:



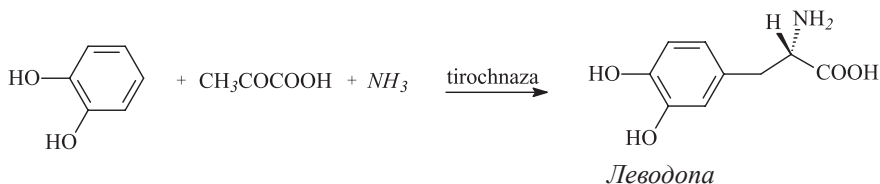
В результате абсолютного асимметрического синтеза получают оптически активные соединения без промежуточного использования оптически активных реагентов.

Стереоспецифичность ферментативных реакций используется для получения чистых стереоизомеров химических соединений (лекарств, пищевых добавок и т. д.). Ферментативные реакции используются на отдельных стадиях полного химического синтеза, главным образом для разделения рацемата.

На последнем этапе синтеза нестероидного противовоспалительного препарата напроксена ферментативный гидролиз его рацемического метилового эфира проводят с использованием дрожжевой грибковой липазы. В этом случае S-изомер гидролизуется, а R-форма остается негидролизованной:

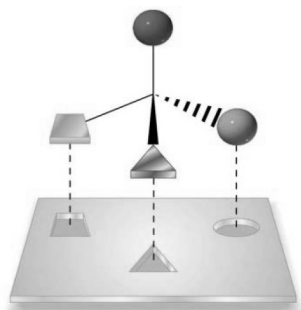


Антипаркинсоническое средство леводопа [[(S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил) пропановая кислота]] может быть получено из пирокатехина, пировиноградной кислоты и аммиака с использованием β-тирозинызы из энтеробактерии *Erwinia herbicola*:

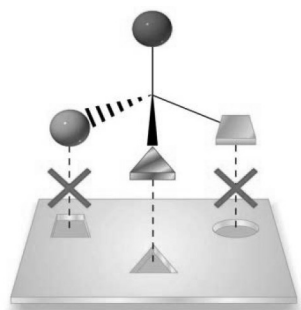


Фармакологическое действие лекарства осуществляется чаще всего в результате взаимодействия лекарственного вещества с *клеточным рецептором*. Термином «клеточный рецептор» обозначают чувствительные элементы клетки, взаимодействие с которыми определенного вещества вызывает физико-химические и ферментативные процессы, приводящие в итоге к специфическому фармакологическому результату. В отличие от ферментов рецепторы не метаболизируют взаимодействующее с ним соединение, а, наоборот, сами подвергаются обратимым химическим изменениям, вызывающим последующую цепь процессов, определяющих конечный фармакологический эффект. Вещества, взаимодействующие с рецепторами, делятся на две группы: агонисты возбуждают клеточный рецептор, антагонисты – блокируют. Из двух энантимеров физиологически активного соединения эутомером (от греч. *eu* – хороший) называют энантиомер с более высоким сродством или активностью; дистомером (от греч. *dis* – плохой) – энантиомер с низкой активностью или сродством. Отношение активности эутомера к активности дистомера называется эудизмическим коэффициентом.

Для объяснения стереоспецифичности действия лекарственных веществ используется тот же самый подход, что и в случае ферментов – принцип трехточечного взаимодействия. Энантиомерные формы лекарств связываются с активными центрами клеточных рецепторов либо тремя, либо двумя лигандами.

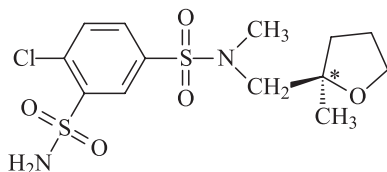


*Фермент и субстрат
скоординированы тремя точками*



*Трехточечное взаимодействие
не осуществляется*

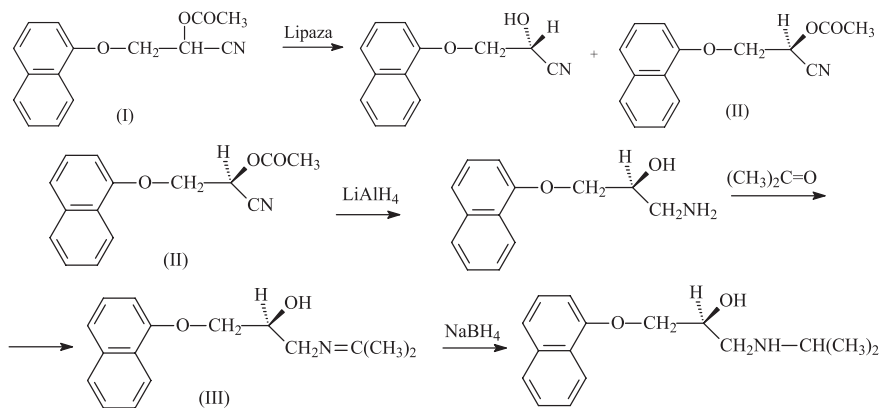
В качестве одного из примеров, иллюстрирующих разную фармакологическую активность энантиомеров, можно привести диуретик *меф-русид* (байкарон), молекула которого имеет один асимметрический атом углерода. Из двух энантиомеров этого соединения R-форма более чем в два раза активнее своего антипода.



(R)(-)-Мефрусид

Взаимодействие стереоизомеров с рецепторами очевидно в случае *адреналина*. Только один из двух адреналиновых энантиомеров имеет ориентацию групп в пространстве, когда они могут контактировать с поверхностью рецептора в трех положениях. В этом случае достигается максимальное фармакологическое действие, характерное для R (-) адреналина. В S (+) стереоизомере адреналина гидроксил спирта ориентирован в другом направлении к поверхности рецептора, и молекула связывается с рецептором только в двух положениях. Это объясняет тот факт, что природный стереоизомер R (-) адреналин обладает в 10 раз большей фармакологической активностью по сравнению с синтетическим препаратом S (+) адреналин.

S-Энантиомер β -адреноблокатора *пропранолола*, лекарственного средства, применяемого при сердечной недостаточности, значительно более эффективен, чем R-форма. Гораздо большая эффективность одного из энантиомеров заставила разработать ряд методов синтеза чистой S-формы пропранолола:

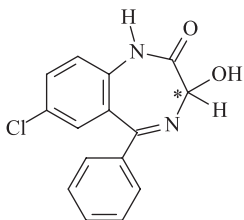


S-Пропранолол

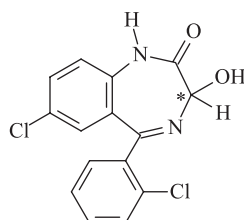
Как это показано на схеме, на одной из стадий рацемический ацетоксинитрил (I) подвергается ферментативному гидролизу, при этом бактериальная липаза расщепляет только S-форму. На последующих стади-

ях восстанавливают S-форму ацетоксинитрила (II) в соответствующий аминспирт, из которого получают имин (III). На последнем этапе имин восстанавливают борогидридом натрия в (S)-пропранолол.

Пример обратного свойства: известные транквилизаторы *оксазепам* и *лоразепам* конфигурационно неустойчивы, в водных растворах подвергаются быстрой рацемизации, поэтому в данном случае о стереоспецифичности действия говорить не приходится:

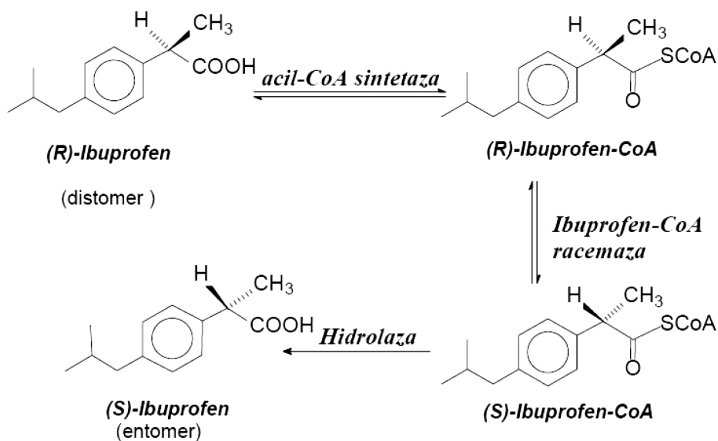


Оксазепам



Лоразепам

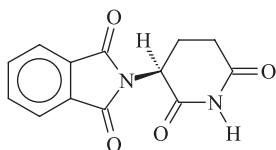
Многие нестероидные противовоспалительные средства представляют собой производные 2-фенилпропановой кислоты (один из распространенных препаратов этой группы ибупрофен). α -Атом углерода у этих соединений является асимметрическим. В опытах *in vitro* S-изомеры проявляют себя как сильные ингибиторы синтеза простагландинов, что и обуславливает их противовоспалительную активность. R-Формы такого рода активностью не обладают. В опытах *in vivo* ситуация резко меняется, R-изомеры также проявляют противовоспалительную активность. Объясняется это тем, что во многих животных организмах, в том числе и в человеческом, происходит обращение конфигурации асимметрического атома углерода R-формы — дистомер превращается в эутомер по схеме:



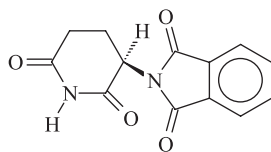
Ацетилкофермент-А синтаза превращает (R) -ибупрофен в соответствующий тиоэфир кофермент-А. Рацемизация и гидролиз сопровождаются образованием (S) -ибупрофена.

Пренебрежение изучением фармакологической активности стереоизомеров может привести к трагическим последствиям. Примером этого может служить история с производившимся в Западной Германии транквилизатором *талидомидом*. Талидомид трагически иллюстрирует использование рацемической смеси вместо энантиомера с желаемой активностью. Синтезированный в 1854 году (Штольбергом), он был использован в 1959-1962 годах для успокоительного и снотворного эффекта в борьбе с расстройствами на ранней стадии беременности.

Препарат, помимо основного снотворного действия, оказывал сильное тератогенное и эмбриотоксическое действие: вызывал ненормальное развитие плода у беременных женщин, у новорожденных оказывались недоразвитыми конечности. При более детальном исследовании выяснилось, что из двух энантиомеров талидомида побочным действием обладал только S-изомер. Установлено, что в процессе метаболизма (S)-талидомид превращается в соответствующие фталоильные производные глутамина и глутаминовой кислоты, которые, собственно, и проявляют тератогенное и эмбриотоксическое действие, тогда как аналогичные метаболиты (R)-талидомида такого рода действием не обладали.

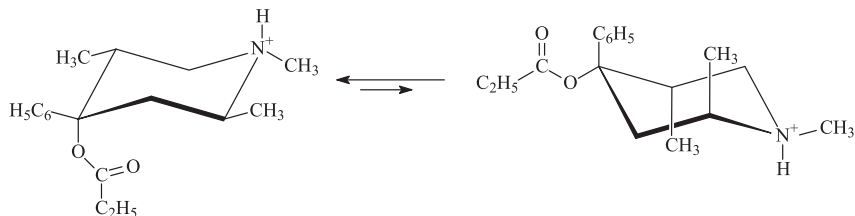


(S)-талидомид



(R)-талидомид

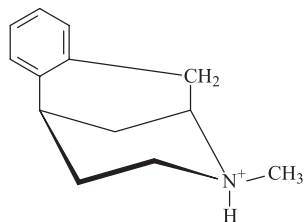
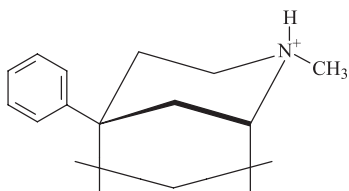
Как пример исследования влияния конформации на фармакологическую активность можно привести анальгетическое наркотическое средство *промедол*, в котором фенильный радикал может занимать как аксиальное, так и экваториальное положение.



Конформеры промедола

N-Метильная группа промедола в любой конформации, вследствие параллельно протекающих у атома азота протонного обмена и пирамидальной инверсии, занимает более выгодное экваториальное положение.

Для исследования влияния положения этой группы на фармакологическую активность синтезированы конформационно жесткие модельные соединения с фиксированным положением арильного радикала. Оказалось, что оба соединения имели практически одинаковую анальгетическую активность ED_{50} 18,4 мг/кг — для вещества с экваториальным фенильным радикалом и 18,7 мг/кг — для соединения с аксиальным радикалом.



Приведенные выше примеры демонстрируют, что связь между биологической активностью и пространственной структурой органических молекул является сложной и многосторонней. Представленный материал является лишь скромной попыткой показать суть проблемы, выделить наиболее важные ее аспекты.

8. КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Реакционная способность органических соединений зависит не только от электронного строения атома углерода и типа его химических связей, но и от наличия функциональных групп. Наиболее характерные функциональные группы для природных биологически активных соединений следующие: -ОН, -SH, NH₂, -СОН, -СООН и др. Характерные и общие свойства этих групп – проявление кислотно-основных свойств, которые тесно связаны со строением и реакционной способностью соединения.

Понятия кислота и основание, а также кислотно-основных реакций с точки зрения органической химии очень полезны для представления механизмов реакции, процессов разрыва и образования связей в ходе химических реакций, понимания взаимосвязей между структурой и реакционной способностью соединений, роли растворителя в органических реакциях и проведения исследований химической кинетики.

Для оценки кислотности и основности органических соединений наибольшее значение имеют две теории – протонная теория Бренстеда и электронная теория Льюиса.

Согласно теории Бренстеда, кислота – это донор протона, т.е. соединение, способное отщеплять протон; основание – акцептор протона, т.е. соединение, способное присоединять протон.

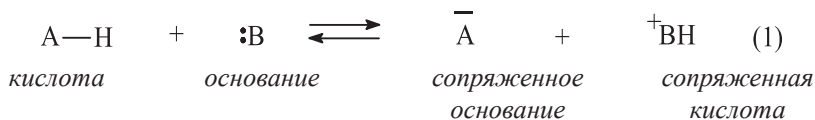
8.1. Кислотные свойства органических соединений

По Бренстеду все органические кислоты классифицируются в зависимости от элемента, связанного с атомом водорода, обуславливающим кислотные свойства.

Различают четыре основных типа органических кислот:

- 1) О-Н кислоты (спирты, фенолы, карбоновые кислоты);
- 2) S-Н кислоты (тиолы или тиоспирты);
- 3) N-Н кислоты (амины, амиды, имины);
- 4) С-Н кислоты (углеводороды и их производные).

Кислотность этих типов органических кислот проявляется только в присутствии оснований, поскольку она очень мала. Реакция между кислотой и основанием может быть представлена в общем виде:



4) Эффект сольватации анионов и др.

Рассмотрим влияние этих факторов на конкретных примерах.

1. Установлено, что чем более электроотрицательным является атом кислотного центра, тем он более способен нести отрицательный заряд и тем стабильнее образующийся анион, следовательно в такой последовательности увеличивается кислотность: $\text{CH} < \text{NH} < \text{OH} < \text{SH}$. Хотя электроотрицательность атома O больше S, преобладающим является размер атома серы (поляризуемость), и отрицательный заряд делокализован в большем объеме, поэтому кислотность тиолов больше, чем у спиртов.

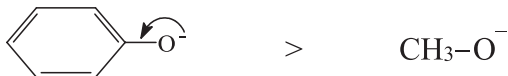
Например: в ряду аминов, спиртов и алифатических тиолов кислотность повышается в следующем ряду:



Влияние электроотрицательности на подвижность водорода также зависит от типа гибридизации атома, с которым связан водород, поскольку тип гибридизации влияет на электроотрицательность атома. Таким образом, полярность связей и подвижность водорода от алканов к алкинам возрастает следующим образом:



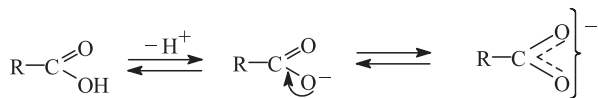
2. Влияние степени делокализации отрицательного заряда аниона можно проследить при сопоставлении кислотности OH кислот: спиртов, фенолов и карбоновых кислот. Фенолы значительно сильнее как кислоты, чем спирты из-за большей стабильности феноксид-иона по сравнению с алкоксид-ионом, вследствие делокализации заряда по ароматической системе (наличие сопряжения).



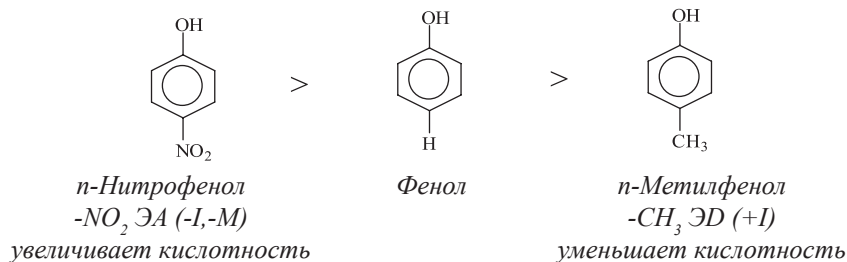
Феноксид-ион, стабилизирован

Метоксид-ион, дестабилизирован

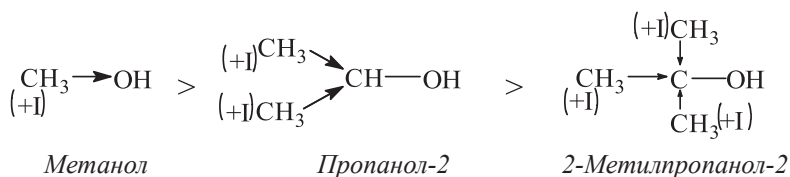
Аналогичным образом можно объяснить и более высокую кислотность карбоновых кислот по сравнению с фенолами. В карбоновых кислотах имеет место значительная стабилизация карбоксилат-аниона вследствие делокализации отрицательного заряда аниона между двумя атомами кислорода:



3. На кислотность органических соединений значительное влияние оказывают электронные эффекты заместителей. Электроноакцепторные (ЭА) заместители стабилизируют анионы и повышают кислотность, а электронодонорные (ЭД) — наоборот, снижают ее, например:



В ряду алифатических спиртов кислотность уменьшается от первичных к третичным:



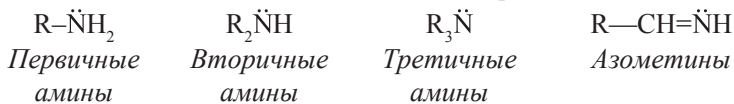
В этом случае алкильные радикалы за счет +I-эффекта дестабилизируют анионы, снижая кислотность вторичных и третичных спиртов.

8.2. Основность органических соединений

Органические соединения, содержащие гетероатомы азота, кислорода, серы, несущие неподеленные пары электронов, могут присоединять протон и тем самым проявлять основные свойства.

В зависимости от природы атома центра основности различают несколько групп органических оснований:

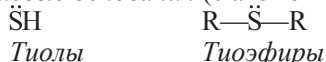
1) Аммониевые основания (с атомом $\ddot{\text{N}}$ в центре)



2) Оксониевые основания (с атомом $\ddot{\text{O}}$ в центре)



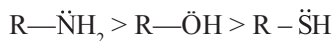
3) Сульфониевые основания (с атомом $\ddot{\text{S}}$ в центре)



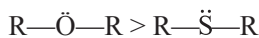
4) π -основания (содержащие двойную связь), алкены арены и др.

Основность определяется доступностью неподеленной электронной пары для связывания протона и зависит от тех же факторов, что и кислотность, т.е. от электроотрицательности и поляризуемости (размера) атома центра основности, степени делокализации электронов в молекуле, влияния заместителей и др.

Однако действие этих факторов противоположно тому влиянию, которое они оказывают на кислотность. Рассмотрим на конкретных примерах влияние этих факторов. Азот менее электроотрицательнее по сравнению с кислородом и легче отдает свою электронную пару для связывания протона, поэтому амины более сильные, чем спирты и тиолы:

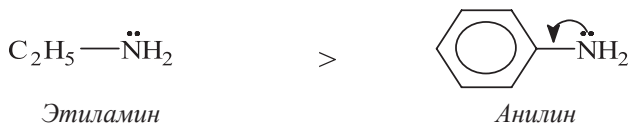


Размер атома серы больше, электронная плотность рассредоточена в большем объеме и плотность заряда меньше, чем у кислорода, способность присоединять протон меньше и основность ниже:



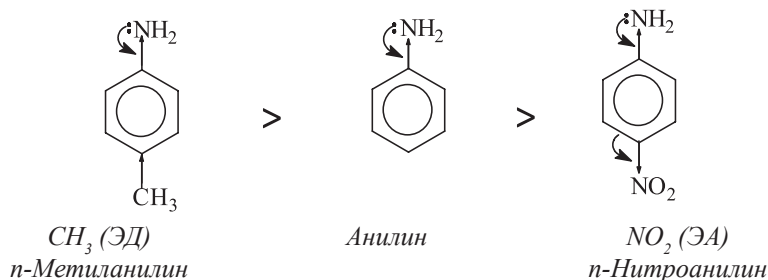
Эфиры Тиоэфиры

Ароматические амины более слабые основания, чем алифатические амины

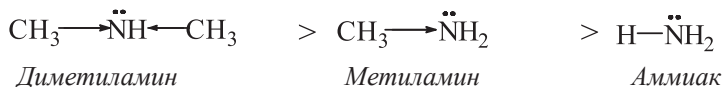


В анилине из-за p-π сопряжения электронная плотность на азоте уменьшается и основность снижается.

На основность органических соединений существенно влияют электронные эффекты заместителей: ЭД-заместители увеличивают электронную плотность на атоме азота и следовательно, повышают основность: ЭА-заместители, наоборот, уменьшают основность, например:



Алифатические амины являются более сильными основаниями, чем аммиак, а вторичные амины – более сильные, чем первичные амины:



CH_3 -группа своим +I-эффектом увеличивает электронную плотность на атоме азота, повышая способность азота присоединять протон, т.е. повышает основность.

8.3. Кислоты и основания Льюиса

Согласно теории Льюиса, кислотно-основные свойства соединений определяются их способностью принимать или отдавать пару электронов с образованием новой связи.

Кислоты Льюиса – акцепторы пары электронов; *основания Льюиса* – доноры пары электронов.

Основания Брэнстеда и основания Льюиса являются донорами пары электронов – либо неподеленной, либо находящейся на р-орбитали, т.е. понятия тождественны в той и другой теории. Кислотность по Льюису имеет новый и более широкий смысл. Кислотой считается любая частица с вакантной орбиталью, которая способна дополнить свою электронную оболочку парой электронов. По Брэнстеду кислота – это донор протона, а по Льюису – сам протон H^+ является кислотой, так как имеет вакантную орбиталь.

Кислотами Льюиса являются галогениды элементов второй и третьей групп периодической системы (BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2 и др.).

Примеры оснований Льюиса: R^- (карбанионы), H_2O , ROH , HO^- , RO^- , RNH_2 , R_2NH , R_3N , NH_3 и другие нуклеофилы гетеролитических реакций, простые эфиры, кетоны, алкены, арены и т. д.

Исходя из концепции кислотности и основности, электрофильные реагенты проявляют кислотные свойства, а нуклеофильные ведут себя как основания. Следует отметить, что основность и нуклеофильность не являются идентичными понятиями, поскольку первое представляет сродство к протону, тогда как нуклеофильность имеет более широкое значение и характеризует сродство к электроположительному углероду. Есть случаи, когда сильный нуклеофил может быть слабым и наоборот.

9. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

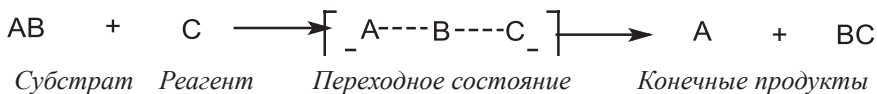
Химические реакции – это процессы, сопровождающиеся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ. Способность веществ вступать в химическую реакцию и реагировать с большей или меньшей скоростью называется химической реактивностью.

Реакционная способность, направление химических реакций и механизм зависят от электронного строения атома углерода и их связей.

Органические реакции – это процессы, в которых происходит превращение исходных веществ в новые вещества, которые имеют меньше свободной энергии и, следовательно, более стабильны.

Исходное органическое вещество, которое подвергается превращению в результате реакции, называется *субстратом*, а соединение (частица), действующее на него, называется *реагентом*.

Обычно органическая реакция может быть представлена как процесс превращения исходного вещества (субстрата) в конечные продукты реакции:



Большинство органических реакций происходят в несколько последовательных (элементарных) этапов. Подробное описание всех этих этапов называется *механизмом реакции*.

Установление механизма органических реакций является задачей органической физической химии. Эта задача чрезвычайно сложна даже для относительно простых реакций. Для достижения этого на современном уровне знаний необходимо иметь полное представление о промежуточных стадиях и промежуточных звеньях (интермедиатов), о характере взаимодействия частиц реагента, характере разрыва и образования связей, изменении энергии химической системы на всем протяжении ее перехода из исходного состояния в конечное состояние. Механизм реакции должен коррелировать со стереохимией и кинетикой процесса.

Общая скорость химической реакции определяется (ограничивается) скоростью самой медленной стадии, а скорость промежуточных стадий – энергией их активации E_a . Эта энергия необходима для эффективного столкновения молекул, что приводит к взаимодействию. Ее также можно определить как энергию, необходимую для того, чтобы система достиг-

ла переходного состояния, так называемого активированного комплекса, превращение которого в продукт реакции уже происходит самопроизвольно. Чем ниже значение энергии активации реакции, тем выше ее скорость.

Катализатор значительно уменьшает величину энергии активации и, таким образом, увеличивает скорость химической реакции. В то же время он не влияет на состояние равновесия между исходным и конечным продуктами, то есть, на изменение свободной энергии процесса. Для реакций *in vivo* особенно важен ферментативный катализ, который осуществляется с помощью ферментов – специфических биокатализаторов белковой природы. В принципе, все реакции обратимы, но в действительности, многие из них можно считать практически необратимыми. Некоторые органические реакции могут привести к образованию не одного, а ряда изомерных соединений, скорость образования которых, как правило, не одинакова. Следовательно, если реакция протекает в сравнительно мягких условиях, преимущественно получается изомер, скорость образования которого мала, т.е. имеет место кинетически контролируемая реакция.

В более жестких условиях (высокая температура, достаточное время процесса) в сортах конечного продукта образуется изомер, который отличается от других более высокой термодинамической стабильностью, то есть, осуществляется термодинамически контролируемая реакция.

В более жестких условиях (высокая температура, достаточное время процесса) в качестве конечного продукта образуется изомер, который отличается от других более высокой термодинамической стабильностью, то есть осуществляется термодинамически контролируемая реакция.

Знание теоретической основы реакций полезно для обобщения экспериментальных данных, помогает нам увидеть сходство и различие между различными химическими и биохимическими реакциями, и, наконец, помогает управлять определенными процессами.

9.1. Классификация реагентов и химических реакций

Существует несколько критериев классификации органических химических реакций.

По характеру модификации связей в субстрате и реагенте все химические реакции можно классифицировать по гомолитическим и гетеролитическим реакциям (полярные или ионные):

а) В гомолитических реакциях образуются свободные радикалы, поскольку ковалентная связь симметрично расщепляется:



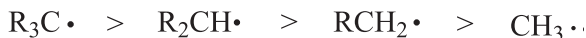
Свободные радикалы R представляют собой атом или группу атомов с несвязанным (свободным) электроном, например, $-\text{CH}_3$ -метил, $-\text{C}_2\text{H}_5$ -этил, $-\text{Cl}$, хлор и так далее.

Реакции с участием свободных радикалов называются радикальными реакциями и протекают под действием высокой температуры (термохимические реакции) или под действием электромагнитного излучения, обычно УФ-излучения, богатого энергией (фотохимические реакции).

С учетом типа реакции, различаются следующие:

- реакции свободнорадикального присоединения – A_R ;
- реакции свободнорадикального замещения – S_R .

Эти реакции могут быть региоселективными, причем основной продукт реакции определяется образованием столь же стабильного радикала, как промежуточное соединение. Порядок уменьшения стабильности свободных алкильных радикалов следующий:



Если в соединении присутствуют первичные, вторичные и третичные атомы углерода, предпочтительно разрывается связь C-H с третичным атомом углерода, поскольку она требует меньше энергии, и образующийся таким образом радикал является наиболее стабильным. Радикалы, которые могут быть стабилизированы путем сопряжения (конъюгации) (аллил, бензил и др.), образуются легче, и они определяют протекание реакции или образование основного продукта.

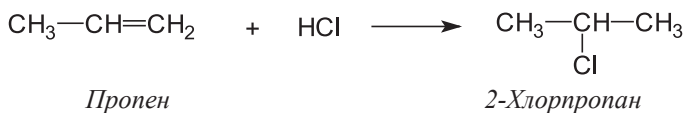
Реакции, которые происходят по радикальному механизму, имеют биологическое и медицинское значение, поскольку биохимические превращения являются радикальными реакциями, а свободные радикалы являются нормальными продуктами этих реакций. Они обладают высокой реакционной способностью и поэтому могут быть вредными для живых организмов, среди них реакции перекисного окисления липидов, которые приводят к разрушению клеточных мембран. Живые организмы обладают способностью уничтожать свободные радикалы, но эта способность ограничена. Свободные радикалы вовлекаются в процессы старения и возникновения хронических заболеваний.

С учетом результата и механизма реакции различаются:

- реакции свободнорадикального присоединения – A_R .
- реакции свободнорадикального замещения – S_R .

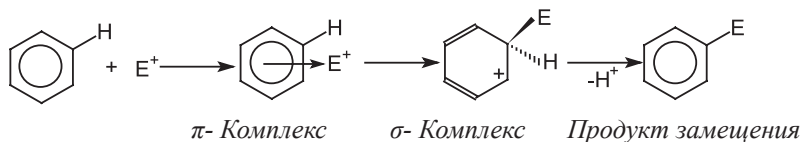
в) При гетеролитическом разрыве ковалентной связи образуются ионы, и реакции с участием ионов называются ионными:

Примерами таких реакций могут быть реакции гидрогалогенирования и гидратации алкенов. Например, при действии хлороводорода на пропен образуется в соответствии с правилом Марковникова 2-хлорпропан:



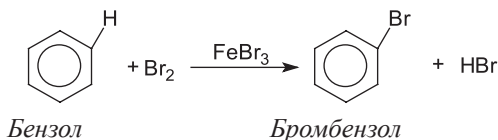
• **Реакции электрофильного замещения (S_E)** характерны для ароматических соединений

В общем виде механизм реакции S_E можно представить схемой:



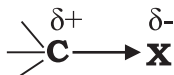
Важнейшими реакциями S_E являются: *галогенирование, нитрование, сульфирование, алкилирование и ацилирование* ароматических соединений.

Для образования электрофильной частицы и активирования реакций применяются катализаторы. Например, бромирование бензола проводится под действием брома в присутствии бромида железа:



• **Реакции нуклеофильного замещения (S_N)** характерны для насыщенных органических соединений, содержащих такие функциональные группы, как Галоген (R – Гал), Гидроксильную (R – OH), Тиольную (R – SH) и аминок- (R–NH₂).

В этих соединениях связь углерод-гетероатом сильно поляризована из-за -I эффекта гетероатома:



Такой атом углерода становится электрофильным, и атака нуклеофилом приводит к гетеролитическому разрыву связи C : X и замещению группировки :X на нуклеофил по схеме:

Малообъемные заместители первого рода в бензольном ядре, например, метильная группа, определяют образование орто- и пара-изомеров в соотношении 3/2, но если заместитель больше, соотношение изменяется в пользу пара-изомера. Если и заместитель в ядре, и реагент являются объемными, пара-изомер является основным продуктом. Таким образом, при бромиде ацетанилида образуется почти исключительно п-бромацетанилид.

Другим примером влияния стерических факторов на реакционную способность является поведение дикарбоновых кислот при нагревании. Фталевая кислота превращается при нагревании в циклический ангидрид, в то время как ее изомеры, изофталевая и терефталевая кислоты не образуют циклические ангидриды из-за того, что две карбоксильные группы находятся слишком далеко друг от друга в пространстве, чтобы взаимодействовать. Также из-за влияния стерического фактора (жесткости π -связи) наблюдается различие в поведении между малеиновой и фумаровой кислотами при нагревании.

Хорошо известно различие реакционной способности альдегидов и кетонов по отношению к нуклеофильным реагентам, которое определяется как электронным, так и стерическим фактором. Алифатические альдегиды являются более реакционноспособными, чем алифатические кетоны, не только из-за электронного фактора, но также и потому, что в кетонах два алкильных остатка затрудняют взаимодействие реагента с карбонильным углеродом. Ациклические кетоны менее чувствительны к действию реагентов, чем циклические, поскольку в последнем случае органический остаток более жесткий, имеет меньшую подвижность и в меньшей степени препятствует воздействию реагента. Например, дитерцбутилкетон менее реакционноспособен, чем другие ациклические кетоны с девятью атомами углерода в молекуле, соответственно, пентан-3 менее реакционноспособен, чем циклопентанон.

Стерический фактор является одним из важных факторов, определяющих тип механизма реакции. Отношения между конфигурацией реагента и продукта (ов) реакции важны для изучения механизмов реакции и для понимания химических реакций. Эти вопросы будут подробно рассмотрены в главе галогенопроизводные (механизмы нуклеофильных реакций замещения и элиминирования).

Далее будут приведены лишь некоторые детали, касающиеся стереохимических аспектов органических реакций.

Химические реакции, протекающие с участием стереохимического центра молекулы, могут привести к появлению одного стереоизомера

или нескольких стереоизомеров. С этой точки зрения мы говорим о стереоспецифичности и стереоселективности реакций.

Реакции, в ходе которых каждый из конфигурационных изомеров исходного вещества приводит к единичному конфигурационному изомеру, являются стереоспецифичными, энантиоспецифичными или диастереоспецифичными, в зависимости от природы изомеров. Если реакция проводится с участием стереохимического центра, это происходит с сохранением конфигурации ($R \rightarrow R$ или $S \rightarrow S$) или с изменением конфигурации ($R \rightarrow S$ или $S \rightarrow R$).

Реакция является стереоселективной, если результате образуется исключительно или преимущественно один из возможных стереоизомеров. В первом случае реакция имеет полную стереоселективность, в другом – частичную стереоселективность. Эти реакции называются асимметричными синтезами. В зависимости от природы стереоизомеров реакция является энантиоселективной. Если реакция приводит к смеси стереоизомеров в равных количествах, она не является ни стереоспецифичной, ни стереоселективной.

10. НАСЫЩЕННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ (АЛКАНЫ И ЦИКЛОАЛКАНЫ)

10.1. Общая характеристика алканов и циклоалканов

Алканами называются ациклические насыщенные углеводороды общей формулы C_nH_{2n+2} .

В соответствии с общей формулой алканы образуют гомологический ряд, в котором гомологи отличаются друг от друга на гомологическую разность CH_2 .

Соединения этого класса рассматриваются как родоначальные структуры для многих классов органических соединений.

Алканы широко распространены в природе. Они являются главными компонентами нефти, природного газа, горючих сланцев, озокерита, содержатся в растениях. Эти углеводороды используются в качестве топлива и сырья для химической промышленности.

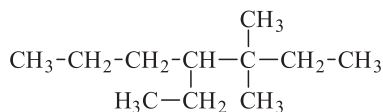
• **Номенклатура.** В настоящее время общепринятой является *систематическая номенклатура* ИЮПАК.

Наряду с систематическими названиями используются также *тривиальные* названия, которые связаны с характерным свойством вещества, способом его получения, природным источником, областью применения и т.д. К несистематическим относятся также торговые названия лекарственных препаратов, средств защиты растений и т.п. Тривиальные названия не передают информации о строении соединения, но удобны своей краткостью. Употребление некоторых укоренившихся тривиальных названий (метан, этан, пропан, бутан, бензол, толуол, анилин и др.) разрешается правилами ИЮПАК.

Для простейших алканов (C_1-C_4) приняты исторически сложившиеся (тривиальные) названия: *метан, этан, пропан, бутан, изобутан*. Начиная с пятого гомолога, названия *нормальных* (неразветвленных) алканов строят в соответствии с числом атомов углерода, используя греческие числительные и суффикс *ан*: пентан (C_5), гексан (C_6), гептан (C_7), октан (C_8), нонан (C_9), декан (C_{10}) и далее.

В названиях *разветвленных алканов* используется *принцип замещения* (заместительная номенклатура ИЮПАК). Это значит, что углеводород с разветвленной цепью рассматривается как продукт замещения атомов водорода в нормальном алкане углеводородными радикалами. При этом

основу названия разветвленного алкана составляет название входящего в его конструкцию нормального алкана с наиболее длинной углеродной цепью. Например, алкан:



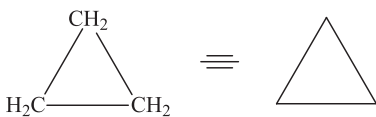
3,3-диметил-4-этилгептан

Для алканов, начиная с бутана, существуют *структурные изомеры* (изомеры строения), различающиеся порядком связывания между атомами углерода. Структурная изомерия является одним из основных положений теории химического строения.

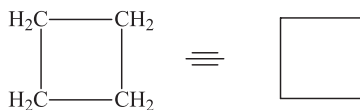
Изомерия углеродного скелета обуславливает многообразие органических соединений, в частности, алканов, и число изомеров быстро растет с увеличением числа атомов углерода в молекуле. Так, известны 5 изомерных гексанов, для октана C_8H_{18} число возможных изомеров составляет 18, для декана $\text{C}_{10}\text{H}_{22}$ — 75, а для эйкозана $\text{C}_{20}\text{H}_{42}$ — более 300 тыс.

Название одновалентных радикалов, происходящих из алканов, *алкилов*, образуется путем замены *ан* углеводорода на *ил*. Например, метан-метил, CH_3 ; пропан — *пропил*, C_3H_7 ; бутан — *бутил*, C_4H_9 ; пентан — *пентил* или *амил*, C_5H_{11} .

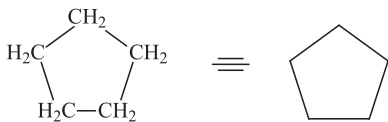
В гомологичной серии циклоалканов первым представителем является циклопропан (C_3H_6), за которым следуют циклобутан (C_4H_8), циклопентан (C_5H_{10}), циклогексан (C_6H_{12}) и т.д. Название циклоалканы образуется путем добавления префикса *цикло* к названию алкана с тем же числом атомов углерода. В настоящее время циклоалканы графически представлены многоугольником (подразумевается, что в каждом углу многоугольника присутствует атом углерода, насыщенный водородом).



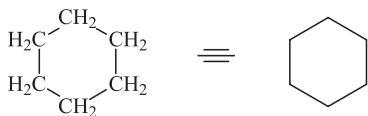
циклопропан



циклобутан



циклопентан



циклогексан

10.2. Способы получения

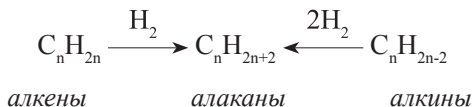
Алканы выделяют из природных источников (природный и попутный газы, нефть, каменный уголь). Используются также синтетические методы.

- **Крекинг нефти (промышленный способ)**

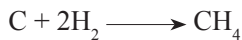


При крекинге алканы получают вместе с непредельными соединениями (алкенами). Этот способ важен тем, что при разрыве молекул высших алканов получается очень ценное сырье для органического синтеза: пропан, бутан, изобутан, изопентан и др.

- **Гидрирование непредельных углеводородов:**



- **Газификация твердого топлива** (при повышенной температуре и давлении, катализатор Ni):



- **Из синтез-газа** ($\text{CO} + \text{H}_2$) получают смесь алканов:



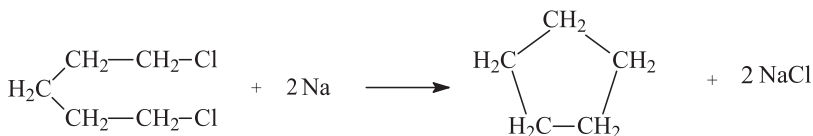
- **Реакция Вюрца.** Синтез более сложных алканов из галогенопроизводных с меньшим числом атомов углерода:



хлорметан

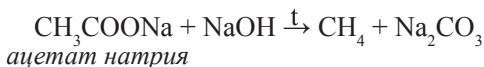
этан

Синтез циклоалканов по этому методу проводят обработкой 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-дигало-генированных соединений металлическим натрием в безводной среде.

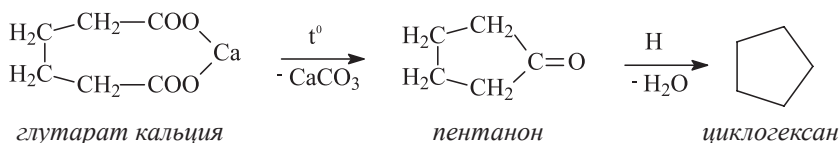


- **Из солей карбоновых кислот:**

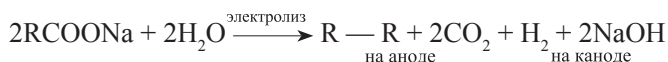
а) сплавление со щелочью (реакция Дюма)



Соли кальция и соли бария дикарбоновых кислот разлагаются при нагревании и образуют циклические кетоны, которые при энергичном восстановлении превращаются в циклоалканы:



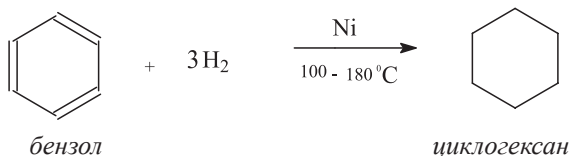
в) электролиз концентрированных водных растворов натриевых солей карбоновых кислот (по *Кольбе*)



- **Разложение карбидов металлов** (метанидов) водой:



- **Каталитическое гидрирование ненасыщенных углеводородов**, в том числе ароматических, приводит к алканам или циклоалканам



10.3. Физические и химические свойства

При обычных условиях первые четыре члена гомологического ряда алканов представляют собой газы без запаха; углеводороды, содержащие 5-15 атомов углерода, – жидкости с характерным бензиновым запахом; высшие алканы – твердые вещества без запаха. Относительная плотность всех алканов меньше единицы. Они практически нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в углеводородах, в их галогенопроизводных, в простых и сложных эфирах. Наличие алкильных заместителей препятствует межмолекулярным ван-дер-ваальсовым взаимодействиям углеводородных цепей, поэтому у разветвленных алканов более низкие относительные плотности и температура кипения, чем у их линейных изомеров.

Алканы относятся к наиболее инертным в химическом отношении веществам. С этим связано и старое название алканов – *парафины*.

Причинами химической устойчивости алканов являются высокая прочность σ -связей C—C и C—H, а также неполярность связей C—C и

очень низкая полярность связей С—Н. Последнее связано с небольшой разницей в электроотрицательности sp^3 -гибризованного атома углерода и атома водорода (по шкале Поллинга 2,5 и 2,1 соответственно).

Несмотря на то что связь С—С менее прочная, чем связь С—Н, последняя разрывается с большей легкостью, так как находится на поверхности молекулы и более доступна для атаки реагентом.

Наиболее характерными для алканов являются реакции радикального замещения, термического разложения и окисления, протекающие в более или менее жестких условиях.

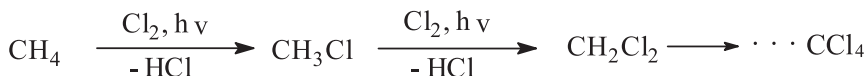
• **Реакции замещения.**

В молекулах алканов связи С—Н пространственно более доступны для атаки частицами реагента, чем менее прочные связи С—С. В определенных условиях происходит разрыв именно С—Н-связей и осуществляется замещение атомов водорода на другие атомы или группы атомов.

Галогенирование алканов – реакция замещения одного или более атомов водорода в молекуле алкана на галоген. Продукты реакции называют *галогеналканами* или *галогенопроизводными алканов*.

Активность галогенов в этой реакции уменьшается в ряду: $F > Cl > Br > I$. Взаимодействие алканов с хлором и бромом идет на свету или при нагревании. В этих условиях фтор реагирует очень бурно (со взрывом), а реакция с йодом проходит только в присутствии окислителя (для удаления HI).

Практическое значение имеет реакция хлорирования метана:

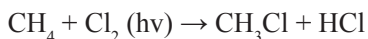


При достаточном количестве хлора реакция продолжается дальше и приводит к образованию смеси продуктов замещения 2-х, 3-х и 4-х атомов водорода:

Хлоропроизводные метана применяются в органическом синтезе, используются как растворители и фреоны, а CCl_4 и в качестве противопожарного средства.

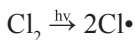
Галогенирование алканов протекает по радикальному цепному механизму, то есть, как цепь последовательных превращений с участием свободно-радикальных частиц.

Механизм радикального замещения (символ S_R) на примере монохлорирования метана:

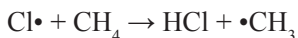


Стадия 1 – *зарождение (инициирование) цепи* – появление в зоне ре-

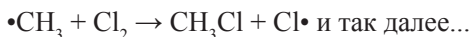
акции свободных радикалов. Под действием световой энергии гомолитически разрушается связь в молекуле Cl:Cl на два атома хлора с неспаренными электронами (свободные радикалы) $\bullet\text{Cl}$:



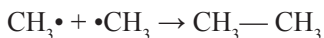
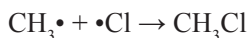
Стадия 2 – *рост (развитие) цепи*. Свободные радикалы, взаимодействуя с молекулами, порождают новые радикалы и развивают цепь превращений:



Примечание: реакция $\text{Cl}\bullet + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{H}\bullet$ не идет, так как энергия атомарного водорода $\text{H}\bullet$ значительно выше, чем метильного радикала $\bullet\text{CH}_3$.



Стадия 3 – *обрыв цепи*. Радикалы, соединяясь друг с другом, образуют молекулы и обрывают цепь превращений:



При радикальном замещении в молекулах алканов более сложного строения, содержащих различные типы атомов углерода (первичные, вторичные, третичные), следует учитывать направление реакции и возможность образования изомерных продуктов.

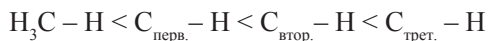
В реакциях хлорирования и бромирования алканов с вторичными или третичными атомами углерода легче всего идет замещение водорода у третичного атома, труднее у вторичного и еще труднее у первичного. Это объясняется большей устойчивостью третичных и вторичных углеводородных радикалов по сравнению с первичными вследствие делокализации неспаренного электрона.



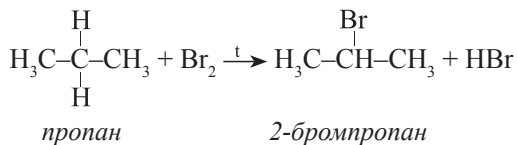
метильный первичный вторичный третичный

Увеличение стабильности свободных радикалов \longrightarrow

Таким образом, в реакциях радикального замещения соблюдается следующий порядок увеличения реакционной способности C–H-связей:

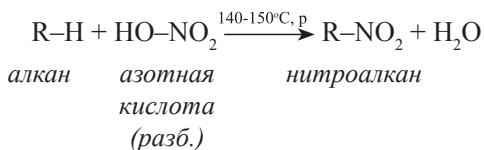


Поэтому, например, при бромировании пропана основным продуктом реакции является 2-бромпропан:

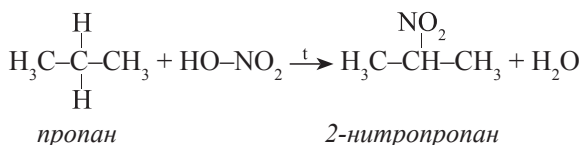


Нитрование алканов (реакция Коновалова). На алканы действует разбавленная азотная кислота при нагревании и давлении. В результате происходит замещение атома водорода на остаток азотной кислоты – нитрогруппу NO_2 . Эту реакцию называют *реакцией нитрования*, а продукты реакции – *нитроалканами* (нитросоединениями).

Схема реакции:



При нитровании алканов также соблюдается порядок реакционной способности C–H-связей, характерный для реакций радикального замещения. Например, в пропане преимущественно замещается водород при вторичном атоме углерода:



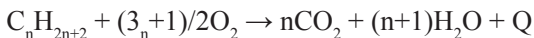
Кроме галогенирования и нитрования, практическое значение имеют реакции сульфохлорирования и сульфоокисления алканов, используемые для получения поверхностно-активных веществ.

Окисление алканов. В органической химии реакции окисления и восстановления рассматриваются как реакции, связанные с потерей и приобретением органическим соединением атомов водорода и кислорода. Эти процессы, естественно, сопровождаются изменением степеней окисления атомов.

Окисление органического вещества – введение в его состав кислорода и (или) отщепление водорода. *Восстановление* – обратный процесс (введение водорода и отщепление кислорода). Учитывая состав алканов ($\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$), можно сделать вывод о их неспособности вступать в реакции восстановления, но возможности участвовать в реакциях окисления.

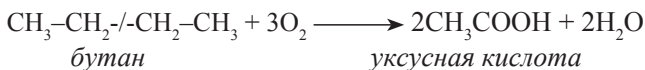
В зависимости от условий реакции алканы могут окисляться с образованием различных соединений.

При обычной температуре алканы не вступают в реакции даже с сильными окислителями ($\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KMnO_4 и т.п.). С другой стороны, при внесении в открытое пламя алканы горят. При этом в избытке кислорода происходит их *полное окисление* до CO_2 , где углерод имеет высшую степень окисления +4, и воды. Горение углеводородов приводит к разрыву всех связей С–С и С–Н и сопровождается выделением большого количества тепла (экзотермическая реакция).



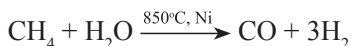
Процесс горения углеводородов широко используется для получения энергии (в двигателях внутреннего сгорания, в тепловых электростанциях и т.п.).

Частичное окисление алканов при относительно невысокой температуре и с применением катализаторов сопровождается разрывом только части связей С–С и С–Н и используется для получения ценных продуктов: карбоновых кислот, кетонов, альдегидов, спиртов. Например, при неполном окислении н-бутана получают уксусную кислоту:



Высшие алканы ($n > 25$) под действием кислорода воздуха в жидкой фазе в присутствии солей марганца превращаются в смесь карбоновых кислот (RCOOH) со средней длиной цепи C_{12} – C_{18} , которые используются для получения моющих средств и поверхностно-активных веществ.

Важное значение имеет реакция взаимодействия метана с водяным паром, в результате которой образуется смесь оксида углерода (II) с водородом – «*синтез-газ*»:



Синтез-газ служит сырьем в производстве синтетического бензина (алканы C_6 – C_{12}), метанола, альдегидов (*оксосинтез*) и других органических веществ. Эта реакция используется также для получения водорода.

Химические свойства циклоалканов в основном сходны со свойствами алканов. Однако для некоторых представителей есть существенные различия, которые обусловлены размерами цикла.

Трех- и четырехчленные циклы (*малые циклы*), являясь насыщенными, тем не менее, резко отличаются от всех остальных предельных углеводородов.

Неустойчивость малых циклов определяет их стремление к раскрытию под действием реагентов. Поэтому циклопропан, циклобутан и их

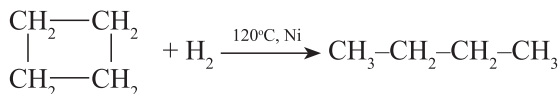
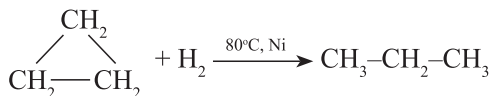
производные вступают в *реакции присоединения*, проявляя характер ненасыщенных соединений. Легкость реакций присоединения уменьшается с уменьшением напряженности цикла в ряду:



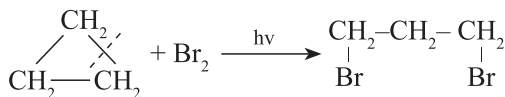
Циклы, содержащие 5 и более атомов углерода, существуют в неплоских формах, лишенных углового напряжения (*ненапряженные* или *нормальные циклы*). Типичным их представителем является наиболее устойчивый 6-членный цикл (циклогексан и его производные). Для ненапряженных циклов характерны реакции замещения, в которых сохраняется циклическая структура.

- *Реакции малых циклов (C₃, C₄)*

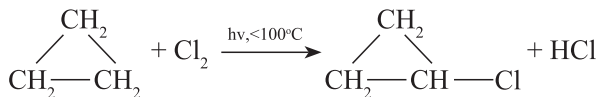
- Гидрирование (присоединение водорода):



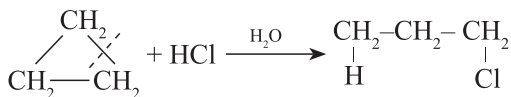
- Галогенирование (присоединение галогенов):



Хлорирование циклопропана на свету ($h\nu$) при температуре выше 100°C также сопровождается разрывом цикла, но в более мягких условиях при температуре ниже 100°C протекает реакция радикального *замещения* с сохранением цикла:



- Гидрогалогенирование (присоединение галогеноводородов):



Циклопропан и его гомологи присоединяют хлоро- и бромоводород в водном растворе (газообразные галогеноводороды с циклопропаном не реагируют). Эта реакция характерна только для 3-членных циклов.

10.4. Представители и применение алканов

Предельные углеводороды находят широкое применение в самых разнообразных сферах жизни и деятельности человека.

- Метан в составе природного газа применяется для промышленных синтезов многих продуктов: ацетилена, водорода, хлороформа и других хлорметанов, нитрометана, синильной кислоты, синтез-газа.
- Газообразные алканы (метан и пропан-бутановая смесь) используются в качестве высококалорийного топлива.
- Жидкие углеводороды составляют значительную долю в моторном и ракетном топливе и используются в качестве растворителей.
- Вазелиновое масло (смесь жидких углеводородов с числом атомов углерода до 15) – прозрачная жидкость без запаха и вкуса, используется в медицине, парфюмерии и косметике.
- Вазелин (смесь жидких и твердых предельных углеводородов с числом углеродных атомов до 25) применяется для приготовления мазей, используемых в медицине.
- Парафин (смесь твердых алканов $C_{19}-C_{35}$) – белая твердая масса без запаха и вкуса (т.пл. 50-70 °С) применяется для изготовления свечей, пропитки спичек и упаковочной бумаги, для тепловых процедур в медицине. Служит сырьём при получении органических кислот и спиртов, моющих средств и поверхностно-активных веществ.
- Нормальные предельные углеводороды средней молекулярной массы используются как питательный субстрат в микробиологическом синтезе белка из нефти.
- Большое значение имеют галогенопроизводные алканы, которые используются как растворители, хладагенты и сырье для дальнейших синтезов.

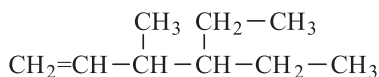
В современной нефтехимической промышленности предельные углеводороды являются базой для получения разнообразных органических соединений, важным сырьем в процессах получения полупродуктов для производства пластмасс, каучуков, синтетических волокон, моющих средств и многих других веществ.

11. АЛКЕНЫ

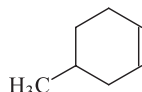
Алкены представляют собой ациклические углеводороды, которые содержат двойную связь C=C, имеют общую формулу C_nH_{2n}, как и циклоалканы, их структурные изомеры.

Номенклатура алкенов основывается на правилах систематической номенклатуры ИЮПАК. Для алкенов характерна изомерия положения двойной связи, структурная изомерия, а также π – диастереомерия.

Заместители, как и в алканах, получают наименьшее возможное число в цепочке и перечислены в алфавитном порядке (независимо от префиксов ди-, три- и т. д.).



3-метил-4-этил-гексен-1



4-метилциклогексен

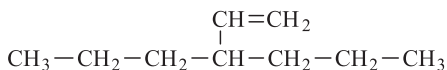
Главная цепь выбирается таким образом, чтобы она обязательно включала в себя двойную связь (при этом она может быть не самой длинной).

Нумерацию углеродных атомов начинают с ближнего к двойной связи конца цепи. Цифра, обозначающая положение двойной связи, ставится обычно после суффикса –ен.

Например:



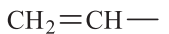
бутен-1



3-пропилгексен-1

Для простейших алкенов применяются также исторически сложившиеся названия: этилен (этен), пропилен (пропен), бутилен (бутен-1), изобутилен (2-метилпропен) и т.п.

В номенклатуре различных классов органических соединений наиболее часто используются следующие одновалентные радикалы алкенов:



винил(этенил)



аллил(3-пропенил)



пропенил

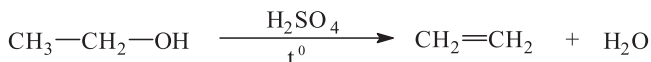
Например: винилхлорид CH₂=CH-Cl, дивинил CH₂=CH-CH=CH₂, винилацетат CH₂=CH-OCOCH₃, аллиловый спирт CH₂=CH-CH₂-OH, аллилбромид CH₂=CH-CH₂-Br.

11.1. Способы получения алкенов

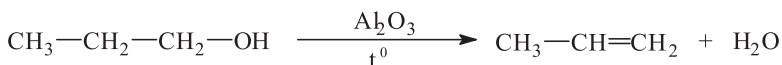
Большинство методов синтеза основано на элиминировании атомов или атомных групп от молекул алканов, галогеналканов или спиртов.

• Дегидратация спиртов

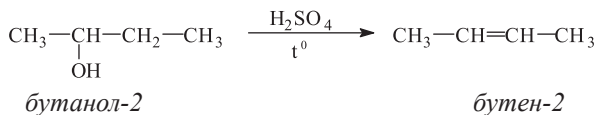
При нагревании с сильными минеральными кислотами спирты отщепляют молекулы воды и образуют соответствующие алкены:



В промышленности дегидратацию осуществляют пропуская пар спирта над катализатором (Al_2O_3).

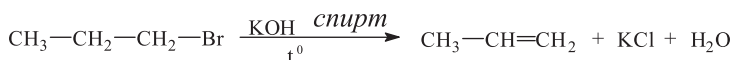


Легче отщепляют воду третичные и вторичные спирты, при этом вместе с гидроксильной группой уходит водород от менее гидрогенизированного соседнего атома углерода. Эта закономерность установлена в 1875 году русским химиком-органиком А.М. Зайцевым и получила название правила Зайцева:



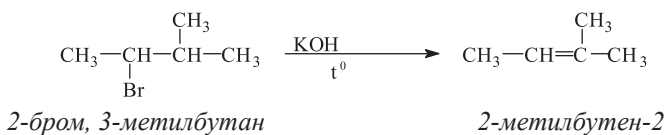
• Дегидрогалогенирование моногалогеналканов

При нагревании моногалогеналканов со спиртовым раствором гидроксида калия отщепляется галогеноводород и образуются алкены:



Механизм этой реакции – бимолекулярное отщепление, которое будет рассмотрено в разделе галогенопроизводные.

Порядок отщепления галогеноводорода от вторичных и третичных галогеналканов определяется правилом Зайцева, как и в случае спиртов, т.е. вместе с галогеном уходит атом водорода от менее гидрогенизированного атома углерода:



11.2. Химические свойства

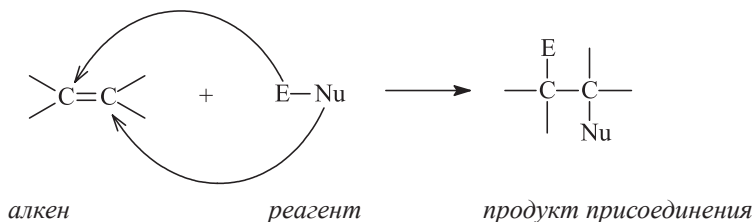
Основными типами химических реакций, в которых участвуют алкены, являются следующие: реакции электрофильного присоединения, реакции окисления, реакции полимеризации.

11.2.1. Реакции электрофильного присоединения

Для ненасыщенных соединений характерны реакции присоединения, протекающие по электрофильному механизму (A_E – реакции). Они включают разрыв π -связи в алкене и σ -связи в реагенте, а также присоединение двух новых групп с образованием насыщенного соединения.

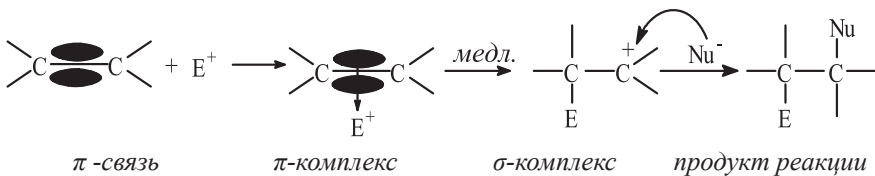
Двойная связь $C=C$ с энергией 145 ккал/моль состоит из σ -связи 83 ккал/моль и π -связи 62 ккал/моль. По этой причине и из-за более легкой доступности электрофильного реагента к π (нуклеофильным) электронам в реакциях присоединения к алкенам π -связи участвуют в первой фазе. В результате присоединения происходит гибридизация атомов углерода из sp^2 в sp^3 .

Общую схему реакций AE можно представить следующей схемой:



Общий механизм электрофильных реакций присоединения (A_E -реакции) включает три этапа:

- Электрофильная атака с образованием π комплекса;
- Преобразование π -комплекса в σ -комплекс;
- Стабилизация σ -комплекса путем присоединения нуклеофила.



Такие реагенты как галогены (Cl_2 , Br_2 , I_2), галогенокислоты (HCl , HBr , HI), хлорноватистая и гипобромная кислоты, серная кислота, вода и водород присоединяются по двойной связи с образованием насыщенных соединений.

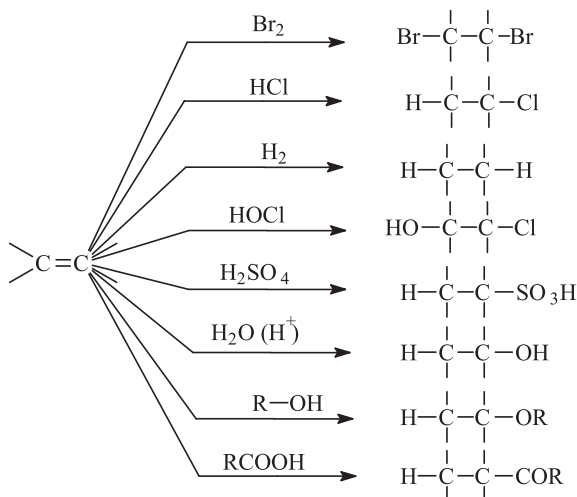


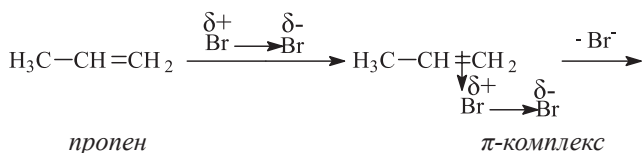
Схема присоединения по двойной связи с образованием насыщенных соединений.

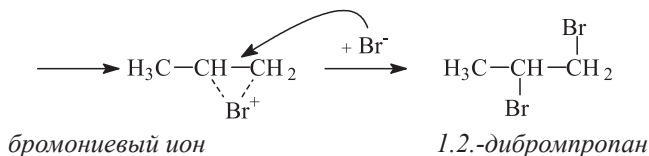
• **Реакция галогенирования.** Алкены легко присоединяют галогены по двойной связи, в результате чего образуются вицинальные дигалогенопроизводные.



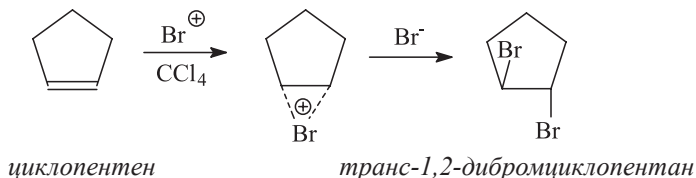
В неполярных растворителях при комнатной температуре и в отсутствие света реакция протекает по механизму электрофильного сложения (A_E), причем электрофил образуется в результате поляризации молекулы галогена путем его взаимодействия с π -электронами алкена (π -комплекс) с последующим образованием карбокатиона (σ -комплекс). Стабилизация образующегося карбокатиона происходит путем электрофильной атаки на нуклеофильные частицы (доноры электронов) из реакционной среды и получения конечного продукта.

Механизм этой реакции включает электрофильную атаку молекулы галогена на π -электроны двойной связи:





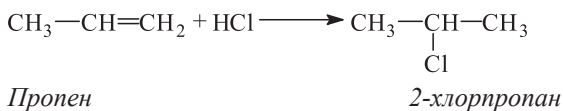
Бромниевый катион приводит к образованию только транс-продукта присоединения. Следовательно, реакция стереоселективна, т.е. пространственно избирательна, например, бромирование циклопентена:



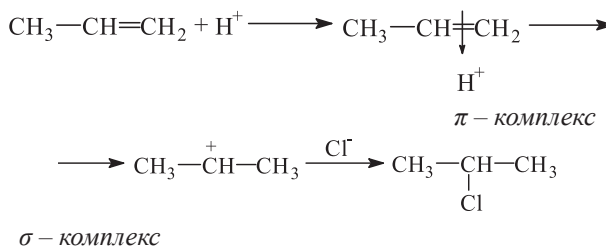
• **Реакция гидрогалогенирования.** Эта реакция представляет собой электрофильное региоселективное присоединение, в котором образуются моногалогенированные соединения.

Известно, что при присоединении протонных кислот или воды к несимметричным алкенам и алкинам атом водорода присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода двойной связи (правило Марковникова 1870).

Например, гидрохлорирование:



При действии хлороводорода на пропен образуется в соответствии с правилом Марковникова 2-хлорпропан и реализуется механизм A_E :



Эмпирическое правило Марковникова объясняется двумя факторами:
– статический фактор – положительный индуктивный эффект (+ I) алкильных групп и поляризация двойной связи;

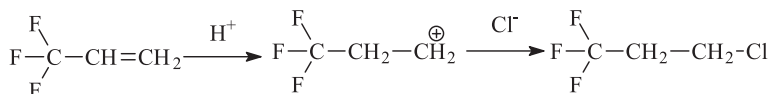
- динамический фактор – образование наиболее стабильного карбокатиона.

В данном случае образуется вторичный карбокатион, который является более стабильным, чем первичный. Стабильность карбокатиона связана с делокализацией «+» заряда и уменьшается в следующем ряду:

третичный > вторичный > первичный.

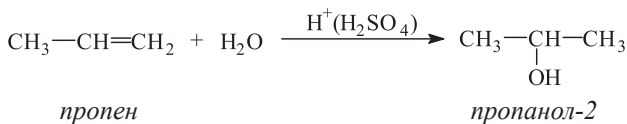
Важно отметить, что в реакциях электрофильного присоединения всегда образуется более стабильный карбокатион. Это и есть современная интерпретация правила Марковникова.

Вместе с тем, в случае алкенов, содержащих электроноакцепторные заместители, наблюдается присоединение против правила Марковникова, например:

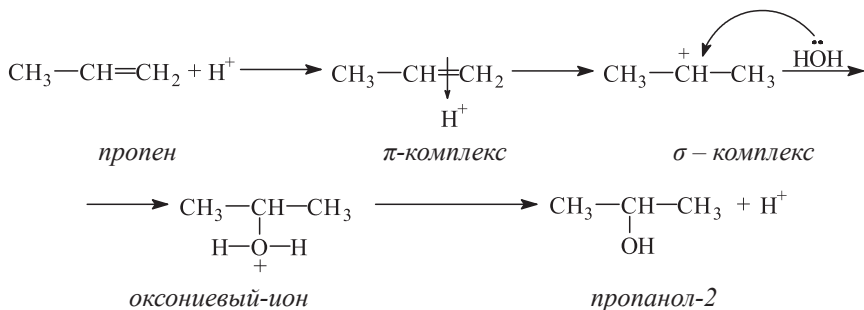


Это объясняется индуктивным электроноакцепторным эффектом атомов фтора.

• **Реакция гидратации.** Это реакция электрофильного присоединения, катализируемая сильными кислотами, региоселективна, продукт реакции – соответствующий спирт, имеющий гидроксил, связанный с менее гидрогенизированным атомом углерода двойной связи. Например, при гидратации пропена в присутствии серной кислоты образуется пропанол-2 в соответствии с правилом Марковникова:

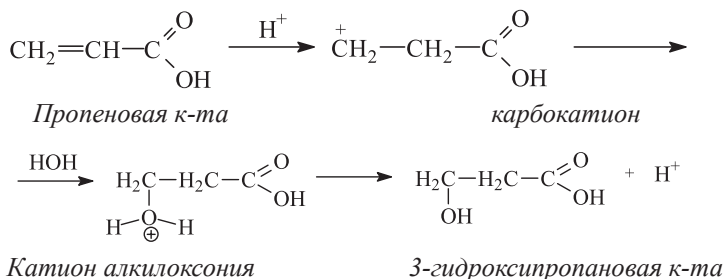


Механизм A_E:



Важно отметить, что каталитическая роль кислотного катализатора состоит в образовании карбокатиона.

В случае α , β – ненасыщенных карбонильных соединений наблюдается присоединение против правила Марковникова, что также объясняется образованием более стабильного карбокатиона:



11.2.2. Окисление алкенов

Алкены окисляются довольно легко по месту двойной связи. Направление и результат окисления зависят от природы окислителя и условий проведения реакции.

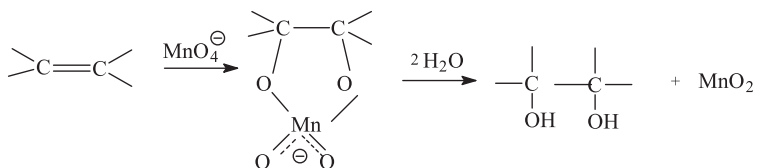
• Окисление перманганатом калия

а) Разбавленный раствор KMnO_4 в нейтральной или слабощелочной среде окисляет алкены до двухатомных спиртов. При этом розовый раствор KMnO_4 обесцвечивается и выпадает коричневый осадок MnO_2 .

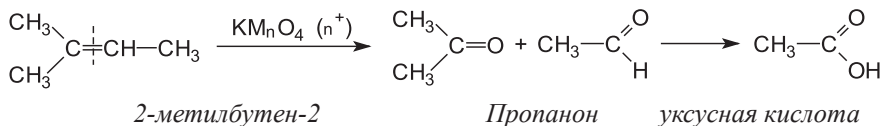


Данная реакция была открыта в 1888 году русским химиком Е.Е. Вагнером (*реакция Вагнера*) и широко используется в анализе для обнаружения двойной связи.

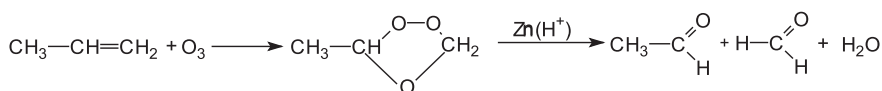
Реакция стереоспецифична, *цис*-диолы получают по мере образования циклических сложных эфиров Mn(V) путем циклического переноса электронов между алкенами и перманганат-анионом, сложные эфиры которого затем гидролизуются.



в) Концентрированные растворы KMnO_4 в кислой среде окисляют алкены с разрывом двойной связи. В зависимости от структуры алкена в качестве продуктов окисления образуются кетоны и альдегиды, причем последние окисляются до карбоновых кислот:

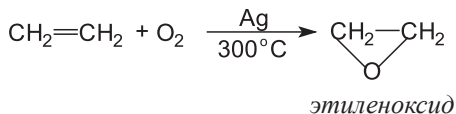


с) Озонирование алкенов. Алкены легко окисляются озоном. Реакция озонирования протекает по сложному механизму с образованием нестойких озонидов. При обработке Zn в CH_3COOH они разлагаются, образуя карбонильные соединения



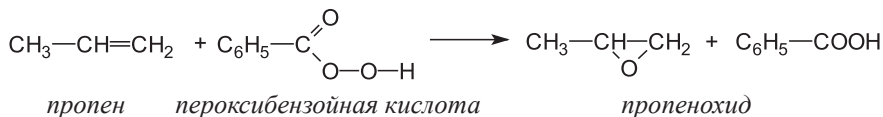
Полученные карбонильные соединения могут быть идентифицированы, поэтому реакция озонирования используется для определения положения двойной связи.

• **Эпоксидование алкенов** осуществляется кислородом воздуха в присутствии серебряного катализатора или по реакции Прилежаева действием пероксикислот.



Этиленоксид представляет собой газообразное вещество с антимикробными свойствами, которое используется в качестве дезинфицирующего средства для закрытых помещений. Это сырье, широко используемое в химическом синтезе в качестве алкилирующего агента.

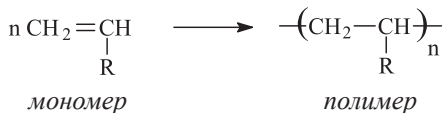
Окисление пероксикислотами называется реакцией Прилежаева, при которой в качестве продукта реакции образуется эпоксид. Перкислотный атом кислорода фиксируется π -электронами алкена.



11.2.3. Полимеризация алкенов

Полимеризацией называют процесс соединения друг с другом молекул низкомолекулярных веществ (мономеров) с образованием высокомолекулярных соединений (полимеров).

Полимер, состоящий из одинаковых мономеров, называется гомополимером, а полимер, в состав которого входят два или более разных мономеров, – сополимером.

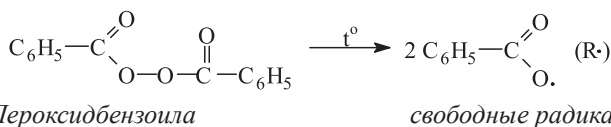


В зависимости от структуры исходного мономера, природы инициатора и условий реакции полимеризация алкенов может происходить по радикальному или ионному механизму.

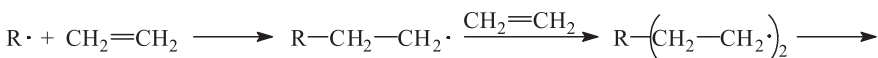
а) Свободнорадикальная полимеризация. Реакции полимеризации такого типа могут быть инициированы введением свободных радикалов в реакционную массу мономеров или веществами, называемыми инициаторами, которые легко расщепляются на свободные радикалы, такие как пероксид бензоила.

Реакция полимеризации включает следующие стадии:

Инициирование:

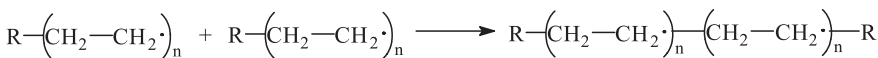


Рост цепи:



и.т.д.

Обрыв цепи:



Для радикальной полимеризации пригодны алкены, которые легко вступают в реакции радикального присоединения тиолов, сероводорода и бромистого водорода. К ним относятся алкены, содержащие при двойной связи арильную, сложноэфирную, нитрильную группу или атомы галогена, поскольку эти группы стабилизируют радикалы, образующиеся в качестве промежуточных частиц. Наиболее важными мономерами для

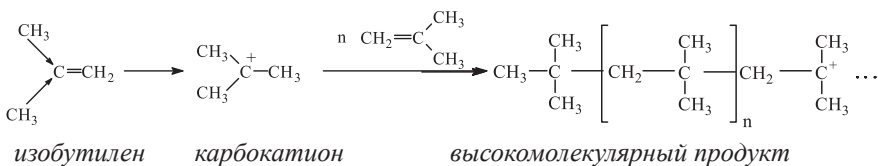
радикальной полимеризации являются этилен, стирол, хлористый винил, акрилонитрил, метилметакрилат, тетрафторэтилен, винилиденхлорид. Существуют два технологически различных метода радикальной полимеризации – полимеризация в блоке и суспензионная полимеризация.

Поливинилхлорид, полученный при радикальной полимеризации хлористого винила, имеет среднюю молярную массу около полутора миллионов. Он используется для производства труб, грампластинок, а пластифицированный эфирами фталевой кислоты поливинилхлорид применяется для изготовления искусственной кожи, плащей, изоляционных материалов и шлангов. Тефлон, имеющий молярную массу около двух миллионов, устойчив к действию концентрированных кислот, расплавленных щелочей и щелочных металлов при температуре до 300°C. Полиакрилонитрил известен как синтетическое волокно под названием орлон, акрилан.

в) Катионная полимеризация.

Катионная полимеризация алкенов инициируется протонными кислотами или кислотами Льюиса ($AlCl_3 \dots$). Реакционным центром растущей полимерной цепи является карбокатион. По ионному механизму полимеризуются несимметричные алкены.

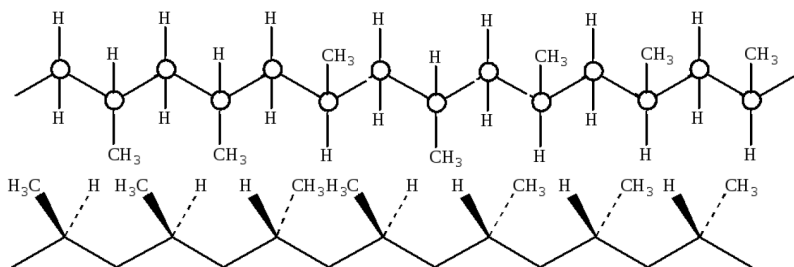
Например:



с) Координационная полимеризация.

Координационная полимеризация алкенов представляет собой сложный процесс, протекающий в присутствии комплексных металлоорганических катализаторов Циглера-Натта. Это позволяет получить стереорегулярные полимеры. В конечном полимере возможны три различных варианта расположения заместителей X и атомов водорода относительно главной цепи, а именно: атактический, синдиотактический и изотактический. Покажем это на примере полипропилена.

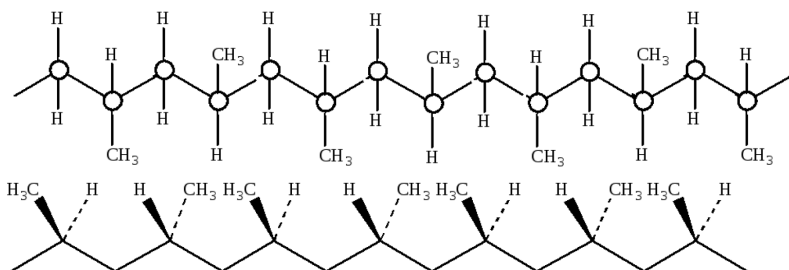
В атактическом полимере группы CH_3 расположены совершенно хаотично, столь же хаотично чередуется R- и S-конфигурация хиральных центров в полимере. Радикальная и катионная полимеризация алкенов $CH_2=CHX$ приводит к образованию атактических полимеров.



Атактический полипропилен (taktikas (греч.) – порядок)

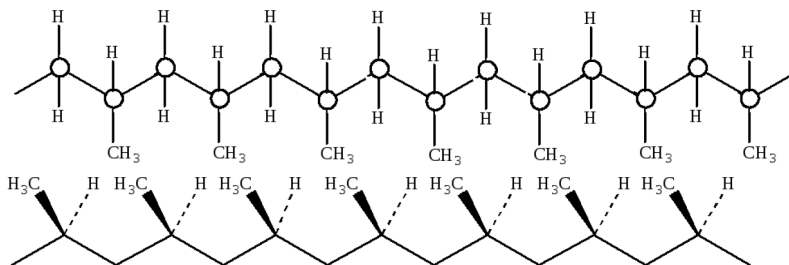
Атактические полимеры аморфны и имеют сравнительно низкую температуру размягчения.

В синдиотактическом полимере расположение заместителя X (например, X = CH₃) строго упорядоченно чередуется по обеим сторонам полимерной цепи. Это означает, что в синдиотактических полимерах конфигурация хиральных атомов углерода также регулярно изменяется вдоль цепи: R, S, R, S, E, S, R, S и т.д.



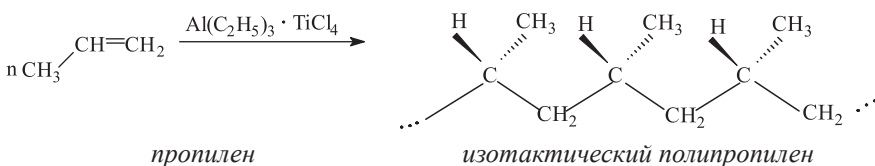
Синдиотактический полипропилен (syndyo (греч.) – оба вместе)

Третье возможное расположение заместителей при хиральных центрах полимера достигается в изотактических полимерах, которые имеют одинаковую конфигурацию всех хиральных атомов углерода.



Изотактический полипропилен (iso (греч.) – порядок)

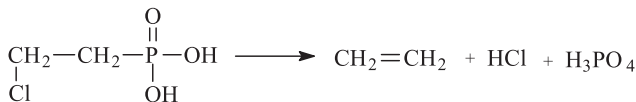
В изотактических полимерах заместители X расположены по одну сторону полимерной цепи. Синдио- и изотактические полимеры были неизвестны до 1953 г., когда К. Циглер в ФРГ и Дж. Натта в Италии независимо друг от друга открыли способ стереорегулярной полимеризации алкенов и их производных. Такая полимеризация оказалась возможной только в присутствии катализаторов, состоящих из солей переходных металлов и металлорганического соединения, играющего роль восстановителя. Наиболее известным катализатором стереорегулярной полимеризации является катализатор Циглера-Натта, который получают при взаимодействии триалкилалюминия (R_3Al) с четыреххлористым титаном $TiCl_4$. Приводим схему полимеризации пропилена в присутствии катализатора Циглера-Натта:



11.3. Представители и практическое значение алкенов

Алкены, особенно низшие, имеют большое промышленное значение из-за их реакционной способности и важности продуктов реакции: этанола, уксусной кислоты, оксида этена, 1,2-этандиола, галогенированных соединений, продуктов для полимерной промышленности и т.д. Наиболее широко используемыми алкенами являются этен, пропен и бутен.

Этилен обладает обезболивающим действием и давно используется в качестве быстрого обезболивающего средства, и также применяется в сельском хозяйстве для ускорения созревания фруктов и овощей (яблок, помидоров бананов и т.д.). На открытой местности используются предшественники этилена (2-хлорфосфоновая кислота).



Полимеризацией этилена и его прямых производных получают полиэтилен, поливинилацетат, поливинилхлорид, каучуки и смазочные масла.

Пропилен в промышленности применяется, в основном, для синтеза полипропилена. Также из него получают кумол, окись пропилена, акри-

лонитрил, изопропанол, глицерин, масляный альдегид.

Бутилены применяют для производства бутадиена, изопрена, полиизобутилена, бутилкаучука, метилэтилкетона и пр.

Изобутилен – сырье для получения бутилкаучука, изопрена, трет-бутанола, используется для алкилирования фенолов при синтезе ПАВ. Его сополимеры с бутенами применяются как присадки к маслам и герметики.

Знание химического поведения алкенов важно для применения химических реакций в синтезе, а также для выявления и характеристики природных продуктов с алкенической структурой и предотвращения реакций разложения ненасыщенных соединений.

12. АЛКАДИЕНЫ

Алкадиены (диены) – непредельные алифатические углеводороды, молекулы которых содержат две двойные связи. Общая формула алкадиенов C_nH_{2n-2} .

Свойства алкадиенов в значительной степени зависят от взаимного расположения двойных связей в их молекулах. По этому признаку различают три типа двойных связей в диенах.

1. *Изолированные* двойные связи разделены в цепи двумя или более σ -связями:



Разделенные sp^3 -атомами углерода, такие двойные связи не оказывают друг на друга взаимного влияния и вступают в те же реакции, что и двойная связь в алкенах. Таким образом, алкадиены этого типа проявляют химические свойства, характерные для алкенов.

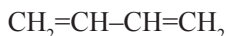
2. *Кумулированные* двойные связи расположены у одного атома углерода:



Подобные диены (аллены) менее устойчивы и более реакционноспособны по сравнению с алкадиенами других типов.

Благодаря разнообразным химическим свойствам и особенностям пространственного строения (оптической изомерии 1,3-дизамещённых), аллены используются в тонком органическом синтезе простагландинов, феромонов, витаминов, лекарственных препаратов и других соединений.

3. *Сопряженные* двойные связи разделены одной σ -связью:

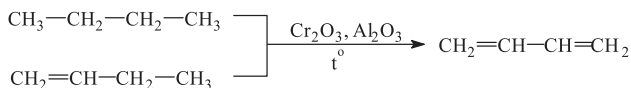


Сопряженные диены представляют наибольший интерес. Они отличаются характерными свойствами, обусловленными электронным строением молекул, а именно, непрерывной последовательностью 4-х sp^2 -атомов углерода.

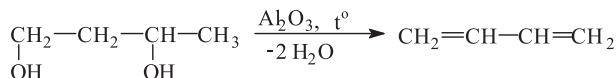
Наибольшее значение имеют алкадиены с сопряженными двойными связями бутадиен-1,3; изопрен и др.

12.1. Способы получения

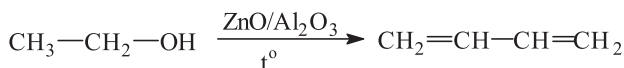
- *Каталитическое дегидрирование алканов и алкенов.* Например, получение бутадиена-1,3 исходит из бутан – бутеновой реакции нефти



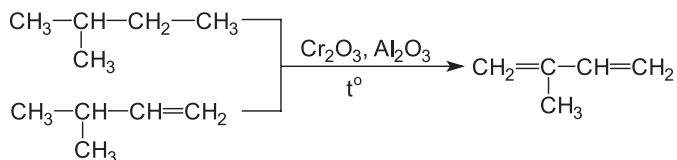
• Дегидратация диолов-1,3 или 1,4.



В 1928 году русский химик С.В.Лебедев разработал способ получения бутадиена из этанола

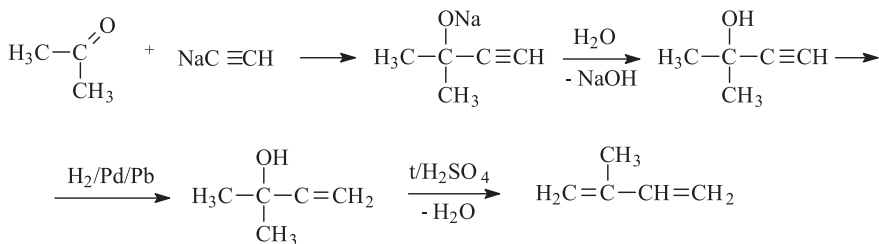


• *Изопрен (2-метил-1,3-бутадиен)* получается промышленным способом путем дегидрирования изопентан – изопентеновой фракции нефти:



изопрен

Наиболее удобным методом синтеза изопрена является реакция Фаворского между ацетилинидом натрия и ацетоном с последующим частичным гидрированием и дегидратацией:



12.2. Химические свойства

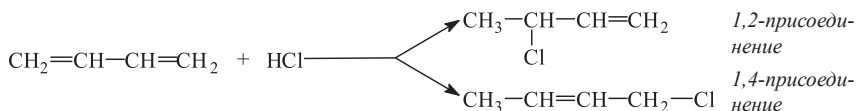
Взаимное влияние π -связей в результате их взаимодействия посредством сопряжения имеет последствия как для устойчивости молекул сопряженного диена, так и для их геометрии и реакционной способности. Делокализация π -электронов определяет изменение межатомных расстояний, появление цис- и транс-конформаций, а также появление характерных реакций, например, присоединение типа 1-4, реакции Дильса-Альдера.

Ниже приведены основные химические реакции сопряженных диенов.

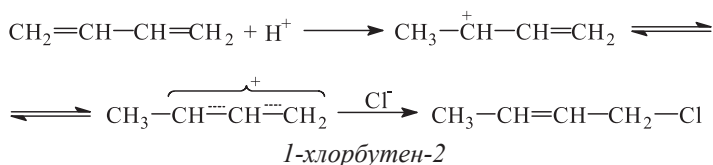
Для алкадиенов, как и в случае алкенов, характерны реакции электрофильного присоединения. Однако наряду с этим имеются некоторые особенности. Особенность механизма электрофильного присоединения состоит в том, что электрофильная частица атакует всегда концевой атом углерода с образованием стабильного сопряженного карбокатиона.

• **Гидрогалогенирование** (присоединение галогеноводородов).

Присоединение HCl и HBr к сопряженным диенам может происходить в 1,2- (3,4-) и 1,4-положениях.



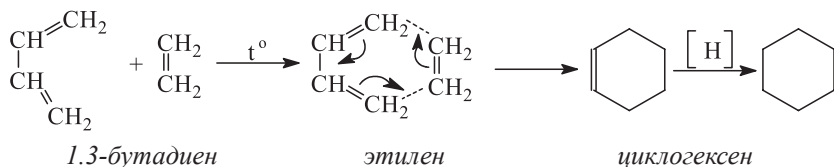
Механизм реакции A_E с образованием сопряженного стабильного карбокатиона можно представить следующим образом:



Продукт присоединения 1-4 является термодинамически предпочтительным (это продукт с двойной замещенной связью) и образуется преимущественно при более высоких температурах.

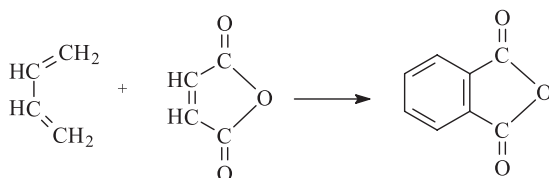
• **Диеновый синтез** (реакция Дильса-Альдера).

В органическом синтезе широко применяется реакция присоединения к сопряженным диенам соединений, содержащих кратные связи (так называемых диенофилов). Реакция идет как 1,4-присоединение и приводит к образованию циклического продукта (такие реакции называются *реакциями циклоприсоединения*). Эта реакция является также примером синхронных или согласованных реакций, у которых образование новых связей происходит одновременно с разрывом старых связей:



Этилен является слабым диенофилом, и данная реакция идет с невысоким выходом. Обычно в качестве диенофилов используют алкены и алкины, кратная связь у которых активирована электроноакцептор-

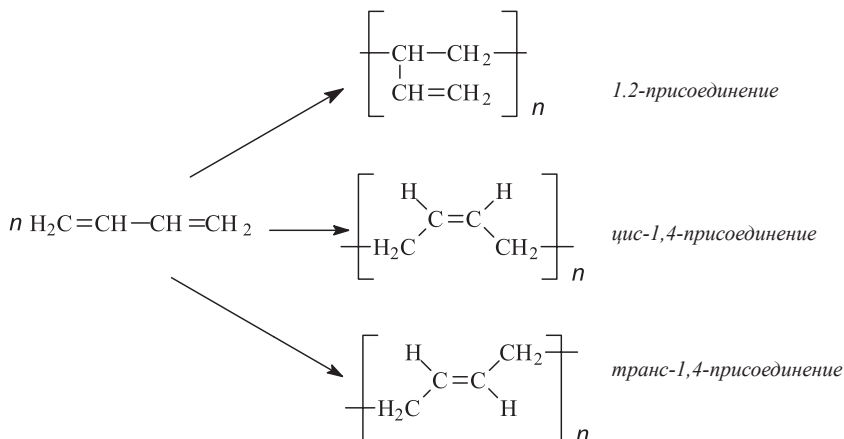
ной группой (например, $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$, $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$, $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, $\text{CH}_2=\text{CHCOOR}$ и т.п.), а также вещества, содержащие в молекуле группы $-\text{C}=\text{N}$, $=\text{C}=\text{N}-$, $=\text{C}=\text{O}$, $-\text{N}=\text{N}-$, $=\text{S}=\text{O}$ и др. Этим методом синтезируются, например, фталевый ангидрид:



малеиновый ангидрид

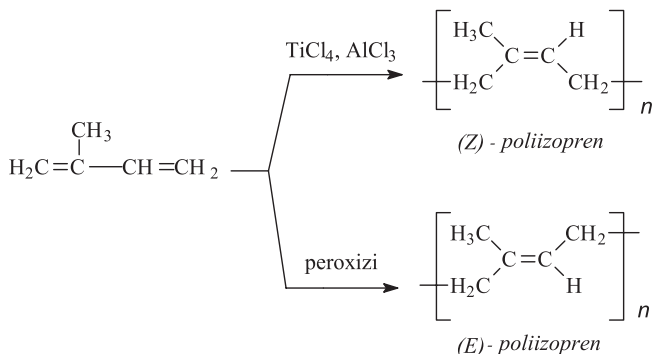
фталевый ангидрид

• **Реакции полимеризации.** Реакции полимеризации сопряженных диенов могут протекать как присоединение 1,2 или 1,4. Полимеризация в положении 1,4 проводится *цис*- или *транс*-добавлением.



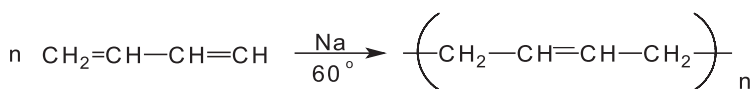
Полимеризация бутадиена в присутствии бутил-литий дает *цис*-1,4-полибутадиен с превосходной устойчивостью по сравнению с натуральным каучуком.

Изопрен является мономером натурального каучука и различных качеств синтетического полиизопренового каучука. С стерической точки зрения выделяются две структурные разновидности: форма (Z) -1,4-полиизопрен, характерная для натурального каучука, и форма (E) -1,4-полиизопрен, которая встречается в гуттаперче. Они могут быть получены синтетически, либо стереоспецифической полимеризацией изопрена в присутствии конфигурации катализаторов Циглера-Натта (Z), либо по радикальному механизму в присутствии промоторов (пероксидов или окислительно-восстановительных систем), когда получена (E) (транс) конфигурация.

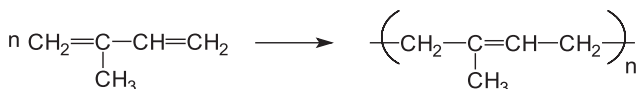


Реакции полимеризации сопряженных диенов широко используется в производстве синтетического каучука.

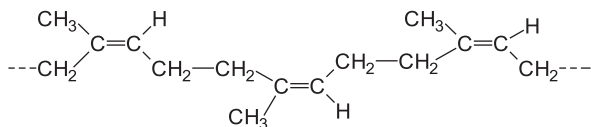
а) Метод Лебедева – получение бутадиенового каучука.



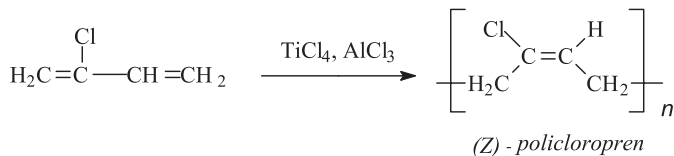
в) Метод Фаворского – получение изопренового каучука.



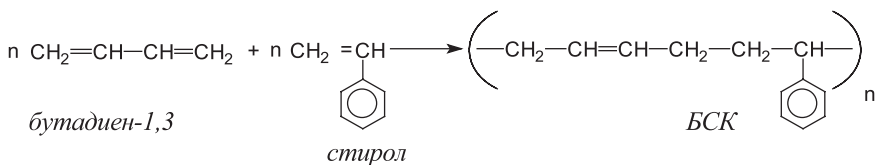
По химическому строению натуральный каучук представляет собой линейный стереорегулярный полимер изопрена, имеющий цис-конфигурацию:



с) Метод Зелинского – получение хлоропренового каучука. Хлоропрен в присутствии катализаторов Циглера-Нагта образует (Z) полихлоропрен (неопрен), термостойкий каучук.



Для получения синтетических каучуков широко используют также реакцию сополимеризации. Например, получение бутадиен-стирольного каучука:



12.3. Практическое значение алкадиенов

Основная область применения алкадиенов – это синтез каучуков.

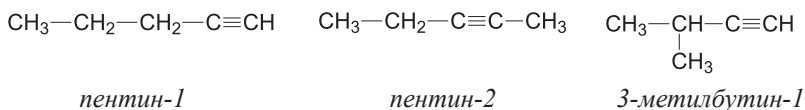
Дивинил и изопрен вступают в полимеризацию и сополимеризацию (т.е. совместную полимеризацию) с другими непредельными соединениями, образуя каучуки; бутадиеновый каучук (полибутадиен), изопреновый каучук (полиизопрен), хлоропеновый каучук (полхлоропрен),

Углеводороды, содержащие две и более двойные связи в молекуле, – *терпены* – широко распространены в растительных организмах, часто обладают приятным запахом. Смеси терпенов используют в производстве духов и ароматических отдушек, а также в медицине.

Жизненно важен для человека *β-каротин*, который превращается в организме в витамин А, он содержится в красных и желтых плодах. Красный цвет *β-каротина* обусловлен длинной цепочкой сопряженных двойных связей.

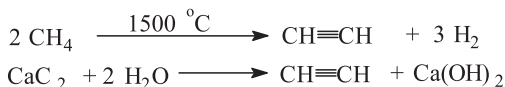
13. АЛКИНЫ

Алкины – ациклические углеводороды, содержащие в молекуле помимо одинарных связей, одну тройную связь между атомами углерода, и соответствующие общей формуле C_nH_{2n-2} . Наличие тройной связи в молекулах углеводородов этого класса отражается суффиксом - *ин*, а ее положение в цепи – номером атома углерода. Для алкинов характерна структурная изомерия, изомерия углеродного скелета и изомерия положения кратной связи. Примером может служить пентин:

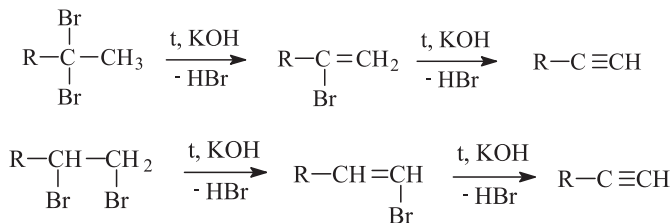


13.1. Способы получения

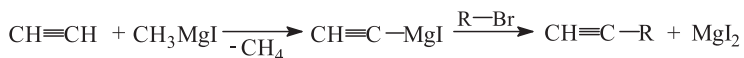
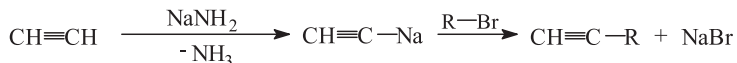
• **Получение ацетилена.** В лабораторных условиях ацетилен получают реакцией карбида кальция с водой, а в промышленных масштабах – пиролизом метана или элементов.



• **Дегидрогалогенирование дигалогеналканов.** Геминальные или винциальные дигалогенопроизводные подвергают реакции удаления галогеноводорода путем нагревания в щелочном этанольном растворе. Реакция проводится в две стадии, вторая требует более энергичных условий.



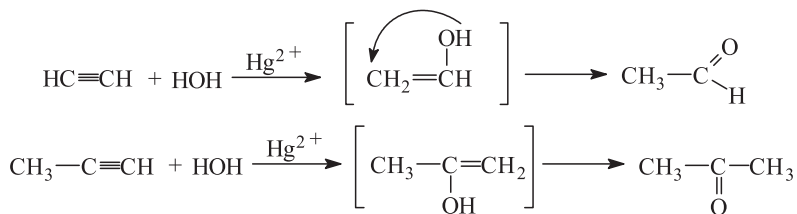
• **Получение ацетиленовых аналогов.** Ацетилениды металлов, полученные действием щелочных металлов или амидов щелочных металлов на ацетилен или магнийорганические соединения, реагируют с галогенопроизводными и образуют высшие алкины.



13.2. Химические свойства

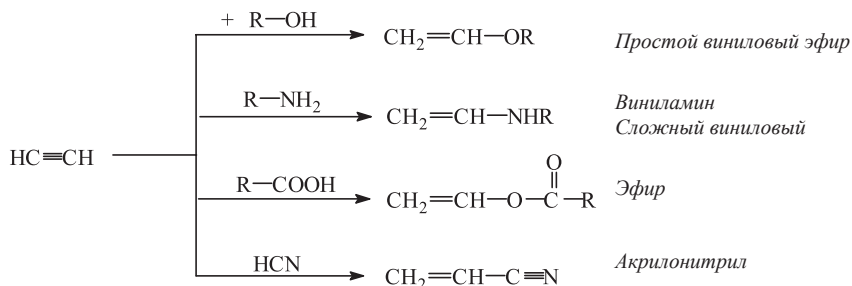
Химические свойства алкинов обусловлены наличием тройной связи, которая представляет собой сочетание одной σ -связи и двух π -связей, расположенных во взаимно перпендикулярных плоскостях. Следовательно, для алкинов, характерны, во-первых, реакции электрофильного присоединения.

• **Реакции присоединения.** Наиболее распространенными реакциями электрофильного присоединения в ряду алкинов являются гидрирование, галогенирование, гидрогалогенирование и гидратация. Эти реакции протекают, как правило, в две стадии. После присоединения одной молекулы реагента алкин превращается в замещенный алкен, который может присоединять вторую молекулу реагента. Исключение составляет гидратация алкинов, которая протекает через стадию образования непредельных спиртов. Такие спирты являются неустойчивыми. При этом из ацетилена образуется уксусный альдегид, другие алкины образуют кетоны.



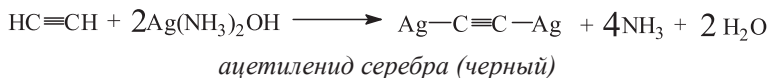
Реакция гидратации алкинов открыта в 1881г. русским химиком М.Г.Кучеровым. Ее используют в промышленности для получения из ацетилена уксусного альдегида.

• **Реакции винилирования.** Впоследствии было показано, что гидратация представляет собой особый случай общей реакции винилирования, которая может осуществляться со спиртами, фенолами, аминами, карбоновыми кислотами, с синильной кислотой:



Получаемые винильные соединения применяют для полимеризации и сополимеризации.

• **Реакции замещения.** Алкины с концевой тройной связью обладают слабой СН-кислотностью и способны замещать атом водорода металлами и другими группами.

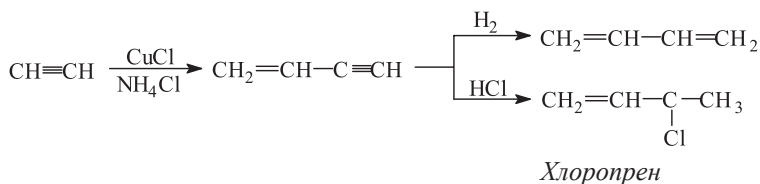


Аналогично протекает реакция с магнием-органическими реагентами (реактивы Гриньяра)

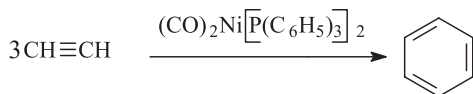


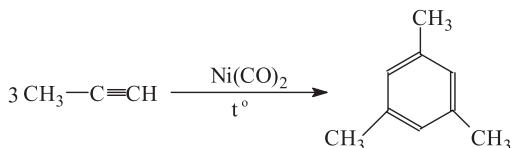
• **Реакции олигомеризации и полимеризации.**

а) Димеризация ацетилена в присутствии CuCl и NH_4Cl приводит к образованию винилацетилена.

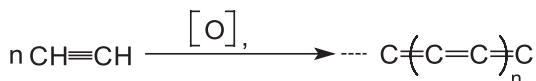


б) Тримеризация алкинов при 600-800°C приводит к образованию бензола и замещенных бензолов:

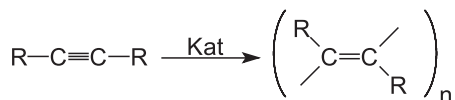




с) Под действием окислителей и ионов Cu^+ ацетилен полимеризуется, в результате образуется карбин:



Гомологи ацетилена полимеризуются легче с образованием сопряженных полиенов, которые используются в качестве фотополимеров.



13.3. Практическое значение алкинов

Наибольшее практическое значение имеют ацетилен и винилацетилен. Ацетилен используется для получения самых разнообразных веществ: уксусной кислоты, поливинилхлорида, синтетического каучука. Винилацетилен является важным промежуточным продуктом в производстве масло- и бензостойкого синтетического хлоропренового каучука.

Существуют природные соединения, которые содержат несколько связей $\text{C}\equiv\text{C}$, некоторые из них обладают противогрибковыми, антибиотическими, противоопухолевыми свойствами и т. д.

В терапии используются этинилэстрадиол, производное эстрогена, а также лекарственные вещества, обладающие стимулирующими свойствами в отношении центральной нервной системы или обладающие другими фармакологическими свойствами и имеющие $\text{C}\equiv\text{C}$ -связь в молекуле.

14. АРЕНЫ

К аренам (ароматические соединения) относятся соединения, молекулы которых содержат одно или несколько бензольных колец.

Название *ароматические соединения* исторически возникло для группы веществ, которые были выделены еще в начале XIX в. из природных источников, в основном из приятно пахнущих растительных смол и бальзамов. В дальнейшем это название закрепилось за большим семейством органических соединений.

Совокупность специфических свойств бензола, а именно, высокая стабильность и склонность к реакциям замещения получила общее название – ароматичность. В 1931 году немецкий ученый Э.Хюккель сформулировал правило ароматичности, согласно которому критерием ароматичности органического соединения является наличие в его структуре плоского цикла, содержащего замкнутую сопряженную систему, включающую $(4_n + 2)$ π -электронов, где $n=1,2,3\dots$

По числу бензольных колец в молекуле арены подразделяются на моно- ядерные и многоядерные. К моноядерным относятся соединения с одним бензольным кольцом в молекуле. У многоядерных аренов бензольные кольца могут быть конденсированными (как, например, в нафталине) или изолированными. Изолированные кольца могут быть непосредственно связаны друг с другом (бифенил) или разделены атомами углерода (дифенилметан).

14.1. Моноядерные арены

Эта группа углеводородов представлена бензолом и его производными, замещенными насыщенными или ненасыщенными углеводородными остатками. Это категория аренов лучше всего представлена и изучена, также она наиболее важна с практической точки зрения.

14.1.1. Способы получения

Моноядерные арены могут быть получены как путем экстракции из природных источников, так и путем синтеза. Первые способы производства, представленные ниже, применяются, в частности, в производстве бензола, толуола и ксилолов. Другие методы синтеза применяются для получения производных бензола с более сложной структурой.

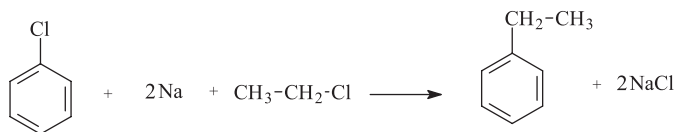
• *Переработка нефти или каменноугольной смолы* является важ-

ным методом добычи для получения более низших представителей. В основном применяется фракционная перегонка или экстракция растворителем. Например, бензол и алкилбензолы экстрагируются из нефти жидким диоксидом серы (при -60°C), бензол экстрагируется этиленгликолем или ацетоном, толуол – бутанолом.

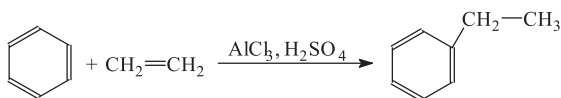
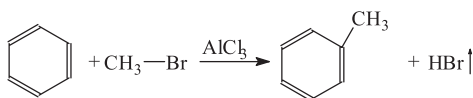
Нефть состоит главным образом из алифатических и алициклических углеводородов, лишь некоторые сорта нефти содержат ароматические углеводороды (бензол, толуол). Для превращения алифатических или ациклических углеводородов в ароматические разработаны способы *ароматизации нефти*. Ароматизация нефти включает процессы циклизации и дегидрирования, протекающие над специальными катализаторами.

• **Синтетические методы:**

- *Циклотримеризация алкинов* (см. алкины).
- *Метод Вюрца-Фиттиг*. Взаимодействие смеси алкил- и арилгалогенидов с металлическим натрием, например:

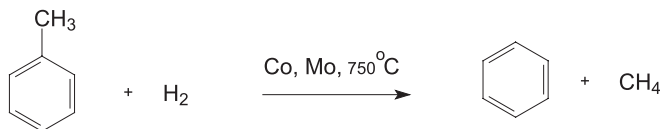


- *Алкилирование аренов по Фриделю-Крафтсу*. Это способ, позволяющий введение одной или нескольких алкильных групп в ароматическое кольцо с помощью реакции электрофильного замещения. Гомологи бензола получают путем алкилирования или ацилирования с последующим восстановлением карбонильной группы. Алкилирующими реагентами служат галогеноалканы, алкены или спирты.

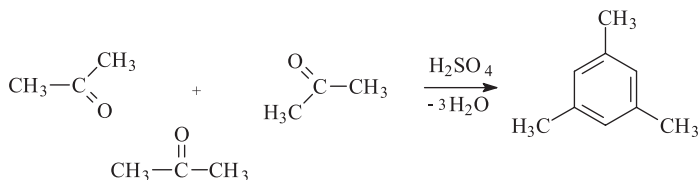


- *Синтез бензольного кольца.*

В настоящее время потребность в бензоле выше, чем в толуоле. Поэтому разработан процесс каталитического получения бензола из толуола, называемый гидродезметилированием.



Некоторые производные бензола, такие как мезитилен, могут быть получены прямым синтезом бензольного кольца путем конденсации ацетона:



14.1.2. Химические свойства

Несмотря на высокую степень ненасыщенности аренов, для них не характерны реакции присоединения, свойственные алкенам и алкинам. Ненасыщенный характер бензола не выявляется с помощью общепринятых качественных реакций: бензол не обесцвечивает бромную воду в обычных условиях без катализатора, а раствор перманганата калия не обесцвечивается даже при длительном кипячении с бензолом. Причина отличия свойств аренов от других классов ненасыщенных соединений заключается в наличии высокой энергии сопряжения ароматической системы кольца (у бензола – 150,5 кДж/моль), поэтому для арены предпочтительнее вступать в такие реакции, в результате которых сохраняется ароматичность, т. е. в *реакции замещения*.

Реакции замещения используются для получения многих типов ароматических соединений. Эти реакции позволяют осуществить прямое введение в кольцо ряда заместителей, которые в свою очередь могут быть модифицированы желаемым образом, что расширяет возможности получения разнообразных производных аренов.

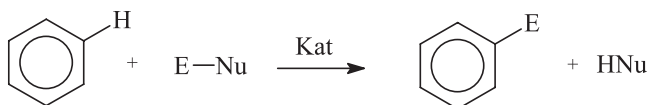
Арены, в отличие от ненасыщенных соединений, при взаимодействии с электрофильными реагентами более склонны к реакциям замещения, без нарушения ароматической системы. Эти реакции носят название реакций *электрофильного замещения* (S_E – реакции).

Реакции галогенирования, нитрования, сульфирования осуществляются почти со всеми ароматическими соединениями, алкилирование и ацилирование – только с соединениями, не содержащими электроноакцепторных заместителей в кольце. Для понимания сущности реакций

замещения и прогнозирования их результата необходимо изучить механизм этих химических процессов.

• Механизм реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце

Электронная плотность π -сопряженной системы бензольного кольца, расположенная над и под плоскостью цикла, образуемого атомами углерода, экранирует атомы углерода от атаки нуклеофильными реагентами, а сама является удобным объектом для атаки электрофильными реагентами. Большинство реакций протекает согласно механизму электрофильного замещения, включающему ряд последовательных стадий. Как правило, электрофильные реагенты генерируются в процессе реакции при помощи катализаторов и в соответствующих условиях.

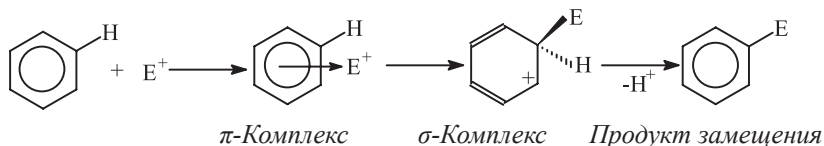


В большинстве случаев в реакциях электрофильного замещения аренов требуется присутствие катализатора, который способствует образованию электрофилов.

Взаимодействие ароматических систем с электрофилами протекает по стадиям через образование π - и σ -комплексов:

- 1) образование π -комплекса;
- 2) образование σ -комплекса;
- 3) стабилизация σ -комплекса путем быстрого отщепления протона и восстановлением ароматичности.

В общем виде механизм реакции S_E можно представить схемой:

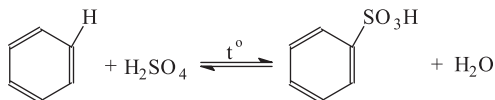


Важнейшими реакциями S_E являются: *галогенирование*, *нитрование*, *сульфирование*, *алкилирование* и *ацилирование* ароматических соединений.

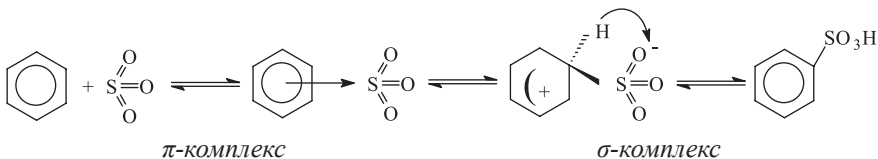
Галогенирование ароматических соединений проводится под действием галогенов в присутствии катализатора. Например, бромирование бензола:

Сульфирование. При взаимодействии бензола с серной кислотой или олеумом происходит замещение водорода в ароматическом ядре на сульфогруппу с образованием бензолсульфоновой кислоты.

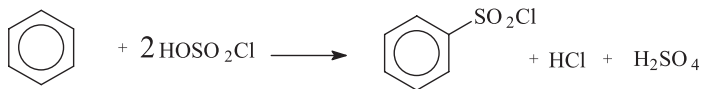
Распространенными сульфорирующими реагентами являются концентрированная серная кислота и олеум с различным содержанием оксида серы (VI). Бензол сульфруется дымящей серной кислотой при комнатной температуре:



Многочисленные исследования показали, что атакующей электрофильной частицей в реакции служит триоксид серы. В молекуле оксида серы (VI) за счет трех электроотрицательных атомов кислорода проявляется дефицит электронной плотности на атоме серы, поэтому он считается сильным электрофилом. Образующийся на медленной стадии σ -комплекс отщепляет протон, превращаясь в бензолсульфоновую кислоту:



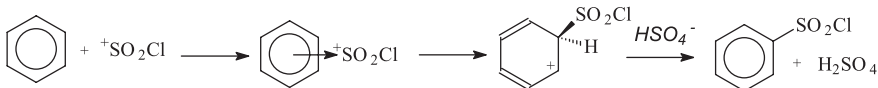
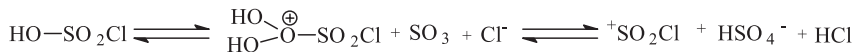
Разновидностью реакции сульфирования является *сульфохлорирование*, которое представляет собой процесс замещения атома водорода в ароматическом ядре на хлорсульфоновую группу – SO_2Cl . В качестве реагента используют хлорсульфоновую кислоту – HOSO_2Cl .



Хлорсульфоновая кислота

бензол сульфохлорид

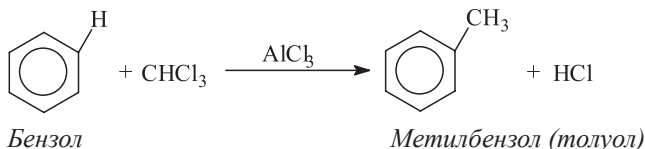
Образование электрофильной частицы и механизм реакции можно представить следующим образом:



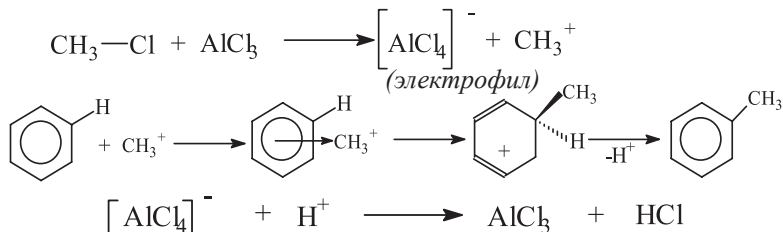
Реакции сульфирования и сульфохлорирования имеют широкое применение в промышленности для синтеза мощных средств и в фармацевтической промышленности для синтеза сульфаниламидов.

Алкилирование по Фриделю-Крафтсу. Электрофильное алкилирование представляет собой реакцию введения алкильной группы (R) в ароматическую систему с помощью галогеналкана при участии катализатора (AlCl_3).

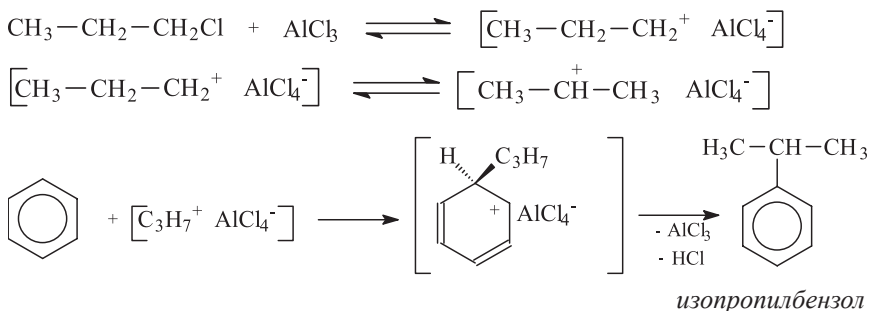
Например, метилирование бензола проводится хлористым метилом с участием катализатора:



Катализатор – кислота Льюиса – играет роль стимулятора образования электрофила, карбокатиона, который атакуют ароматический субстрат.



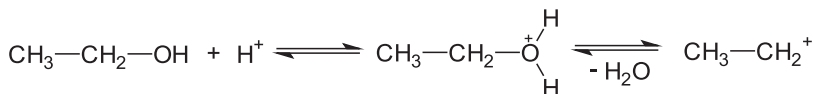
В случае использования галогеналканов с цепями из трех атомов углерода и более, образование ионов углерода может сопровождаться их транспозицией. Это объясняет, почему алкилирование бензола 1-хлорпропаном приводит к изопропилбензолу.



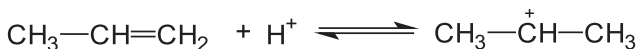
Помимо галогеналканов для алкилирования аренов могут быть использованы спирты и алкены. Реакции протекают в присутствии кислот Льюиса и минеральных кислот.

Образование электрофильной частицы – карбокатиона происходит по схеме:

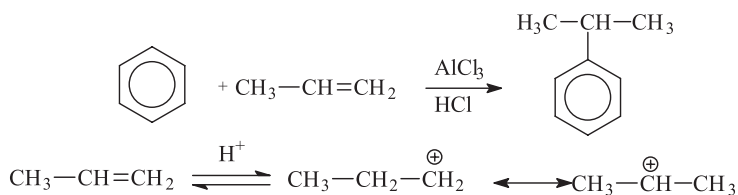
– из спиртов:



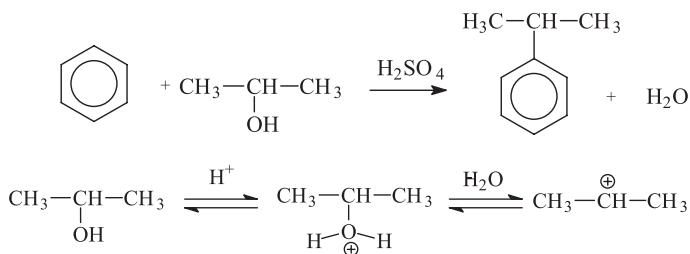
– из алкенов:



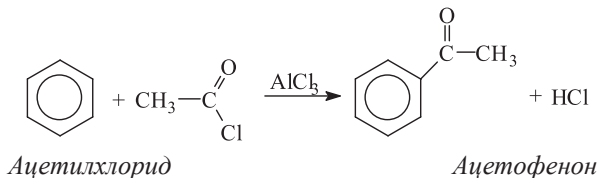
Алкилирование по Фриделю-Крафтсу также можно проводить и с замещенными алкенами в присутствии минеральных кислот, которые вызывают возникновение карбокатиона (электрофила).



Алкилирующими агентами в реакции Фриделя-Крафтса также являются вторичные и третичные спирты в присутствии сильных кислот (серная кислота, фосфорная кислота), поскольку эти спирты легко образуют карбокатионы.

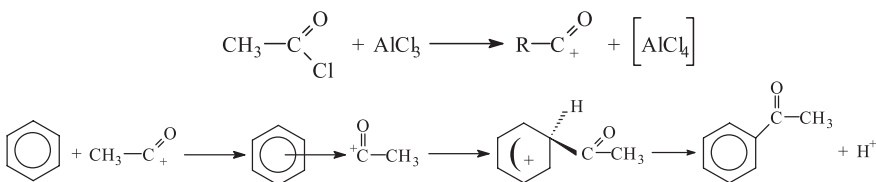


Ацилирование по Фриделю-Крафтсу. Реакция ацилирования представляет собой важнейший метод синтеза ароматических кетонов путем замещения атома водорода в ядре на ацильную группу RCO-. В качестве ацилирующих реагентов чаще всего используются хлорангидриды RCOCl или ангидриды кислот (RCO)₂O:



Ацилирование по Фриделю-Крафтсу осуществляется с участием катализаторов — кислот Льюиса. Реакцию обычно проводят в малополярных органических растворителях – нитробензоле, тетрахлорометане, тетрахлорэтилене, хлоробензоле.

Генерирование активной электрофильной частицы происходит вследствие координации хлорангидрида или ангидрида кислоты с хлоридом алюминия. Комплексообразование между реагентом и катализатором происходит по карбонильному атому кислорода. Затем этот комплекс ионизируется и образуется *ацил-катион*, который либо в свободном виде, либо в виде ионной пары и является электрофильным реагентом:



14.1.3. Влияние заместителей на реакционную способность и ориентацию электрофильного замещения

Заместители в бензольном кольце нарушают равномерность распределения π -электронного облака и тем самым оказывают влияние на реакционную способность кольца.

Электронодонорные заместители (ЭД) повышают электронную плотность кольца и увеличивают скорость реакции электрофильного замещения, такие заместители называют активизирующими.

Электроноакцепторные заместители (ЭА) понижают электронную плотность кольца и уменьшают скорость реакции, их называют *дезактивирующими*.

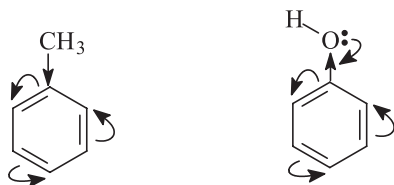
Имеющийся в кольце заместитель не только влияет на реакционную способность, но и проявляет ориентирующее действие по отношению к вновь вступающему электрофилу. На основании большого фактического материала, а также данных квантовохимических расчетов, характеризующих распределение электронных плотностей на атомах кольца, выведены закономерности, определяющие влияние природы заместителя на ориентацию электрофила в реакции электрофильного замещения.

В связи с этим различают два типа заместителей:

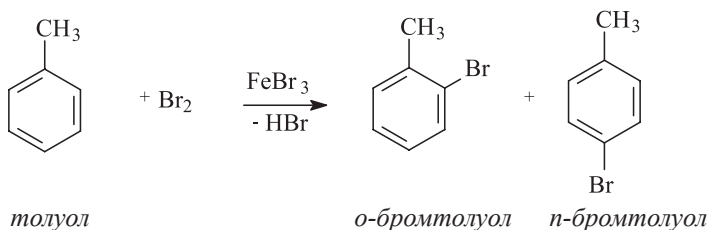
Заместители 1 рода – орто- и пара-ориентанты.

К ним относятся электронодонорные заместители: CH_3 , C_2H_5 , OH , OR , NH_2 , NHR и др. Они повышают электронную плотность в ядре преи-

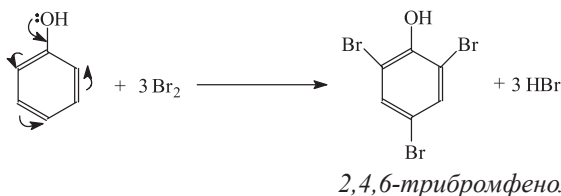
мущественно в *орто*- и *пара*-положений, что облегчает S_E реакции в *о*- и *п*- местах.



Например, при бромировании толуола в условиях электрофильного замещения образуется смесь *орто*- и *пара*-изомеров:



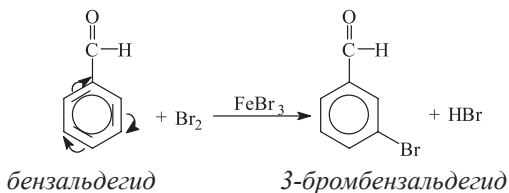
В случае фенола, который содержит сильный активирующий заместитель $-OH$, бромирование происходит очень легко с образованием 2,4,6-трибромфенола:



Заместители 2 рода – мета-ориентанты.

К ним относятся электроноакцептоные заместители: CHO , $COOH$, NO_2 , CN , SO_3H и др. Они оттягивают электронную плотность из *о*- и *п*-положений, а в *мета*-положении она будет несколько выше, где и идут реакции S_E .

Например, при бромировании бензальдегида получают *мета*-бромбензальдегид:



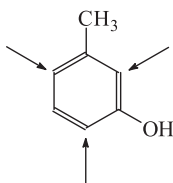
Правила ориентации позволяют предсказать преимущественное направление реакции и преобладание того или иного изомера в продуктах реакции.

Ориентация в дизамещенных бензола

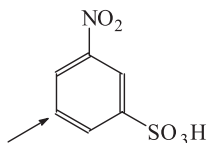
В дизамещенных производных бензола ориентирующее влияние заместителей будет согласованным, если заместители направляют электрофильный реагент в одни и те же положения кольца, и несогласованным, если ориентирующее влияние одного заместителя не совпадает по направлению с влиянием другого заместителя.

Согласованная ориентация характерна в двух случаях:

- заместители находятся в мета-положениях принадлежат к ориентантам одного и того же рода. Например (стрелками показано направление замещения):



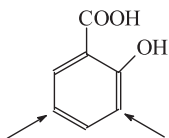
м-метилфенол



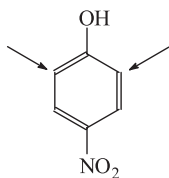
м-нитробензолсульфокислота

- заместители находятся в орто- или пара-положениях, но один из них I рода, а другой II рода.

Например:



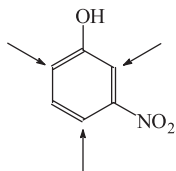
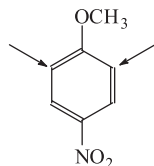
о-гидроксibenзойная кислота



п-нитрофенол

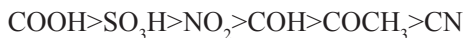
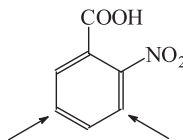
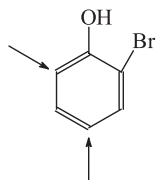
При несогласованной ориентации заместители конкурируют между собой, что приводит к образованию смеси продуктов. Но и в этих случаях можно предсказать основное направление реакции, руководствуясь следующими обобщениями:

- Если один из заместителей I рода, он же и определяет направление замещения:

*m*-нитрофенол*p*-метоксинитробензол.

• Если оба заместителя I рода, направление замещения определяется более сильным ориентантом: $\text{NR}_2 > \text{NHR} > \text{NH}_2 > \text{OH} > \text{OR} > \text{NHCOR} > \text{OCOR} > \text{Alk} > \text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$

• Если оба заместителя II рода, электрофильное замещение затруднено, и направление замещения определяется более сильным ориентантом:



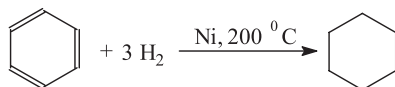
14.1.4. Реакции бензола с нарушением ароматической системы

Отличительной чертой бензольного кольца является устойчивость к реакциям, приводящим к потере ароматичности, например, реакциям присоединения и окисления.

• Реакции присоединения

Как отмечалось ранее, реакции присоединения не являются характерными для аренов. Однако в жестких условиях они все же происходят и осуществляются в определенных условиях, а в результате разрушается ароматичность.

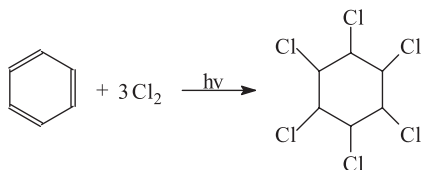
Гидрирование. Происходит при повышенной температуре и в присутствии катализатора Ni.



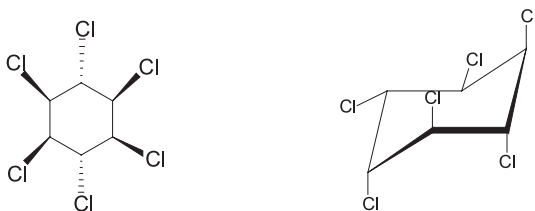
Остановить реакцию на стадии частичного гидрирования невозможно, так как циклогексадиен или циклогексен гидрируются легче, чем бензол.

Хлорирование. При освещении ультрафиолетовым излучением бензол присоединяет три молекулы хлора. Реакция протекает по радикальному

механизму с образованием стереоизомеров гексахлорциклогексана (инсектицид).



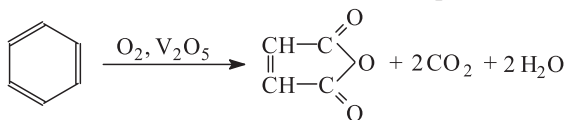
Гексахлоран – сильный пищевой, контактный и дыхательный яд. Инсектицидным действием обладает один из девяти стереоизомеров гексахлорциклогексана (γ -гексахлорциклогексан), у которого три соседних атома хлора находятся в аксиальном положении, а другие три — в экваториальном:



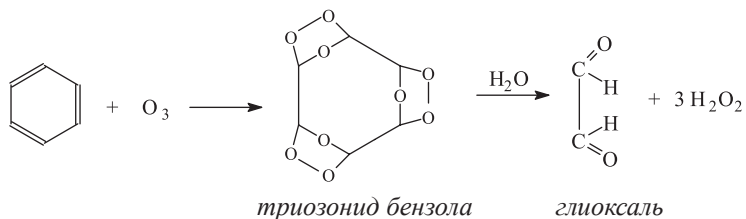
γ -гексахлорциклогексан

• Окисление

Окисление бензольного кольца. По отношению к действию окислителей бензол сходен с алканами. В обычных условиях на него не действуют такие сильные окислители, как азотная кислота, хромовая смесь, перманганат калия. В жестких условиях в присутствии катализатора оксида ванадия(V) бензол окисляется в малеиновый ангидрид.



Озонирование. Бензол реагирует с озоном, образуя взрывоопасный триозонид, который разлагается водой и образует глиоксаль и пероксид водорода.



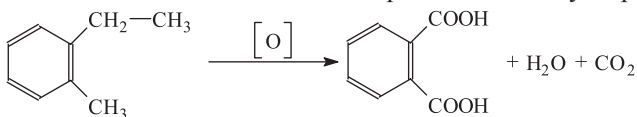
триозонид бензола

глиоксаль

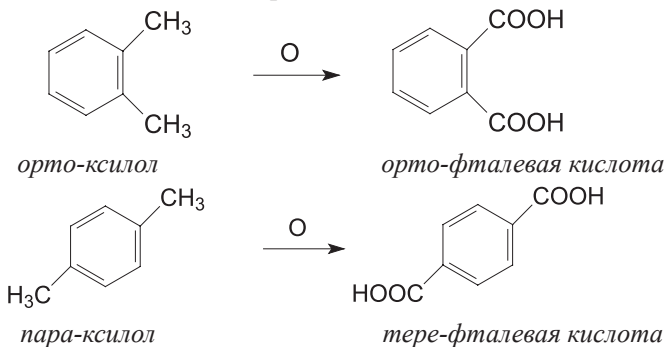
14.1.5. Реакции боковых цепей в алкилбензолах

Наряду с реакциями замещения в ароматическом ядре для алкилбензолов характерны реакции, затрагивающие боковую цепь. Среди них наиболее важны реакции галогенирования и окисления.

• *Окисление гомологов бензола.* Алкил бензолы, в которых с бензольным кольцом связана первичная или вторичная алкильная группа, окисляются щелочным раствором перманганата калия в соответствующие бензойные кислоты. Независимо от длины и разветвленности боковой углеродной цепи окислению всегда подвергается α -атом углерода.



Реакция окисления боковых цепей алкилбензолов используется в целях их идентификации. Число и относительное положение боковых цепей можно определить, окисляя алкилбензолы в соответствующие кислоты и затем идентифицируя кислоты, например, по температурам плавления самих кислот или их производных:



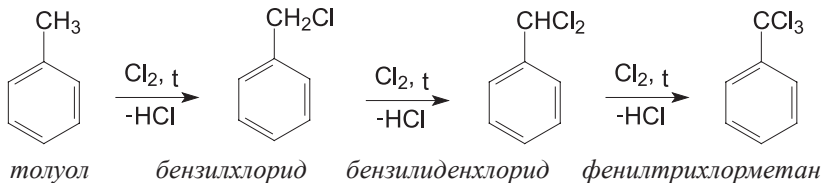
Подобные реакции окисления используют для синтеза важных в промышленном отношении кислот. Приблизительно 5 млн т терефталевой кислоты в год, которая является исходным сырьем для получения полиэфирных материалов, синтезируют окислением п-ксилола кислородом в присутствии катализаторов – солей кобальта (III).

• *Галогенирование в боковой цепи*

Алкилбензолы вступают в реакцию радикального хлорирования и бромирования боковой цепи. Эта реакция протекает по цепному механизму, как и радикальное галогенирование алканов.

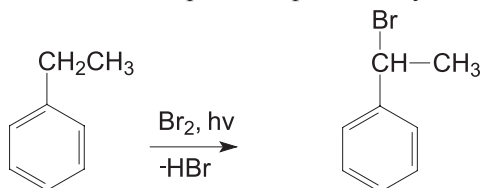
При фотохимическом или термическом хлорировании толуола возможно замещение всех трех атомов водорода, при этом каждый последу-

ющий атом замещается труднее предыдущего. Поэтому реакцию можно останавливать на любой стадии с целью получения любого из трех возможных продуктов хлорирования:



При бромировании толуола возможно замещение бромом не более двух атомов водорода боковой цепи.

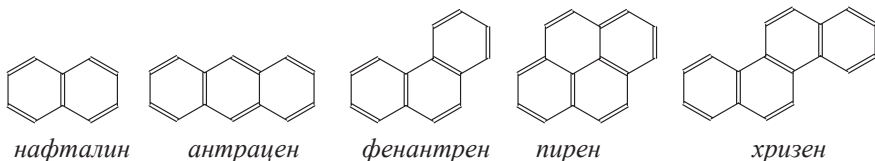
В алкилбензолах с более сложной боковой цепью, чем метил, есть некоторые отличия в региоселективности в реакциях бромирования и хлорирования. Бромирование этилбензола протекает региоселективно и приводит исключительно к 1-бromo-1-фенилэтану



В этом и других случаях для алкилбензолов с более сложной боковой цепью предпочтительным является замещение атомов водорода у атома углерода, связанного с кольцом — «бензильных водородов». Можно отметить и более высокую реакционную способность бензильных водородов в реакции радикального замещения. Так, скорость замещения бензильного водорода бромом в толуоле в 3,3 раза выше, чем водорода у третичного атома углерода в алканах и в 10^8 раз выше, чем у водорода в метане. Селективность реакции галогенирования алкилбензолов и их высокая реакционная способность обусловлена двумя причинами. Во-первых, энергия связи С—Н в бензильном положении (314 кДж/моль) меньше, чем связи С—Н у третичного атома углерода [376 кДж/моль). Во-вторых, реакция радикального галогенирования осуществляется в соответствии с правилом: чем стабильнее радикал, тем легче и быстрее он образуется.

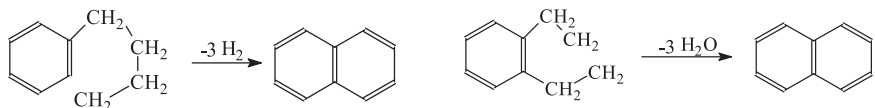
14.2. Многоядерные арены с конденсированными циклами

Многоядерные арены с конденсированными циклами содержат два и более бензольных колец.

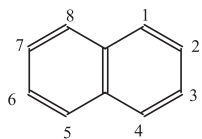


Углеводороды этого класса имеют пониженный ароматический характер, чем бензол, что вытекает из значений энергии сопряжения. Пониженный ароматический характер также объясняет более высокую химическую реактивность, чем у бензола, что обусловлено неравномерным распределением π -электронов.

Нафталин. Впервые выделен из каменноугольной смолы. Синтетически может быть получен при каталитическом дегидрировании бутилбензола или ортодиэтилбензола.



Данные синтезы доказывают строение нафталина. Следует отметить, что в молекуле нафталина углеродные атомы неравнозначны.



Положения 1,4,5,8 равнозначны и обозначаются буквой α .

Положения 2,3,6,7 также равнозначны и обозначаются буквой β .

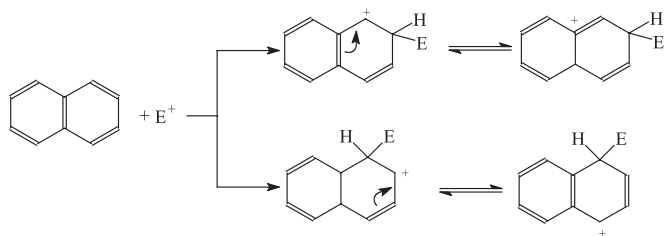
Нафталин представляет собой белое кристаллическое вещество, которое легко сублимируется и растворяется в органических растворителях.

Для нафталина, как и для бензола, характерны реакции электрофильного замещения, а в определенных условиях – присоединения, восстановления и окисления.

В большинстве реакций электрофильного замещения происходит замещение атома водорода в α -положении цикла.

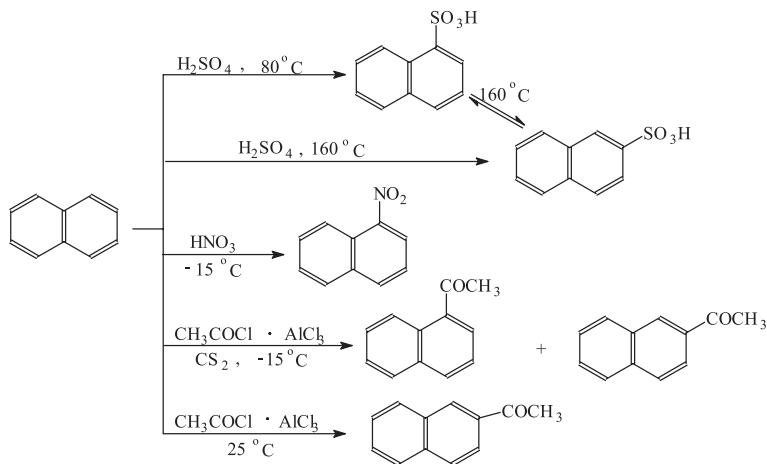
Предпочтительное направление замещения в α -положении обусловлено, во-первых, тем, что в α -положении электронная плотность выше, чем в β - (статистический фактор), а во-вторых, при атаке нуклеофила в α -положении образуется более стабильный карбокатион, в котором

положительный заряд может быть делокализован без нарушения ароматичности соседнего кольца.



Но в определенных условиях могут быть получены и продукты β -замещения.

Например:

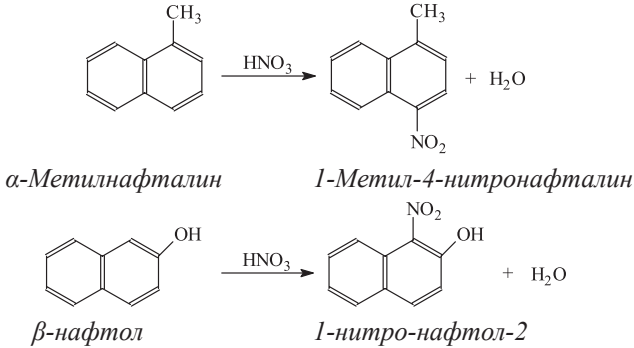


Ориентация вступления второго заместителя в реакциях электрофильного замещения монозамещенных нафталинов определяется двумя факторами:

1. Электронной природой и положением уже имеющегося заместителя.
2. Повышенной реакционной способностью α -положения.

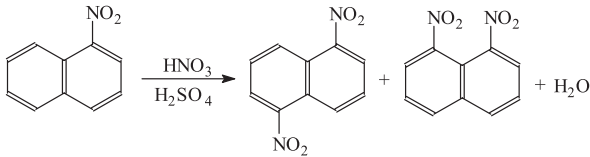
Электронодонорные заместители направляют замещение в α -положении, причем, если ЭД-заместитель находится в α -положении, новый заместитель вступает в положение 4, если ЭД-заместитель находится в β -положении новый заместитель вступает в α -положение.

Например:



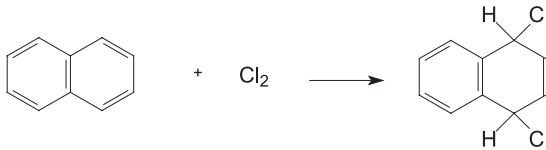
Электроакцепторные заместители в целом дезактивируют нафталиновое кольцо, но в большей степени дезактивируется кольцо, с которым связан заместитель. Поэтому заместитель вступает в соседнее кольцо в положениях 5 и 8.

Например:

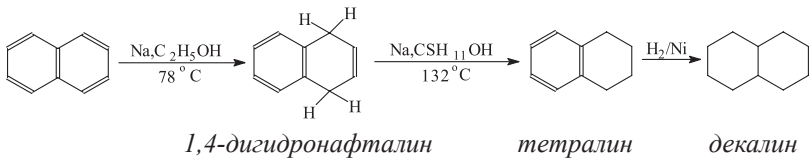


α -Нитронафталин *1,5-динитронафталин* *1,8-динитронафталин*

Реакции, идущие с нарушением ароматичности, для нафталина осуществляются легче, чем для бензола. Нафталин присоединяет хлор в темноте в положениях 1 и 4:

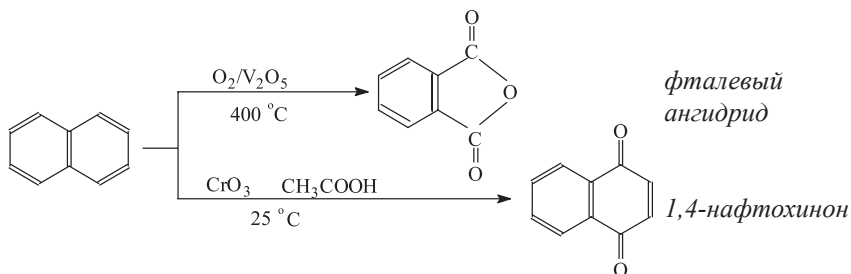


В отличие от бензола, нафталин можно восстанавливать водородом в момент выделения. При восстановлении нафталина натрием в спирте в зависимости от условий могут образоваться дигидронафталин или тетрагидронафталин (тетралин):

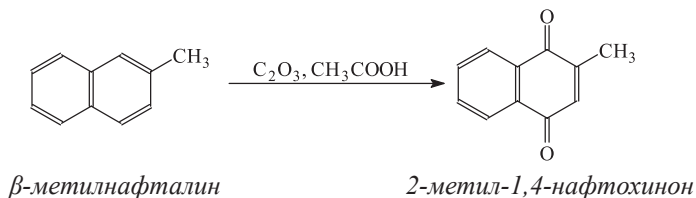


Восстановление бензольного кольца, как и следовало ожидать, происходит в более жестких условиях.

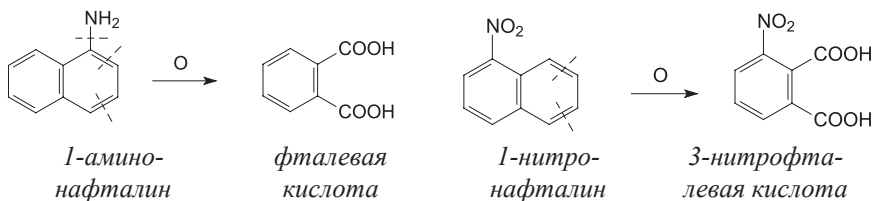
Нафталин окисляется гораздо легче, чем бензол, и в зависимости от условий окисления образуются разные продукты. При окислении кислородом воздуха в присутствии катализатора V_2O_5 образуется ангидрид фталевой кислоты. Действием оксида хрома (VI) в уксусной кислоте нафталин окисляется до 1,4-нафтохинона:



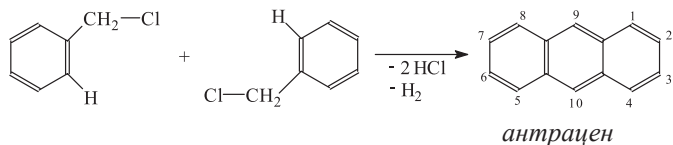
Следует отметить, что при окислении гомологов нафталина, в отличие от гомологов бензола, легче окисляется нафталиновое ядро:



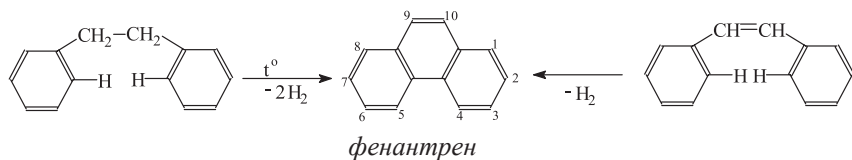
В замещенных нафталлинах окислению подвергается то кольцо, которое богаче электронной плотностью. При наличии электронодонорных заместителей окисляется кольцо, содержащее этот заместитель, в случае электроноакцепторных заместителей – незамещенное кольцо:



Антрацен и фенантрен. Получаются из антраценовой фракции каменноугольной смолы. Синтетически антрацен может быть получен из бензилхлорида:

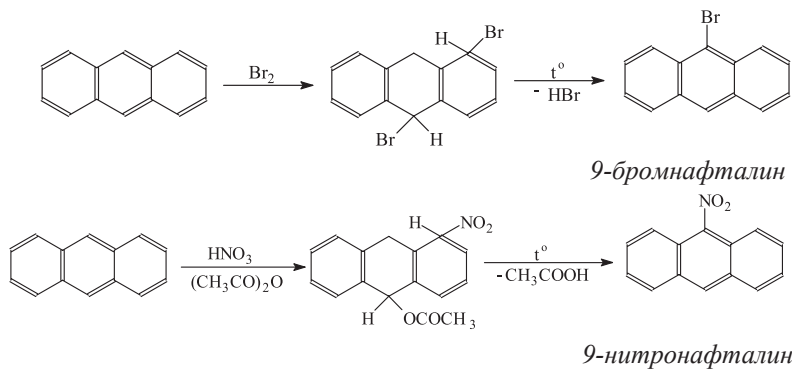


Фенантрен получается при дегидрировании 1,2-дифенилэтана или стильбена:

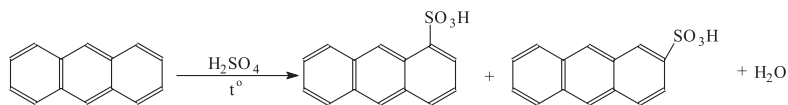


Для антрацена и фенантрена характерны реакции электрофильного замещения, присоединения и окисления.

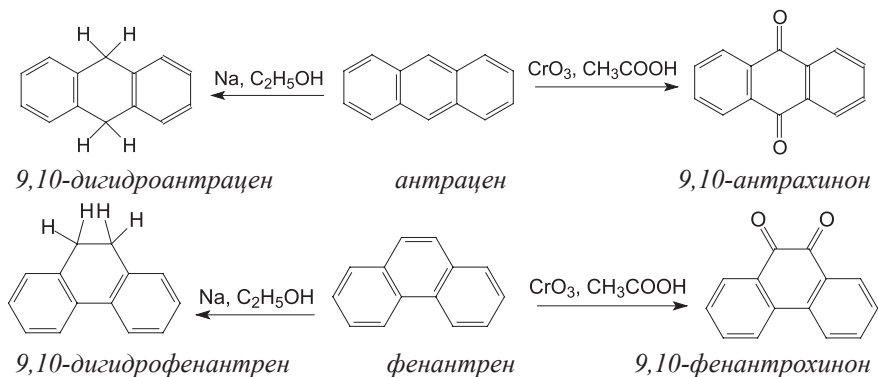
Эти соединения в реакциях электрофильного замещения обладают более высокой реакционной способностью, чем нафталин. Реакции сопровождаются образованием промежуточных продуктов присоединения. Наиболее реакционноспособными являются положения 9 и 10. Например, бромирование и нитрование:



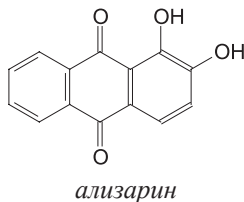
Реакции сульфирования проводятся при более высокой температуре, и продуктами реакции являются 1 и 2-антраценсульфо кислоты.



Антрацен и фенантрен легко восстанавливаются в соответствующие дигидропроизводные и легко окисляются в соответствующие хиноны:



Антрахинон является исходным сырьем для синтеза антрахиноновых красителей. Один из важнейших красителей – *ализарин* – известен с древнейших времен, его выделяли из корневищ и корней марены красильной. Ализарин – твердое вещество красного цвета, легко растворяется в щелочах, образуя растворы синего цвета. С гидроксидами некоторых металлов – алюминия, железа(III), меди(II) – ализарин образует окрашенные комплексные соединения.



14.3. Значение и отдельные представители аренов

Бензол C_6H_6 – бесцветная жидкость с характерным запахом, легче воды. Бензол широко используется в промышленной органической химии в качестве растворителя и сырья для синтеза красителей, полимеров, взрывчатых веществ, поверхностно-активных веществ, лекарственных препаратов. Бензол растворяет жиры, полимеры, нефтепродукты, масла, лаки.

Бензол токсичен, вдыхание его паров вызывает острое отравление, приступы головокружения, судороги. При хроническом отравлении бензол поражает почки, печень, костный мозг, приводит к уменьшению в крови эритроцитов.

Толуол $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ – бесцветная жидкость, нерастворимая в воде. Применяется в производстве взрывчатых веществ (тринитротолуол), кра-

сителей, лекарственных веществ, бензойной кислоты, сахараина, лаков, типографских красок. Тoluол употребляется в качестве добавки к моторному топливу как компонент высокооктановых бензинов.

Тoluол примерно на два порядка менее токсичен, чем бензол, вследствие того, что окисляется в организме в бензойную кислоту и экскретируется из организма. Во всех случаях, где это возможно, следует производить замену бензола на толуол.

Кумол $C_6H_5CH(CH_3)_2$ – важный промежуточный продукт в процессе получения фенола и ацетона из бензола кумольным способом.

Стирол $C_6H_5CH=CH_2$ – жидкость с приятным запахом. Стирол легко полимеризуется с образованием полистирола, применяющегося в качестве электроизоляционного материала. При сополимеризации с бутадиеном получают некоторые виды синтетических каучуков. Полистирольные полимеры, в бензольные кольца которых введены различные функциональные группы ($-SO_3H$, $-N(CH_3)_3^+$), используются в качестве ионообменных смол.

Ксилолы (диметилбензолы) получают из продуктов сухой перегонки каменного угля в виде смеси о-, м- и п-ксилолов. Смесь ксилолов используют в качестве компонента высокооктановых бензинов и растворителей в лакокрасочной промышленности. Для многих целей смесь ксилолов разделяют и используют отдельные изомеры. Так, п-ксилол окислением превращают в терефталевую кислоту, применяемую для получения полиэфинов.

Цимол (п-изопропилтолуол) встречается в эфирных маслах некоторых растений (эвкалиптовом, тминном). По строению он родственен терпенам.

Нафталин – бесцветные пластинки, имеющие относительно высокую летучесть и характерный запах. Нафталин используется для производства фталевого ангидрида. Продукты гидрирования нафталина – тетралин и декалин – применяются в качестве растворителей. Ядро нафталина входит в структуру витаминов группы К, некоторых лекарственных веществ.

Антрацен в виде своего окисленного производного – антрахинона – используется в производстве антрахиновых красителей.

Фенантрен в частично или полностью гидрированном состоянии содержится в структурах многих важных природных соединений (стероиды, алкалоиды). Производные фенантренхинона используются в синтезе красителей.

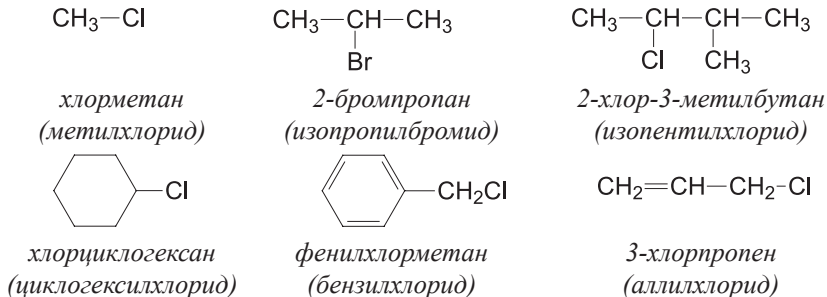
15. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДОВ

15.1. Общая характеристика

Галогенуглеводородами называются производные углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода заменены на атомы галогена.

В зависимости от природы галогена различают фторо-, хлоро-, бром- и иодопроизводные, а также смешанные производные, содержащие атомы различных галогенов.

Для галогенуглеводородов, особенно для соединений с относительно простым углеродным скелетом и соответственно легко называемым радикалом, часто используется радикально-функциональная номенклатура, которая в этом случае оказывается проще заместительной. В приведенных ниже примерах наряду с названиями по заместительной номенклатуре в скобках даны названия по радикально-функциональной номенклатуре:



Изомерия галогенуглеводородов определяется изомерией углеродного скелета и положением атома галогена. Галогеноалканы подразделяются на первичные, вторичные и третичные, в зависимости от того, с каким атомом углерода связан галоген. Галогенуглеводороды подразделяются также по типу гибридизации атома углерода, с которым связан атом галогена, поскольку это существенно влияет на их реакционную способность. Так, в галогеноалканах атом галогена связан с sp^3 -гибридизованным атомом углерода; в галогеноаренах ArHal и в галогеноалкенах типа $\text{RCH}=\text{CHHal}$ — с sp^2 -гибридизованным атомом углерода; выделяют также галогенпроизводные аллильного типа $\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{Hal}$ и бензильного типа ArCH_2Hal .

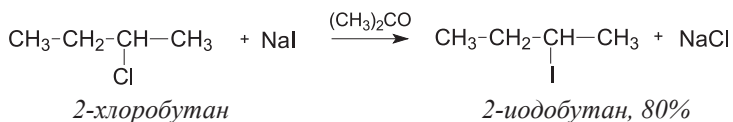
15.2. Галогеналканы

Галогеноалканы подразделяются на первичные (RCH_2-X), вторичные (R_2CH-X) и третичные (R_3C-X), в зависимости от того, с каким атомом углерода связан галоген.

15.2.1. Способы получения

Разнообразие галогенопроизводных обуславливает многочисленность способов их получения. Многие реакции, которые используются для синтеза галогеноуглеводородов, уже были рассмотрены в предыдущих главах, и на них будут даны ссылки.

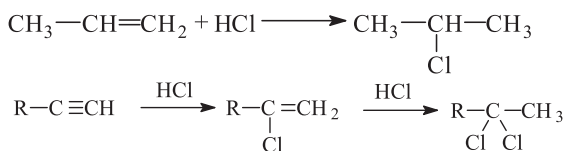
- *Галогенирование насыщенных углеводородов.* Хлорирование и бромирование алканов и циклоалканов по радикальному механизму (см. алканы) являются промышленными способами получения галогеноалканов и галогеноциклоалканов, но редко используются в лаборатории. Фторирование углеводородов протекает бурно, часто со взрывом, и приводит к деструкции молекул. Прямое иодирование алканов не осуществляется. Иодопроизводные получают путем обмена хлора или брома на иод в растворе ацетона (иодид натрия хорошо растворим в ацетоне, а бромид или хлорид натрия практически нерастворимы):



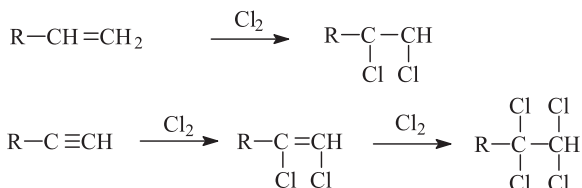
Аллил- и бензилгалогениды можно получать из соответствующих углеводородов по реакции радикального замещения.

Галогенирование ароматических соединений в присутствии катализаторов, в качестве которых служат кислоты Льюиса, приводит к получению арилгалогенидов (см. арены).

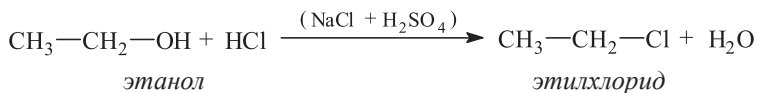
- *Присоединение галогеноводородов к алкенам и алкинам.* Таким образом получают моногалогенопроизводные или геминальные дигалогенопроизводные:



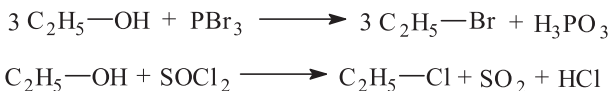
• *Галогенирование ненасыщенных углеводородов.* Галогены легко просоединяются по месту π -связей с образованием вицинальных дигалогенопроизводных:



• *Замещение гидроксигруппы в спиртах на галоген.* Для получения галогеналканов из спиртов в качестве галогенирующих реагентов используют галогеноводороды (HCl, HBr, HI), галогениды фосфора или серы (PCl₃, HCl₅, PBr₃, PBr₅, SOCl₂, SO₂Cl₂).



С более высокими выходами галогеналканы образуются при взаимодействии спиртов с галогенидами фосфора или серы.



15.2.2. Физические и химические свойства

Физические свойства галогенуглеводородов зависят от природы и числа атомов галогена в молекуле. Низшие и средние галогеноалканы – бесцветные газы или жидкости со своеобразным сладковатым запахом. Температуры кипения галогеноалканов с одинаковым углеводородным радикалом повышаются с увеличением атомной массы галогена в ряду фторо-, хлоро-, бромо- и иодозамещенных. Высшие гомологи, а также некоторые полигалогенопроизводные – бесцветные кристаллические вещества. Полифтороалканы заметно отличаются по свойствам от других галогеноалканов.

Переход от одного галогена к другому закономерно отражается на изменении относительной плотности веществ. Однозамещенные хлороалканы легче воды, бромо- и иодопроизводные – тяжелее. Полииодопроизводные обладают наибольшей плотностью.

Галогенуглеводороды – полярные соединения, однако они почти нерастворимы в воде, вероятно, вследствие того, что не обладают спо-

способностью образовывать прочные водородные связи с молекулами воды. Они растворимы в спиртах и других органических растворителях.

Галогенуглеводороды являются одним из наиболее важных в синтетическом плане классов органических соединений. Реакционная способность галогенуглеводородов определяется характером связи углерод-галоген и структурой молекулы.

Природа галогена обуславливает полярность, поляризуемость и прочность связи углерод-галоген, что в конечном счете определяет реакционную способность конкретного галогеноалкана.

В целом наличие в молекуле электроотрицательного атома галогена приводит к перераспределению электронной плотности, в результате чего возникают два реакционных центра:

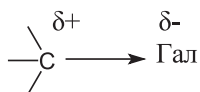
- *электрофильный центр* – атом углерода, связанный с галогеном;
- *СН-кислотный центр* – полярная связь С–Н у атома углерода в β-положении к галогену.

Электрофильный центр (атом углерода) возникает вследствие поляризации связи С–Hal и может подвергаться атаке нуклеофилом. В результате такого взаимодействия происходит замещение галогена на нуклеофил, т. е. осуществляется реакция *нуклеофильного замещения*.

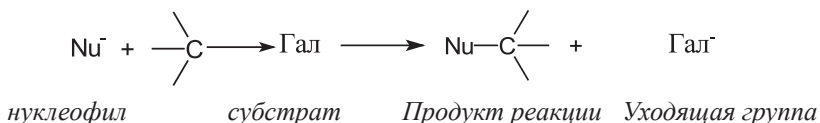
Если же в реакционной среде имеется сильное основание, то в этом случае реакция может протекать с участием СН-кислотного центра. Результатом такой реакции является элиминирование (отщепление) атомов водорода и галогена от соседних атомов углерода.

• *Реакции нуклеофильного замещения*. Реакции нуклеофильного замещения (S_N) характерны для галогеналканов, в которых атом галогена связан с насыщенным атомом углерода.

В этих соединениях связь углерод-галоген сильно поляризована из-за –I-эффекта галогена:



Такой атом углерода становится электрофильным, и атака нуклеофилом приводит к гетеролитическому разрыву связи С – Гал и замещению галогена на нуклеофил по схеме:

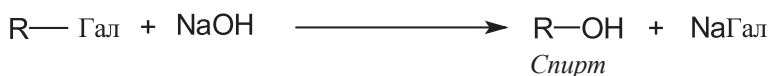


Для успешного осуществления реакции нуклеофильного замещения необходимо, чтобы уходящая группа была более стабильной по сравнению с атакующим нуклеофилом. К хорошо уходящим группам относятся галогенид-ионы. Поэтому алкилгалогениды реагируют со многими нуклеофилами, образуя различные классы органических соединений, широко используемые для синтеза биологически важных соединений, в т.ч. лекарственных средств.

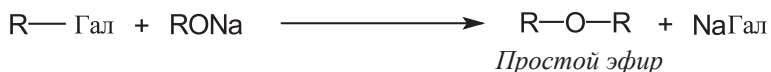
Многообразие потенциальных субстратов и реагентов позволяет широко использовать реакции нуклеофильного замещения в органическом синтезе. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода галогеноалканов фактически приводит к алкилированию нуклеофила, поэтому такие реакции в общем виде называют реакциями *алкилирования*. Они служат средством введения алкильной группы в нуклеофильный центр.

Например:

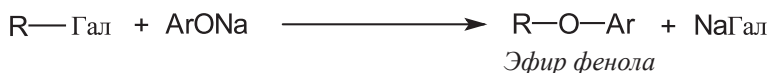
1. Гидролиз галогенопроизводных (нуклеофил – гидроксид-ион)



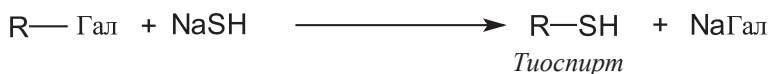
2. Алкилирование спиртов (нуклеофил алкоксид-ион RO^-)



3. Алкилирование фенолов (нуклеофил феноксид-ион ArO^-)



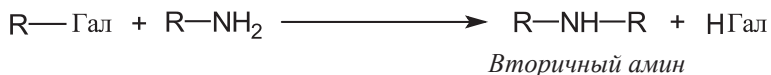
4. Получение и алкилирование тиолов (нуклеофилы SH^- и RS^-)

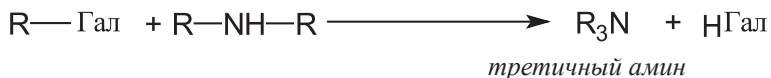


5. Алкилирование аммиака (нуклеофил NH_3)

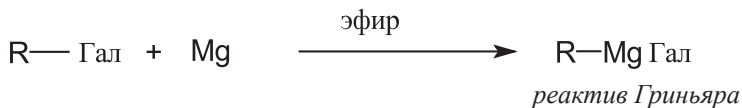


6. Алкилирование аминов (нуклеофил RNH_2 , R_2NH)





7. Получение Mg-органических соединений:



В зависимости от структуры радикала и природы нуклеофила, реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода могут протекать по двум механизмам: S_N2 – *бимолекулярное нуклеофильное замещение* или S_N1 – *мономолекулярное нуклеофильное замещение*.

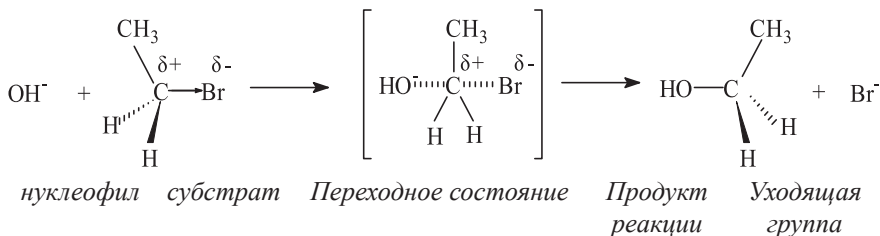
Рассмотрим механизм S_N2 на примере реакции гидролиза этилбромида под действием водного раствора гидроксида натрия с образованием этанола.



Кинетика реакции второго порядка, потому что скорость реакции зависит от концентрации как субстрата, так и реагента:

$$V = K \cdot C_{\text{OH}^-} \cdot C_{\text{R—Br}}$$

Протекающая по механизму S_N2 реакция является одностадийным синхронным процессом. Нуклеофил атакует субстрат со стороны, противоположной нуклеофугу (такое направление реакции называют «атакой с тыла»). Образование связи с нуклеофилом протекает одновременно с разрывом связи между атомом углерода и уходящим галогенид-ионом. В переходном состоянии нуклеофил и нуклеофуг связаны с центральным атомом углерода посредством 2p-орбитали атома углерода и свободных пар электронов нуклеофила и уходящего иона:

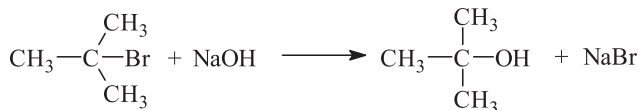


Подукт реакции претерпевает превращение – обращение конфигурации – правило Ингольда.

Скорость реакции очень чувствительна к размеру и количеству присоединенных групп. Поэтому механизм S_N2 легче всего подходит для первичных галогенидов или вторичных с небольшими заместителями.

Мономолекулярное нуклеофильное замещение (механизм S_N1) наблюдается у третичных алкилгалогенидов.

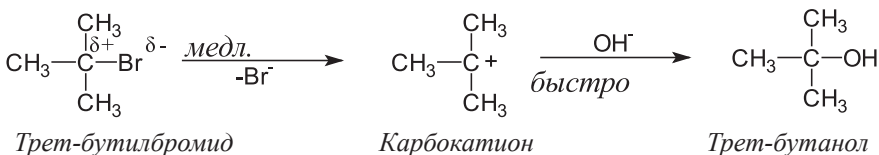
Рассмотрим механизм S_N1 на примере гидролиза третбутилбромида, в результате которого образуется трет-бутиловый спирт:



$$V = K \cdot C_{\text{R-Br}}$$

Для третичных алкилгалогенидов (и вторичных с объемными заместителями) возникают стерические затруднения, и нуклеофилу трудно подойти к электрофильному углероду.

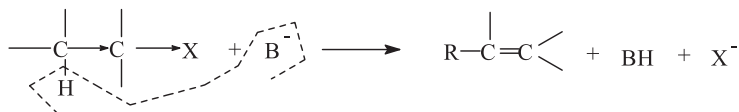
Поэтому реакция происходит ступенчато с образованием интермедиата карбокатиона.



Таким образом, механизм S_N1 состоит из медленной стадии диссоциации с образованием карбокатиона и второй быстрой стадии присоединения нуклеофила к карбокатиону. Реакция обычно сопровождается рацемизацией, т.е. образуется смесь энантиомеров.

• *Реакции отщепления (элиминирование)*. Другим характерным для галогеноалканов типом реакций являются реакции элиминирования (отщепления). Поскольку в процессе реакции от молекулы субстрата отщепляются атомы водорода и галогена, то такие реакции называются *дегидрогалогенированием*.

Атом галогена не только поляризует связь углерод-гетероатом (C-X), но под их влиянием (I-эффект) поляризуются и C-H связи у соседнего β -углеродного атома. Это приводит к появлению СН-кислотного центра, от которого под действием нуклеофила, являющегося и основанием, может происходить отрыв протона одновременно (синхронно) с отщеплением уходящей группы X:

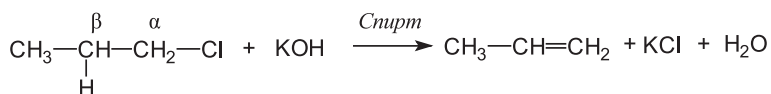


(основание) *Алкен СН-кислотный центр*

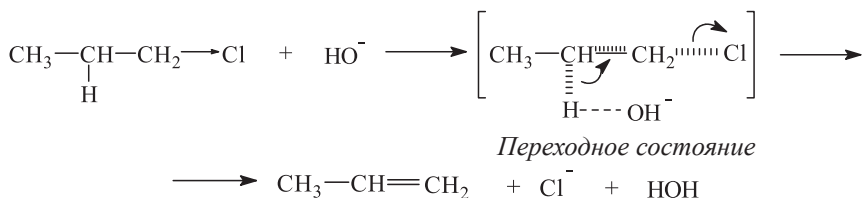
Реакции элиминирования могут протекать по двум различным механизмам: как *мономолекулярное элиминирование* (E-1-механизм) и как *бимолекулярное элиминирование* (E-2-механизм).

По механизму бимолекулярного элиминирования происходит дегидрогалогенирование первичных и вторичных галогеноалканов с небольшими по объему заместителями у реакционных центров.

Рассмотрим механизм бимолекулярного элиминирования на примере дегидрогалогенирования 1-хлорпропана. При действии концентрированного раствора KOH в спирте происходит удаление молекулы хлороводорода с образованием алкена;

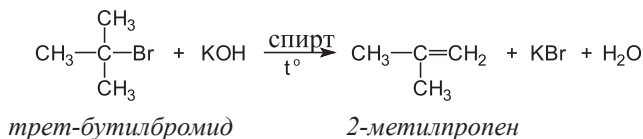


Механизм реакции: дегидрогалогенирование идет в одну стадию через переходное состояние с образованием активированного комплекса, между реагентом и субстратом, от которого одновременно отщепляется галогенид-ион и протон от β -углеродного атома:

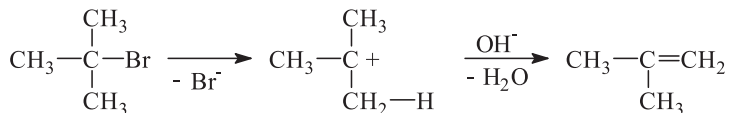


Реакция характеризуется кинетикой второго порядка. Таким образом, реакция является бимолекулярным элиминированием (E2-механизм).

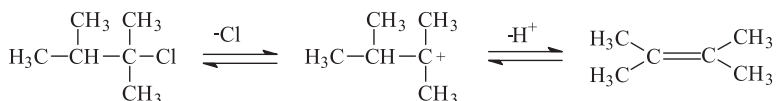
По механизму мономолекулярного элиминирования (E1) осуществляется дегидрогалогенирование третичных и вторичных галогеноалканов с объемными заместителями у реакционных центров, в случае, например, дегидрогалогенирования трет-бутилбромида:



Реакция представляет собой двухстадийный процесс. Стадией, определяющей скорость реакции, является отщепление галогена с образованием карбокатиона. За этой стадией следует быстрая атака основанием протона у β -атома углерода, и в результате образуется кратная связь:



По механизму мономолекулярного элиминирования осуществляется дегидробромирование и более сложных галогеналканов в этаноле. В продуктах реакции элиминирования преобладает более замещенный алкен, и реакция протекает преимущественно по правилу Зайцева:

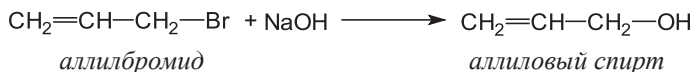


2-хлор-2,3-диметилбутан

2,3-диметилбутен-2

• **Реакционная способность аллил- и бензилгалогенидов.**

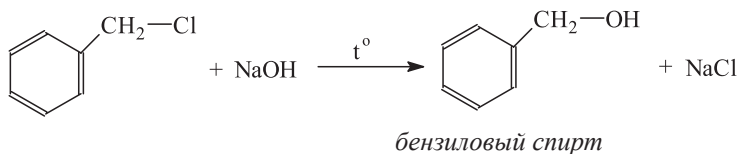
Аллил- и бензилгалогениды чрезвычайно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения. Например, гидролиз аллил- и бензилбромидов осуществляется кипячением с водой, а при использовании вместо слабого нуклеофила воды более сильного нуклеофила – водного раствора гидроксида натрия – реакция происходит уже при комнатной температуре. Рассмотрим гидролиз аллилбромида:



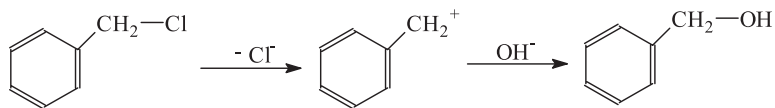
Значительная реакционная способность аллилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения обусловлена стабильностью интермедиата (аллильного карбокатиона), что уменьшает энергию активации, необходимую для его образования, и реализуется механизм $\text{S}_{\text{N}}1$:



Аналогично для бензилгалогенидов характерна склонность к реакциям мономолекулярного нуклеофильного замещения. Например, гидролиз бензилхлорида:



Механизм реакции S_N1 :

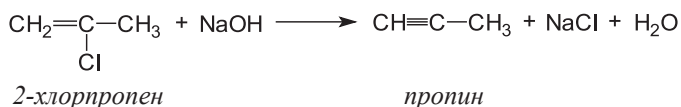


Бензильный карбокатион высокостабилен в связи с делокализацией положительного заряда по π -связям бензольного кольца.

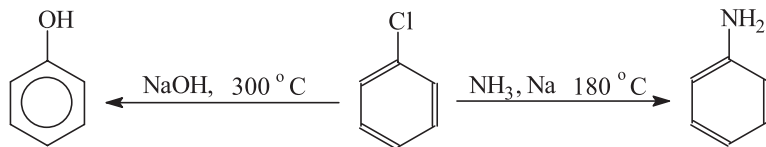
• **Реакционная способность винил- и арилгалогенидов.**

В этих соединениях галоген непосредственно связан с атомом углерода кратной связи или бензольного кольца. В отличие от аллил- и бензилгалогенидов, винил- и арилгалогениды обладают низкой реакционной способностью в обычных реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования. Так, нагревая винилхлорид или бромид, равно как и хлоро- или бромобензол, с нитратом серебра в этаноле в течение нескольких дней не удастся обнаружить даже следов хлорида или бромида серебра, тогда как данная реакция для аллильных, бензильных и третичных галогенопроизводных происходит практически мгновенно, а для первичных и вторичных галогенидов – в течение нескольких минут.

Винилгалогениды не удается превратить при действии обычных нуклеофильных реагентов в соответствующие спирты, простые эфиры, амины, нитрилы. В реакции элиминирования винилгалогенид при действии спиртовым раствором гидроксида натрия очень медленно и с небольшим выходом образует алкин:



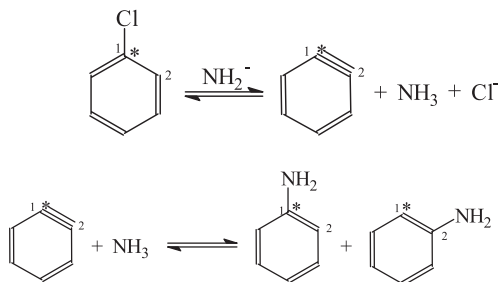
Гидролиз хлоробензола можно осуществить лишь при температурах выше 300°C и высоком давлении, аналогично и реакция с аммиаком протекает с трудом при высокой температуре:



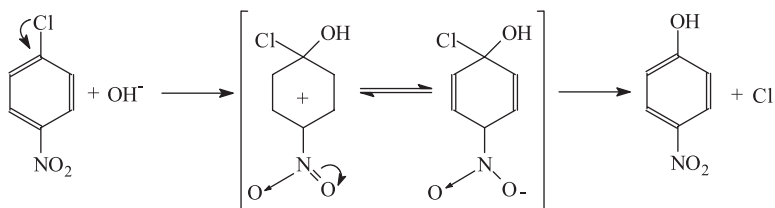
Инертность винил- и арилгалогенидов в перечисленных реакциях обусловлена их строением. Неподделенная пара электронов атома галогена вступает в p - π -сопряжение с двойной связью или π -электронной системой кольца.

Реакции нуклеофильного замещения такого рода происходят в две

стадии посредством механизма отщепления – присоединения ($S_N = E \rightarrow AN$). На первой стадии галоген удаляют в форме гидрохлорида и образуется промежуточное соединение, называемое *дегидробензол*. На второй стадии нуклеофил добавляют к образовавшемуся промежуточному соединению и получают продукт реакции:

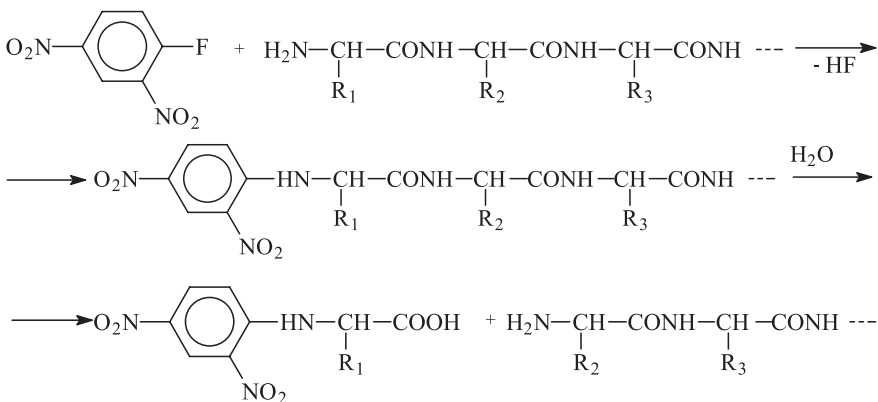


В случае арилгалогенидов, содержащих активирующие электроноакцепторные заместители в *орто*- и *пара*-положениях кольца, реализуется механизм *присоединения-отщепления*. Реакция осуществляется в две стадии, из которых лимитирующей обычно является первая. На первой стадии происходит атака нуклеофилом атома углерода, связанного с галогеном, с образованием интермедиата – анионного аналога *о*-комплекса, от которого затем отщепляется уходящая группа. Скорость данных реакций зависит от концентрации субстрата и нуклеофила, поэтому она в какой-то степени напоминает бимолекулярное нуклеофильное замещение у галогеноалканов:



Другое доказательство механизма присоединения – отщепления получено при изучении влияния природы уходящей группы. В реакции нуклеофильного замещения алкилгалогенидов лучшими нуклеофугами были иодид- и бромид-ионы, а фторид-ион – самой плохой уходящей группой. В механизме присоединения-отщепления чаще наблюдается обратная последовательность: фторпроизводные субстраты реагируют с большей скоростью. Наиболее электроотрицательный атом фтора вызывает наибольший дефицит электронной плотности у связанного с

ним атома углерода, что облегчает атаку нуклеофилом электрофильного атома углерода. Высокая реакционная способность фтороаренов используется в практических целях. В частности, одним из хороших реагентов, применяемых для анализа N-концевых аминокислот в пептидах, является 2,4-динитрофторобензол (*реагент Сенгера*).



15.3. Значение и отдельные представители

Трихлорметан (хлороформ) CHCl_3 – бесцветная тяжелая жидкость со сладковатым запахом. Не горюч, почти нерастворим в воде, хорошо растворяет жиры, смолы, каучук. На свету под действием кислорода воздуха медленно разлагается с образованием высокотоксичного фосгена, который далее может окисляться в оксид углерода (ГУ) и молекулярный хлор, образующиеся в результате разложения хлороводород и хлор; можно обнаружить при помощи нитрата серебра и иодида калия соответственно.

Хлороформ обладает сильным наркотическим действием. Медицинский хлороформ хранят в небольших склянках из темного стекла, заполненных доверху и плотно закрытых (предохранение от действия света и кислорода воздуха). Впервые для общего наркоза хлороформ был применен Дж. Симпсоном в 1847 г. и примерно в это же время в России знаменитым хирургом Н. И. Пироговым. В настоящее время его использование для наркоза ограничено из-за сравнительно высокой токсичности.

Триiodометан (йодоформ) CHI_3 – твердое вещество желтоватого цвета с резким характерным запахом. Плохо растворим в спирте, эфире, хлороформе, практически нерастворим в воде. Применяется наружно как антисептическое средство в виде мазей и присыпок.

Тетрахлорометан CCl_4 – тяжелая бесцветная жидкость с характерным запахом. Хорошо растворяет и экстрагирует жиры и масла, применяется в качестве растворителя лаков, смол, каучуков. Тетрахлорометан не горюч, при соприкосновении с огнем испаряется. Тяжелые пары тетрахлорометана ограничивают доступ кислорода. На этом основано его использование в огнетушителях. Тетрахлорометан токсичен, вызывает повреждения печени и почек.

Хлорэтан (этилхлорид) C_2H_5Cl – огнеопасный газ, легко сжижающийся при температуре $12\text{ }^\circ\text{C}$ в бесцветную жидкость. Хорошо смешивается со спиртом, эфиром. При попадании на кожу быстро испаряется, поглощая большое количество теплоты и оказывая сильное охлаждение. На этом основано его использование для местной анестезии, например, при травмах спортсменов во время соревнований.

2-Бромо-1,1,1-трифторо-2-хлорэтан (фторотан) $CF_3CHClBr$ – бесцветная подвижная жидкость с запахом, напоминающим запах хлороформа, не горюч. Обладает выраженными наркотическими свойствами, легко всасывается и быстро выделяется легкими, поэтому наркоз быстро проходит. Широко применяется для ингаляционного наркоза.

1-Метокси-1,1-дифторо-2,2-дихлорэтан (метоксифлуран) $CH_3OCF_2CHCl_2$ – бесцветная прозрачная жидкость со специфическим фруктовым запахом. Эффективное наркотическое средство, более активное, чем фторотан и диэтиловый эфир.

Трихлорэтилен $CHCl=CCl_2$ – бесцветная тяжелая жидкость с запахом хлороформа. Негорюч. Прекрасный растворитель жиров, масел, смол, применяется для химической чистки одежды. На свету под действием кислорода воздуха разлагается с образованием фосгена. Мощное наркотическое средство, применение которого показано для кратковременного наркоза.

Фтороуглероды – полностью фторированные углеводороды, называемые также перфтороуглеводородами, представляют собой особую группу соединений, отличающихся как от органических, так и неорганических веществ. Фтороуглероды получили широкую известность и стали активно изучаться после второй мировой войны, когда возникло промышленное производство ядерного топлива, и для разделения изотопов гексафторида урана понадобились стойкие к сильным химическим реагентам материалы. Фтороуглероды, особенно полностью фторированные полимеры, оказались необычайно устойчивыми к действию окислителей и агрессивных сред. Некоторые из них превосходили по устойчивости благородные металлы.

Отличительной особенностью химических свойств фтороуглеродов является их высокая инертность. Фтороуглероды не реагируют с сильными кислотами и основаниями, они реагируют с металлическими калием и натрием только при температуре выше 400 °С. Интересно отметить, что если у одного атома углерода наряду с двумя атомами фтора содержатся еще атомы хлора или брома, то и они становятся химически инертными. Некоторые из таких соединений, например, дифтородихлорометан (фреон-12) используются в качестве хладагентов в холодильниках.

Фторосодержащие полимеры обладают непревзойденной стойкостью к действию концентрированных кислот, растворов щелочей, окислителей и органических растворителей. Связь C-F настолько прочна, что не разрывается при действии подавляющего большинства реагентов.

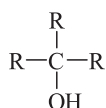
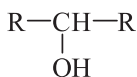
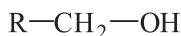
Политетрафторэтилен – $(\text{CF}_2\text{CF}_2)_n$ – полимер, макромолекулы которого упаковываются компактно, образуя плотный тяжелый полимер с высокой температурой плавления, поперечные связи отсутствуют. Политетрафторэтилен выдерживает нагрев до 250 °С, при 600-800 °С он деполимеризуется. Химическую устойчивость полимера можно объяснить тем, что вокруг цепи углеродных атомов создается сплошная оболочка из атомов фтора, защищающая атомы углерода от химического воздействия. Политетрафторэтилен, известный под торговым названием «тефлон», незаменим при изготовлении деталей приборов и аппаратуры, работающих в жестких условиях, а также электроизоляционных материалов. Тефлон используют для протезирования клапанов сердца, ответственных деталей медицинской аппаратуры.

16. ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ТИОАНАЛОГИ

Гидроксильными производными называют производные углеводов, в которых один или несколько атомов водорода замещены на гидроксильную группу.

В зависимости от типа гибридизации углеродного атома, непосредственно связанного с гидроксильной группой, гидроксильные производные углеводов делят на спирты R-OH (гидроксильная группа находится при атоме углерода в sp³-гибридизации) и фенолы Ar-OH (гидроксильная группа расположена при sp²-гибридизованном атоме углерода, входящем в ароматическую систему). Соединения с гидроксильной группой при sp²-гибридизованном атоме углерода, не входящем в ароматическую систему, получили название «енолы». Такие вещества, как правило, неустойчивы. Гидроксильные производные с группой – OH при атоме углерода в sp-гибридизации неизвестны.

В зависимости от числа гидроксильных групп в молекуле различают *одно, двух, трех* и полиатомные спирты и фенолы. По расположению гидроксильной группы в углеродной цепи спирты классифицируют на *первичные* (группа -OH расположена при первичном атоме углерода), *вторичные* (группа -OH расположена при вторичном атоме углерода) и *третичные* (группа – OH находится при третичном атоме углерода)



Сернистые аналоги спиртов называются *тиолами (тиоспирты)*. Для них характерна функциональная группа -SH (тиольная или меркапто-).

16.1. Одноатомные спирты

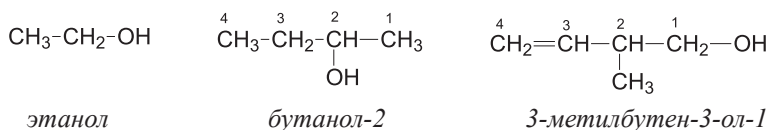
Одноатомными спиртами называют гидроксильные производные углеводов, содержащие одну гидроксильную группу, связанную с атомом углерода в sp³-гибридизации. В зависимости от природы углеводородного радикала одноатомные спирты подразделяют на три группы:

- *насыщенные* (алканолаы и циклоалканолаы) – гидроксильные производные алканов и циклоалканов;
- *ненасыщенные* (алкенолаы, алкинолаы, циклоалкенолаы и др.) – ги-

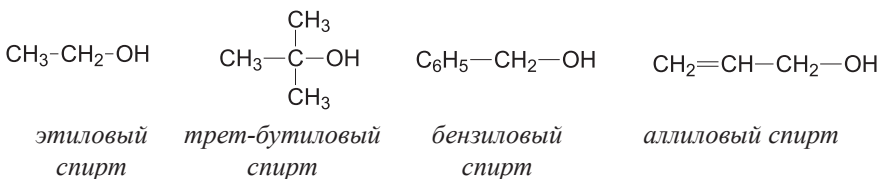
дроксипроизводные ненасыщенных углеводов, у которых гидроксильная группа не находится при кратной связи;

- *ароматические* (арилалканолы) – гидроксильные производные ароматических углеводов с группой -ОН в боковой цепи.

Для названия спиртов наиболее часто применяют заместительную номенклатуру IUPAC и радикально-функциональную номенклатуру. По заместительной номенклатуре название спирта образуют из названия углеводорода, соответствующего главной углеродной цепи, к которому прибавляют суффикс -ол с указанием положения гидроксильной группы в цепи углеродных атомов. Нумерацию главной углеродной цепи начинают с того конца, к которому ближе расположена гидроксильная группа.



По радикало-функциональной номенклатуре названия спиртов образуют из соответствующего названия углеводородного радикала, связанного с гидроксильной группой, к которому добавляют *-овый* и спирт:



Для спиртов характерна изомерия положения гидроксильной группы и изомерия углеродного скелета.

16.1.1. Способы получения

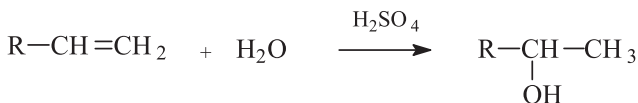
Большинство спиртов получают синтетически, даже натуральные. Методами синтеза, используемыми для получения спиртов, являются реакции окисления углеводов или реакции функциональных групп.

- *Гидролиз галогенопроизводных углеводов.*

Галогенопроизводные углеводов, атом галогена которых связан с sp^3 -гибридизованным углеродным атомом, в присутствии водных растворов щелочей при нагревании подвергаются гидролизу с образованием спиртов (См. тему галогенопроизводные):

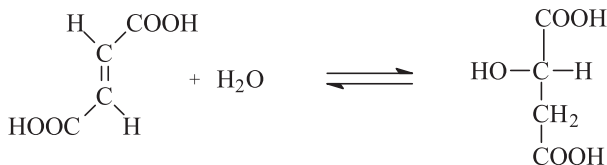


• *Гидратация алкенов.* Присоединение воды к алкенам приводит к образованию предельных спиртов (См. тему алкены):



Поскольку присоединение воды к алкенам происходит по правилу Марковникова, то в условиях данной реакции в зависимости от строения углеводорода образуются вторичные и третичные спирты. Из первичных спиртов этим способом можно получить только этанол.

Присоединение воды к фумаровой кислоте, как один из этапов биохимических превращений, известных как цикл Кребса, является стереоспецифическим присоединением, катализируемым ферментом фумаразой, и приводит к исключительному образованию L-яблочной кислоты:

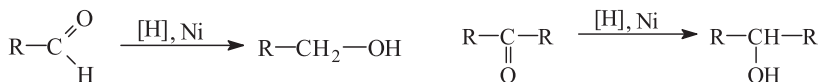


фумаровая кислота

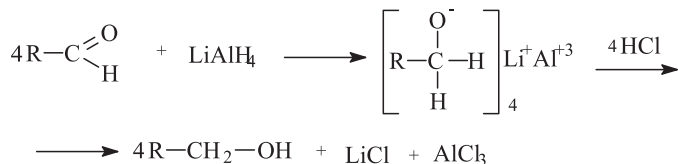
L-яблочная кислота

• *восстановление карбонильных соединений.*

Восстановление карбонильной группы до гидроксильной является довольно распространенным методом получения спиртов. В качестве восстановителей используют различные реагенты. Наиболее распространенный метод гидрирования карбонильных соединений заключается в обработке их натрием в этаноле. Очень часто используют каталитическое гидрирование в присутствии никеля Ренея, платины, палладия, при этом образуются первичные или вторичные спирты:

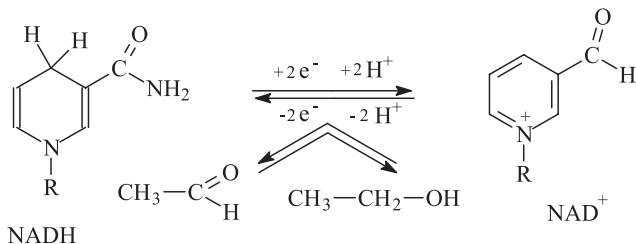


В лабораторных условиях для восстановления карбонильных соединений используют комплексные гидриды металлов: натрий борогидрид NaBH_4 или литий алюмогидрид LiAlH_4 .



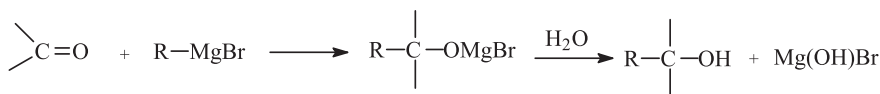
При этом из альдегидов получаются первичные спирты, а из кетонов – вторичные спирты.

Ферментативное восстановление карбонильной группы, катализируемое алкогольдегидрогеназой, происходит в живых организмах, например, превращение ацетальдегида в этиловый спирт. Партнером реакции, поставщиком гидрид-ионов является никотинадениндинуклеотид (NADH):



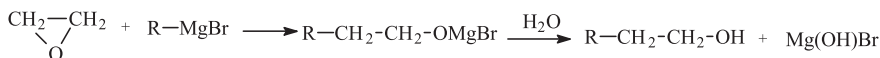
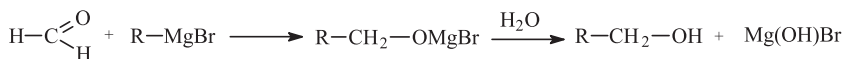
• *Взаимодействие карбонильных соединений с магнией-органическими соединениями (реактивами Гриньяра).*

Для получения спиртов используют реакцию магниейорганических соединений RMgX с альдегидами, кетонами и сложными эфирами. Синтез осуществляют в две стадии. На первой стадии молекула магниейорганического соединения присоединяется к молекуле карбонильного соединения по месту разрыва π -связи карбонильной группы, на второй стадии полученный алколят подвергают гидролизу, в результате которого образуется спирт:

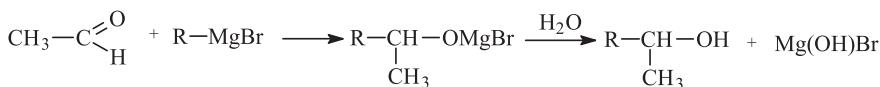


Тип образующегося спирта (первичный, вторичный или третичный) зависит от природы карбонильного соединения:

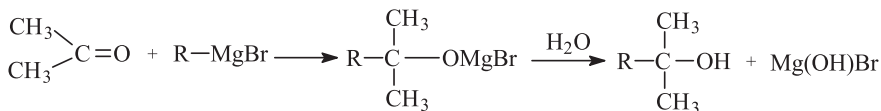
а) первичные спирты получаются из формальдегида или оксида этилена:



в) вторичные спирты образуются из других альдегидов:



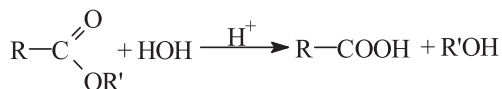
с) третичные спирты образуются из кетонов:



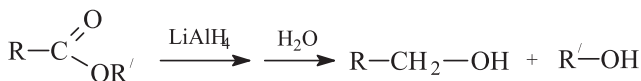
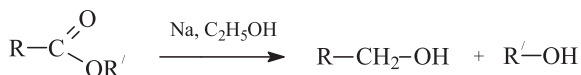
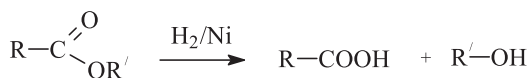
• *Превращение сложных эфиров карбоновых кислот в спирты.*

Спирты могут быть получены из сложных эфиров карбоновых кислот путем гидролиза, восстановлением или присоединением магнийорганических соединений к карбонильной группе сложных эфиров.

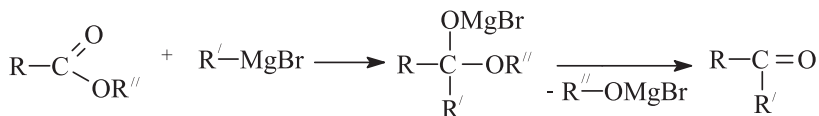
1) Кислотный гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот в условиях кислотного или основного катализа образует карбоновую кислоту и спирт:

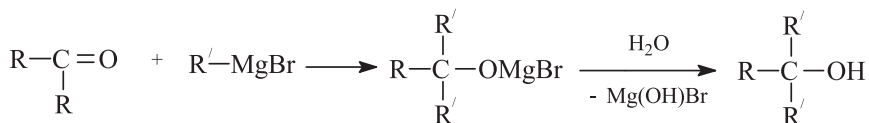


2) При восстановлении эфиры карбоновых кислот превращаются в спирты. Восстановление протекает легче, чем в случае карбоновых кислот, так что можно использовать несколько вариантов реакции: каталитическое восстановление, восстановление натрием в этаноле или восстановление с помощью гидридов металлов.



3) При действии магнийорганических соединений на сложные эфиры образуются третичные спирты. В данной реакции с одной молекулой эфира реагируют две молекулы реактива Гриньяра:





• *Спиртовое брожение углеводов* (глюкозы, фруктозы, сахарозы и др.) позволяет получить этиловый спирт



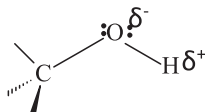
16.1.2. Физические и химические свойства

Насыщенные одноатомные спирты – бесцветные жидкости или кристаллические вещества со специфическим запахом.

Низшие члены гомологического ряда имеют характерный «спиртовый» запах; для бутанолов и пентанолов присущ неприятный «сивушный» запах; высшие алканолаы обладают приятным фруктовым запахом. циклоалканолаы, непредельные и ароматические спирты в большинстве случаев представляют собой жидкие или твердые вещества, имеющие приятный ароматный запах.

Спирты имеют более высокие температуры плавления и кипения, большую растворимость в воде, чем соответствующие углеводороды. Такое резкое различие между физическими свойствами спиртов и алканов обусловлено тем, что спирты являются полярными соединениями, они имеют две полярные связи С–О и О–Н. Существование на атомах гидроксильной группы частичных зарядов противоположного знака приводит к межмолекулярному взаимодействию гидроксильных групп и образованию водородных связей.

Химические свойства спиртов могут быть предсказаны на основе распределения электронной плотности в функциональной группе. Атом кислорода поляризует как связь С–О, так и связь О–Н:



- Полярность и поляризуемость связи О–Н обуславливают кислотный характер спиртов.
- Неподеленные пары электронов кислорода отвечают за основные свойства спиртов.
- Полярность связи С – О и ее поляризация протонированием объ-

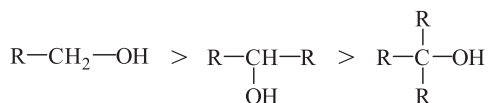
ясняют участие спиртов в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования.

- Наличие, по крайней мере, одного атома водорода на углероде, который связывается с гидроксильной группой, определяет окислительную способность спиртов.
- Природа радикала, связанного с группой О–Н, посредством его электронных эффектов, влияет на все эти свойства.

• **Кислотно-основные свойства.**

Спирты проявляют слабые кислотные и слабые основные свойства, то есть, они являются амфотерными веществами, их кислотные свойства обусловлены подвижностью атома водорода гидроксильной группы.

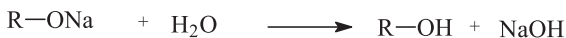
При этом электронодонорные заместители уменьшают кислотность и увеличивают основность спиртов. По этой причине первичные спирты являются более сильными кислотами, чем вторичные, а последние – более сильными, чем третичные:



Полярность связи О–Н в спиртах определяет её склонность к гетеролитическому разрыву. Спирты как кислоты реагируют со щелочными металлами, образуя алкоголяты (алкоксиды):



Алкоголяты легко разлагаются под действием воды до исходных спиртов, что подтверждает более низкую кислотность спиртов по сравнению с водой:



Алкоголяты широко используются в органическом синтезе в качестве сильных нуклеофильных реагентов в реакциях нуклеофильного замещения:



Основные свойства спиртов обусловлены наличием на атоме кислорода гидроксильной группы неподеленной пары электронов, способной присоединять протон. Так, с сильными кислотами первичные спирты образуют на холоде неустойчивые соли алкилоксония:

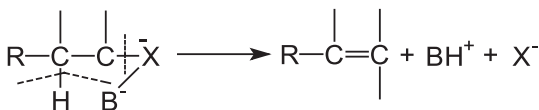




• **Реакции отщепления (элиминирования)**

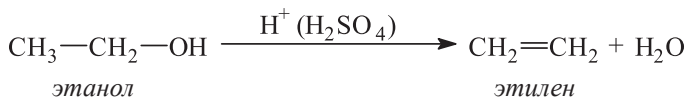
Для спиртов характерны не только реакции нуклеофильного замещения, но и реакции отщепления (элиминирования, E-реакции).

Гидроксильная группа не только поляризует связь углерод-кислород (C—O), но под ее влиянием (-I-эффект) поляризуются и C—H связи у соседнего β-углеродного атома. Это приводит к появлению СН-кислотного центра, от которого под действием нуклеофила, являющегося и основанием, может происходить отрыв протона одновременно (синхронно) с отщеплением уходящей группы X:



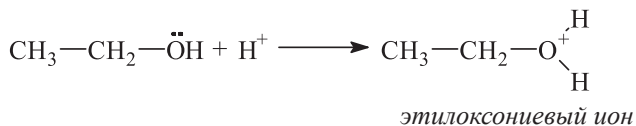
(основание) СН-кислотный центр алкен

Примером мономолекулярного элиминирования может служить реакция дегидратации спиртов, состоящая в отщеплении воды с образованием алкена. Дегидратация проводится при нагревании в сильноокислой среде, например, дегидратация этанола:



Механизм реакции: гидроксид-ион – трудно уходящая группа, поэтому для удаления ее нужно превратить в легко уходящую группу – в молекулу воды. Это можно осуществить только в условиях кислотного катализа путем протонирования спирта. Поэтому реакция идет в три стадии:

1) Протонирование:



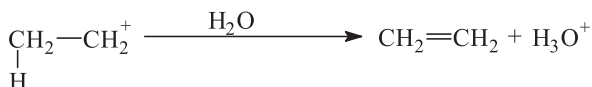
(быстрая стадия с образованием алкилоксониевого катиона).

2) Образование карбокатиона:



(медленная стадия отщепления воды с образованием карбокатиона).

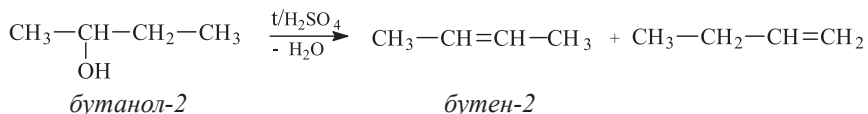
3) Возврат протона:



(быстрая стадия отщепления протона, т.е. возврат катализатора).

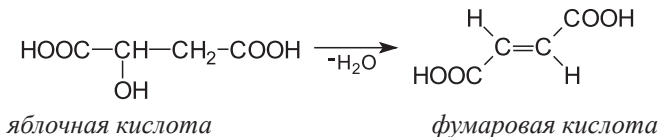
Таким образом, дегидратация происходит в кислой среде как мономолекулярная реакция, так как скорость второй стадии, являющейся самой медленной, зависит только от концентрации этилоксониевого катиона.

Внутримолекулярная дегидратация в ряду вторичных и третичных спиртов протекает согласно правилу Зайцева: протон отщепляется от соседнего, менее гидрогенизированного атома углерода.

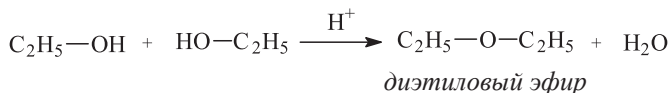


Реакция дегидратации соединений, содержащих гидроксильную группу и β -СН – кислотный центр, происходит и в живых системах (отщепление воды от соседних α -, β -углеродных атомов).

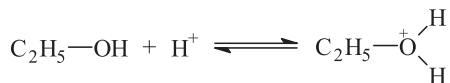
Например, в клетках под действием фермента аконитаза дегидратация лимонной кислоты приводит к образованию цис-аконитовой кислоты, а дегидратация яблочной кислоты под действием фумаразы – к образованию fumarовой кислоты:



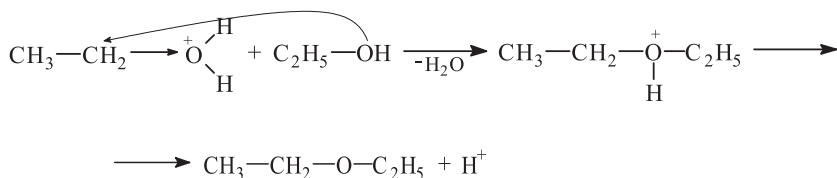
Для спиртов характерна и реакция межмолекулярной дегидратации с образованием простых эфиров и становится преобладающим процессом в присутствии каталитических количеств серной кислоты (спирт в избытке) и при температуре 140-160°C.



В начале идет протонирование спирта с образованием оксониевого иона:



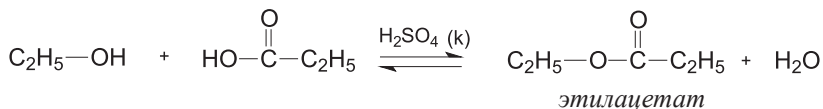
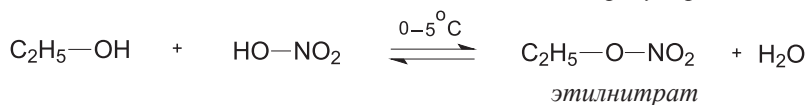
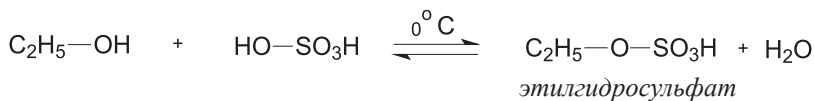
Затем следует нуклеофильная атака молекулой спирта:



Реакция идет по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. В отличие от первичных и вторичных спиртов, третичные спирты образуют простые эфиры по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$.

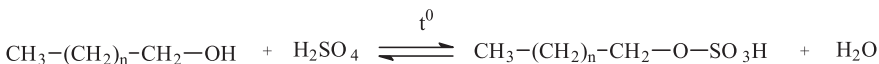
• **Взаимодействие с минеральными и органическими кислотами.**

Спирты реагируют с минеральными кислотами (серной, азотной, азотистой и др.) и органическими кислотами с образованием сложных эфиров.

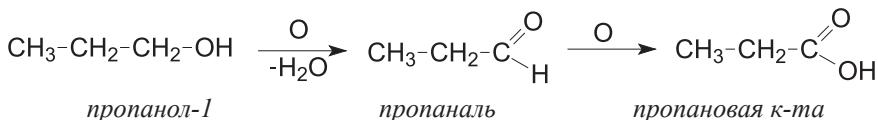


Реакция этерификации обратима. Для смещения равновесия вправо либо берут избыток одного из реагентов (обычно спирта), либо удаляют один из продуктов реакции. Взаимодействие спиртов с карбоновыми кислотами протекает в присутствии катализатора, чаще всего концентрированной серной кислоты.

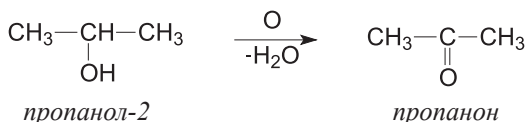
С практической точки зрения алкилгидросульфаты важны, потому что их соли используются в качестве синтетических биоразлагаемых анионных моющих средств.



• **Окисление.** Первичные, вторичные и третичные спирты по разному относятся к действию окислителей. Первичные спирты при окислении первоначально образуют альдегиды, которые могут окисляться далее, превращаясь при этом в карбоновые кислоты:

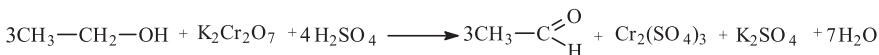


Вторичные спирты при окислении образуют кетоны:

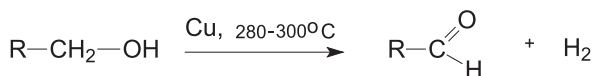


Третичные спирты устойчивы к окислению, однако в жестких условиях они окисляются с разрывом углеродного скелета молекулы и образованием смеси кетонов и карбоновых кислот.

В качестве окислителей для окисления спиртов используют оксид хрома (VI), дихромат калия в серной кислоте (хромовая смесь), перманганат калия в серной кислоте и др.:

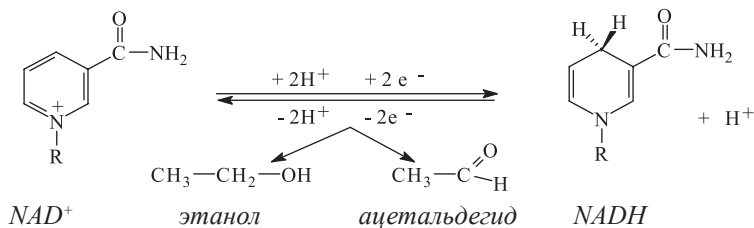


В промышленности для окисления первичных спиртов в альдегиды используют метод каталитического дегидрирования. сущность метода состоит в пропускании паров спирта над катализатором (мелкораздробленная медь) при 280-300 °С. Происходит отщепление молекулы водорода от молекулы спирта и образуется альдегид. Преимуществом каталитического дегидрирования является то, что предотвращается более глубокое окисление альдегида до кислоты:



В условиях данной реакции из вторичных спиртов синтезируют и многие кетоны.

В биохимических процессах окисление спиртов катализируется ферментами и коферментами. Например, окисление этанола происходит при участии кофермента NAD⁺



16.1.3. Отдельные представители. Применение

Метанол – бесцветная горючая жидкость с запахом, напоминающим запах этилового спирта, смешивается с водой во всех соотношениях (t кипения – 64,7 °С), ядовит, смертельная доза составляет – 25 г, меньшие количества (~10 г) приводят к слепоте. При окислении в организме превращается в формальдегид и муравьиную кислоту. Имеет значение как исходное соединение для синтеза органических веществ, как растворитель.

Этанол – бесцветная горючая жидкость с обжигающим вкусом и характерным запахом, смешивается с водой в любых соотношениях (t кипения – 78,3 °С), в небольших количествах оказывает опьяняющее действие, большие дозы приводят к наркотическому состоянию. В организме окисляется до уксусного альдегида, а затем до оксида углерода (IV) и воды. Широко используется как сырье и растворитель в органическом синтезе, в фармации и медицине (изготовление настоек, экстрактов, растворов) как обеззараживающее средство, для консервации различных анатомических препаратов, как горючее и др. Входит в состав алкогольных напитков. Для получения этанола с древнейших времен широко используется ферментативный гидролиз углеводов. В настоящее время этанол получают также гидратацией этилена. С водой этанол образует азеотропную смесь (t кипения – 78,15 °С), состоящую из 95,572 % спирта. Поэтому выпускаемый в промышленности спирт –ректификат содержит около 96,6 % этанола.

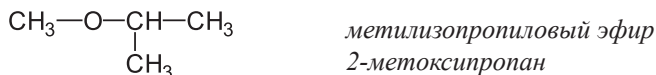
Аллиловый спирт – бесцветная жидкость с резким запахом (t кипения – 96,9 °С), смешивается с водой. Используют в производстве глицерина.

Бензиловый спирт – бесцветная жидкость, плохо растворимая в воде, растворима в органических растворителях (t плавления – 15 °С, t кипения 205 °С), содержится в эфирных маслах и бальзамах, относится к душистым веществам и используется в парфюмерии как фиксатор запаха, а также как растворитель для красителей, чернильных паст, казеина, восков и др.

16.2. Простые эфиры

Простые эфиры можно рассматривать как производные спиртов и фенолов, образующихся в результате замещения атома водорода гидроксильной группы углеводородным остатком, с общей формулой R-O-R.

Названия простых эфиров по радикало-функциональной номенклатуре обычно образуют из названий углеводородных радикалов R и R' (в алфавитном порядке), используя суффикс *-овый* и слово *эфир*. В заместительной номенклатуре IUPAC простые эфиры рассматривают как производные углеводородов, в которых один из атомов водорода замещен R-оксигруппой (RO-). за родоначальную структуру принимается более сложный по структуре радикал:

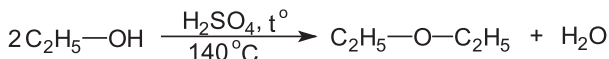


16.2.1. Способы получения

• **Взаимодействие алкоголятов или фенолятов с галогеналканами** (реакция Вильямсона).

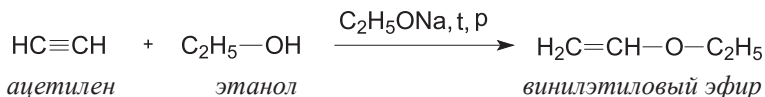


• **Межмолекулярная дегидратация спиртов.** При нагревании спиртов в присутствии концентрированной серной кислоты или других водоотнимающих средств образуются простые эфиры (см. тему спирты):



• **Присоединение спиртов и фенолов к алкинам** (см. тему алкины).

Реакция протекает по механизму A_N. спирты присоединяются к алкинам в присутствии алкоксидов и гидроксидов щелочных металлов с образованием виниловых эфиров:



16.2.2. Физические и химические свойства простых эфиров

Диалкиловые эфиры – это бесцветные жидкости со своеобразным эфирным запахом и относительно низкими температурами кипения. Молекулы простых эфиров не образуют межмолекулярных водородных связей.

В химическом отношении простые эфиры являются весьма инертными веществами. Простые эфиры проявляют слабые основные свойства, а под действием иодоводородной или концентрированной серной кислоты расщепляются.

• **Образование оксониевых солей.** Простые эфиры образуют с концентрированными минеральными кислотами (HCl, H₂SO₄, HNO₃ и др.) оксониевые соли. Протон кислоты присоединяется за счет неподеленной пары электронов атома кислорода:

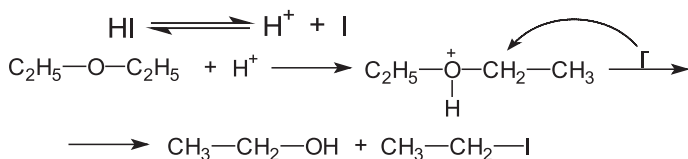


• **Реакции расщепления простых эфиров (ацидолиз).**

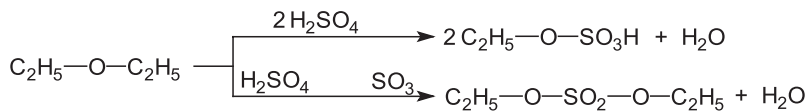
Реакцию расщепления органических соединений под действием кислот называют ацидолиз. Концентрированные кислоты (HI, HBr, H₂SO₄) уже при комнатной температуре расщепляют простые эфиры. В реакции с йодоводородной кислотой при эквимольном соотношении реагентов образуются галогенуглеводород и спирт.



Реакция проходит по механизму S_N2.



Расщепление простых эфиров под действием концентрированной серной кислоты приводит к образованию сложных эфиров серной кислоты:



• **Окисление простых эфиров.** Простые эфиры окисляются под действием кислорода воздуха с образованием взрывоопасных гидропероксидов R-O-OH и пероксидов R-O-O-R. Поэтому перегонку эфиров нельзя вести

досуха из-за опасности взрыва. Для разрушения пероксидов эфир обрабатывают восстановителем, разрушающим пероксид. Хранят свободные от пероксидов эфиры над металлическим натрием или гидридом кальция.

16.2.3. Отдельные представители. Применение

Диэтиловый эфир (этоксигетан) – бесцветная, летучая легковоспламеняющаяся жидкость со специфическим запахом, образующая с воздухом взрывчатую смесь (t кипения – $36,5\text{ }^\circ\text{C}$), смешивается с большинством органических растворителей. Не смешивается с водой, значительно легче последней. Широко применяется как растворитель. Важное применение нашел в медицине в качестве препарата для общего наркоза. При действии солнечного света на воздухе он легко окисляется с образованием уксусного альдегида, гидропероксида, пероксида и других весьма ядовитых веществ, присутствие которых недопустимо в эфире для наркоза.

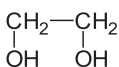
Диоксан – прозрачная бесцветная жидкость (t кипения – $101,5\text{ }^\circ\text{C}$), смешивается с водой, горит голубым пламенем. Эффективный растворитель органических веществ, ядовит.

Анизол (метоксибензол, метилфениловый эфир) – жидкость, смешивается с органическими растворителями, не смешивается с водой (t кипения – $153,8\text{ }^\circ\text{C}$), раздражает слизистые оболочки. Применяется в производстве душистых веществ, дисперсных красителей.

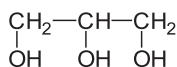
Фенетол (этоксигензол, фенилэтиловый эфир) – бесцветная жидкость, смешивающаяся с этанолом, эфиром и другими органическими растворителями, практически не смешивается с водой (t кипения – $170\text{ }^\circ\text{C}$). Используется как растворитель, а также в производстве душистых веществ.

16.3. Многоатомные спирты

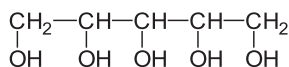
К группе многоатомных спиртов относятся соединения, содержащие две и более гидроксильных групп.



этандиол-1
этиленгликоль



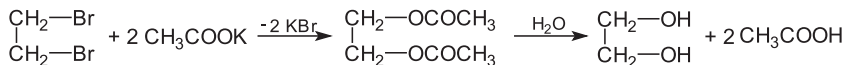
пропантриол-1,2,3
глицерин



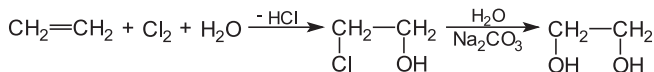
пентанпентол-1,2,3,4,5.
ксилит

16.3.1. Способы получения

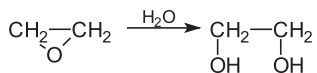
• *Гидролиз вицинальных дигалогенопроизводных.* Из-за плохой растворимости дигалогеналканы превращаются в диацетаты:



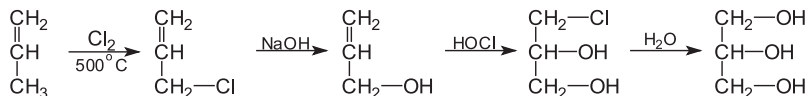
• **Гидролиз хлоргидринов или оксиранов.** В промышленности этиленгликоль получается из этилена через стадию образования этиленхлоргидрина:



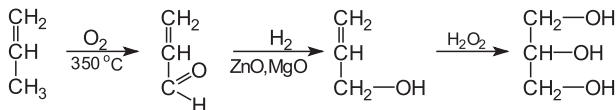
Более выгодной является гидратация этиленоксида:



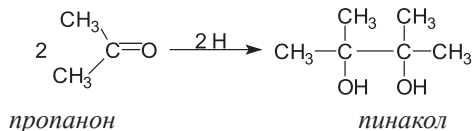
Глицерин получается из пропена по следующей схеме:



Разработаны менее токсичные методы без применения хлора:



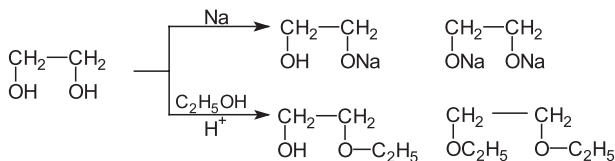
• **Восстановление кетонов амальгамами Mg(Al).** Например, из ацетона образуется пинакол:

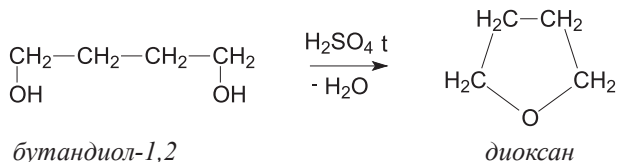


16.3.2. Химические свойства

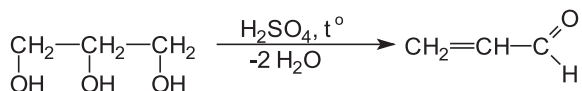
Многоатомные спирты вступают в те же реакции, что и одноатомные с участием одной или нескольких групп. Однако наблюдаются и некоторые особенности.

• **Реакции замещения**, например, образование гликолятов и эфиров:



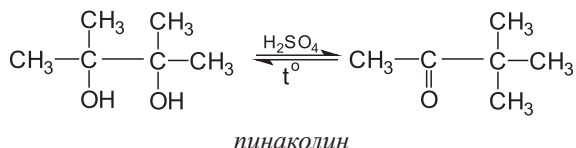


При нагревании глицерина с серной кислотой образуется акролен:

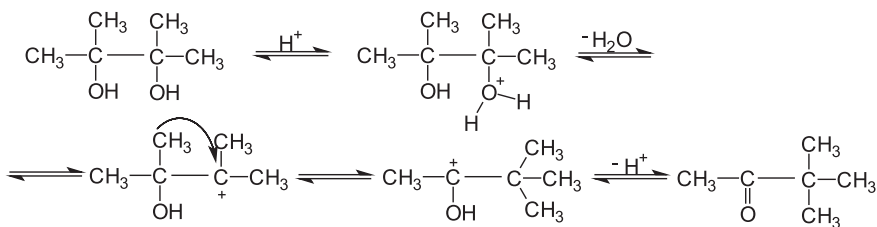


Данная реакция является реакцией идентификации глицерина и часто используется в фармацевтическом анализе. Акролеин имеет очень неприятный характерный раздражающий запах.

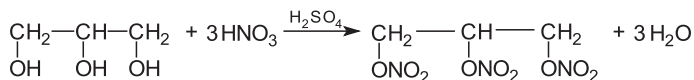
При дегидратации пинаколов образуются кетоны, носящие название *пинаколыны*. Эта реакция известна как внутримолекулярная дегидратация – перегруппировка – *пинаколиновая перегруппировка*:



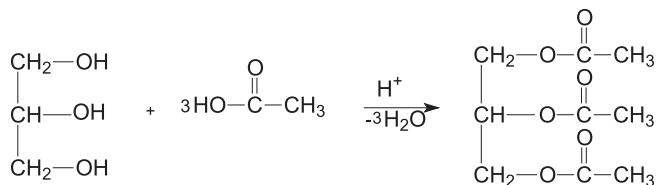
Механизм представляет собой внутримолекулярный нуклеофильный 1,2-сдвиг.



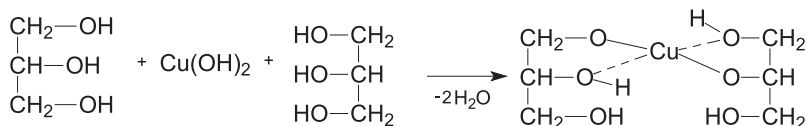
• **Реакции этерификации.** При взаимодействии гликолей с минеральными или органическими кислотами образуются сложные эфиры. При взаимодействии глицерина с концентрированной азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты получают полный азотнокислый эфир глицерина – тринитрат глицерина (*нитроглицерин*) (сосудорасширяющее средство, взрыв. вещество).



Аналогично в жестких условиях получается и полный уксусноокислый эфир глицерина – *глицеринтриацетат*:

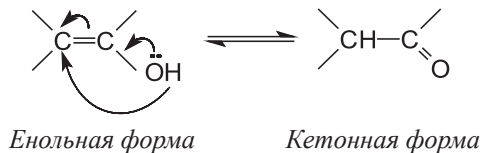


• **Взаимодействие с ионами тяжелых металлов.** При взаимодействии с гидроксидом меди (II) глицерин образует глицерат меди (II) (раствор синего цвета). Хорошая растворимость глицератов в воде объясняется их комплексным строением:



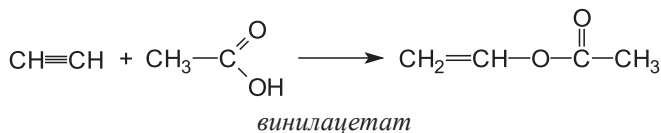
16.4. Непредельные спирты (енолы)

Гидроксильные производные углеводородов с OH-группой при двойной связи называют енолами. Такие соединения очень неустойчивые и по правилу Эльтекова легко изомеризуются в соответствующие альдегиды или кетоны.

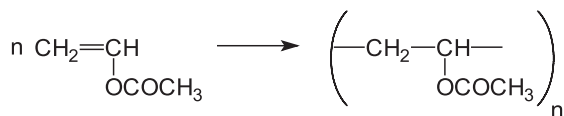


Приведенная прототипная изомерия называется кето-енольная таутомерия.

В отличие от енолов, их простые и сложные эфиры весьма устойчивы. Так известны сложные эфиры винилового спирта, например, винилацетат, который получают реакцией присоединения уксусной кислоты к ацетилену.



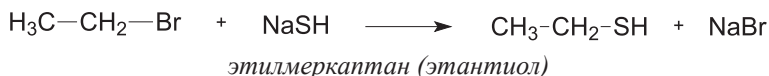
Винилацетат способен полимеризоваться с образованием поливинилацетата (ПВА).



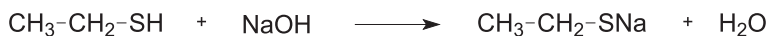
ПВА широко применяется в производстве лаков, красок, как основа для клеев. При гидролизе ПВА получают поливиниловый спирт (ПВС), который растворяется в горячей воде, и его растворы используются при изготовлении саморассасывающихся хирургических ниток, плазмозаместителей.

16.5. Тиоспирты (тиолы, меркаптаны)

Сернистые аналоги спиртов называются меркаптанами (тиоспиртами, тиолами). Они могут быть легко получены действием сульфида натрия на алкилгалогениды



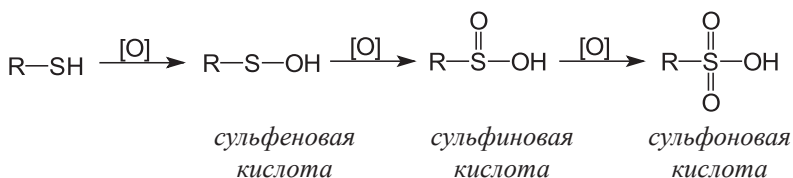
Группа —SH тиолов обладает более сильными кислотными свойствами, чем OH — группа спиртов, поэтому при действии щелочей тиолы образуют соли (алкантиоляты):



В отличие от спиртов, меркаптаны легко окисляются по атому серы. При окислении в мягких условиях (H_2O_2 , CuCl_2 и др.) образуются диалкилдисульфиды:



При окислении сильными окислителями (KMnO_4 , HNO_3 ...) образуются сульфокислоты:



16.6. Отдельные представители. Применение

Этиленгликоль (1,2-этанediол) – бесцветная вязкая жидкость (t кипения – $197,6\text{ }^{\circ}\text{C}$), гигроскопичен, смешивается с водой и этанолом, сильно понижает температуру замерзания воды и используется для приготовления антифриза. Очень токсичен. Широко используется для получения синтетических волокон.

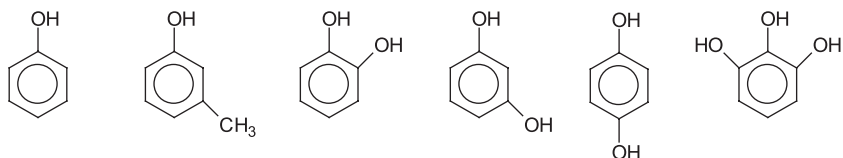
Глицерин (1,2,3-пропантриол) – бесцветная сиропообразная жидкость без запаха, со сладким вкусом, t плавления – $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ (t кипения – $290\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением)). Гигроскопичен, смешивается с водой и этанолом в любых соотношениях. Применяется в качестве основы для мазей и паст, добавки к мылам. В больших количествах глицерин используется для получения нитроглицерина.

Нитроглицерин (тринитрат глицерина) – тяжелая маслянистая жидкость со сладковатым жгучим вкусом, при нагревании или ударе взрывается, используется для изготовления динамита. В виде разбавленных спиртовых растворов нитроглицерин оказывает сосудорасширяющее действие и применяется в медицине при стенокардии.

17. ФЕНОЛЫ

Фенолами (аренолами) называют производные ароматических углеводородов, содержащие одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с атомами углерода ароматического цикла.

Название класса произошло от простейшего представителя – фенола C_6H_5OH . Фенолы классифицируют в зависимости от числа гидроксильных групп – одноатомные (аренолы), двухатомные (арендиолы), трех- и полиатомные фенолы (арентриолы, аренполиолы), например:



фенол м-крезол пирокатехин резорцин гидрохинон пирогаллол

Фенолы существенно отличаются по своим физическим и химическим свойствам и от спиртов. Главной причиной этих отличий является различный характер электронных взаимодействий гидроксильной группы с углеводородным радикалом.

В фенолах кислородный атом гидроксильной группы связан с атомом углерода ароматической системы и поэтому наряду с отрицательным индуктивным эффектом ($-I$) имеет место и положительный мезомерный эффект ($+M$).

Так как для гидроксильной группы мезомерный эффект по силе превосходит индуктивный ($+M > -I$), то суммарный частичный заряд на атоме кислорода фенольного гидроксила положителен, тогда как кислородный атом спиртового гидроксила имеет частичный отрицательный заряд.

Второй ряд отличий связан с различной реакционной способностью углеводородных радикалов. Эти отличия подчиняются закономерностям, которые характерны и для других функциональных производных углеводородов алифатического и ароматического рядов.

17.1. Одноатомные фенолы

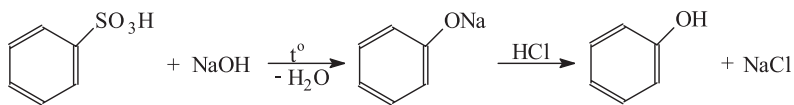
17.1.1. Способы получения

- **Выделение из природных источников.** Природным источником фенолов является каменноугольная смола. Каменноугольную смолу, образующуюся при коксовании угля путем перегонки, разделяют на

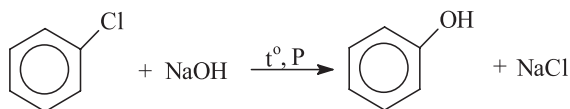
фракции, одной из которых является так называемое карболовое масло (t кипения – 175–210 °С). Это масло, содержащее до 40% фенолов и крезолов, подвергают непрерывной экстракции раствором гидроксида натрия. Извлеченные соли фенолов разлагают диоксидом углерода и перегоняют, собирая индивидуальные вещества (фенол и *о*-крезол) и смесь *м*- и *п*- крезолов, имеющих близкие температуры кипения.

Кроме того, фенол и крезолы образуются при крекинге нефти. Однако чаще всего фенол получают синтетическими методами.

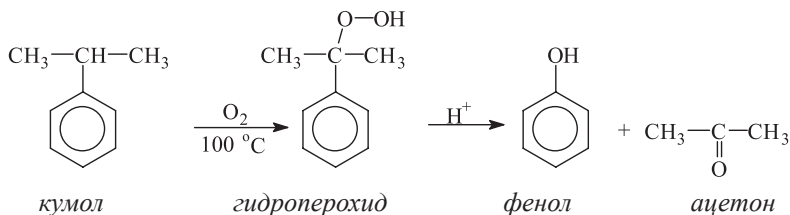
• **Сплавление сульфокислот со щелочью.** Способ заключается в сплавлении натриевых или калиевых солей ароматических сульфоновых кислот с твердыми щелочами при температуре 300–350 °С. Это один из наиболее старых способов синтеза фенолов, но он сохранил свое значение до настоящего времени для получения замещенных фенолов, в которых заместители устойчивы к воздействию щелочей при высокой температуре:



Аналогичным способом получают фенол из хлорбензола:

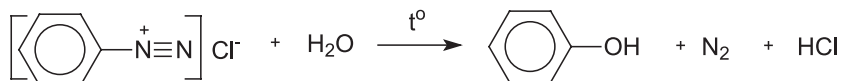


• **Кумольный способ получения фенола.** Данный способ получения фенола основан на окислении кумола (изопропилбензола).



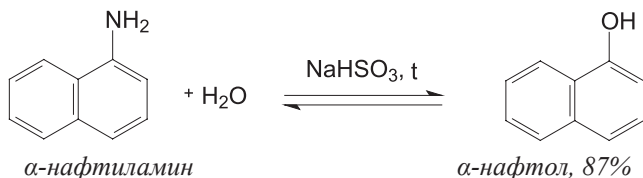
Окисление кумола – экономически выгодный метод, так как позволяет получить наряду с фенолом другой важный продукт – ацетон (на 1 кг фенола приходится 0,6 кг ацетона).

• **Разложение солей диазония.** Это важный лабораторный способ, позволяющий получить фенолы при нагревании водных растворов солей арилдиазония



Выходы фенолов при разложении солей диазония обычно невысоки (50-60%). Этот способ используют главным образом в тех случаях, когда необходимо получить замещенный фенол, свободный от изомеров, или когда иные способы получения данного фенола менее эффективны.

В ряду нафтиламинов (но не для анилина) аминогруппу можно заместить непосредственно на гидроксильную при кипячении с водным раствором гидросульфита натрия:



Реакция обратима. И прямую, и обратную реакцию называют реакцией Бухерера.

17.1.2. Физические и химические свойства

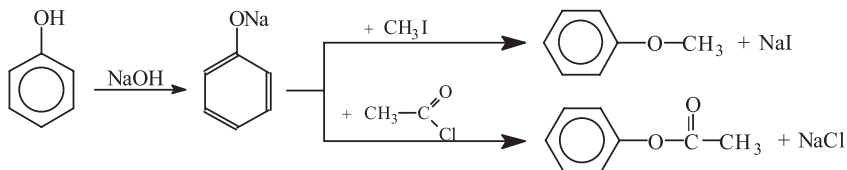
Простейшие фенолы представляют собой вязкие жидкости или низкоплавкие твердые вещества с очень специфическим устойчивым запахом («карболовый запах»). При хранении под действием кислорода воздуха они могут окисляться и приобретать темную окраску за счет примеси продуктов окисления.

Реакционными центрами в молекулах фенолов являются фенольная гидроксильная группа и ароматическое кольцо, взаимно влияющие друг на друга.

• **Кислотные свойства.** Фенолы – более сильные OH-кислоты, чем спирты. Доказательством более сильных кислотных свойств фенолов по сравнению со спиртами может служить их реакция с водными растворами щелочей с образованием солей – фенолятов (феноксидов):



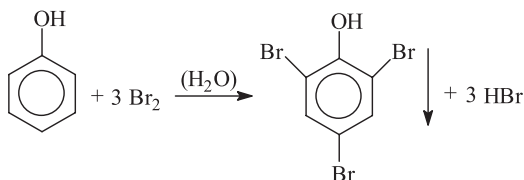
• **Образование простых и сложных эфиров.** Феноляты легко взаимодействуют с алкилирующими или ацилирующими реагентами, при этом реакции алкилирования и ацилирования протекают легко с участием феноксидов:



• **Реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце.**

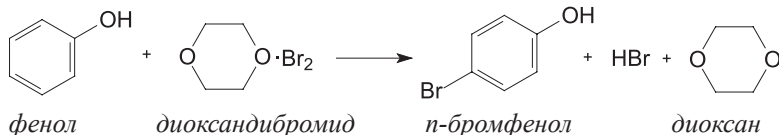
Гидроксильная группа, проявляя электронодонорные свойства, очень сильно активирует бензольное кольцо по отношению к электрофильным реагентам. Реакции электрофильного замещения в фенолах протекают в *o*- и *p*-положениях. В связи с высокой активностью фенолов необходимо принимать специальные меры для того, чтобы предотвратить реакции окисления и полизамещения. Фенольный гидроксид относится к сильным ориентантам I рода и настолько облегчает реакции S_E , что даже не требует катализатора.

– *Бромирование фенола.* Реакция галогенирования фенолов, учитывая их высокую реакционную способность, протекает очень легко в отсутствие катализатора. Они обесцвечивают бромную воду, причем происходит замещение всех атомов водорода в *o*- и *p*-положениях:

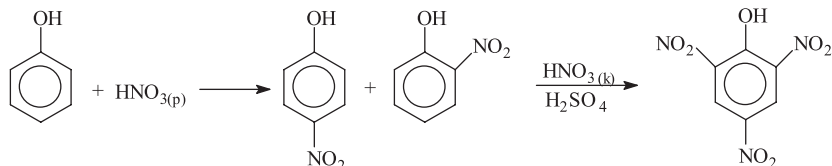


Бромирование фенола имеет важное значение в фармацевтическом анализе для идентификации фенола, т.к. образующийся трибромфенол выпадает в виде белого осадка.

Используя малополярные растворители и варьируя количество галогена, вводимого в реакцию с фенолом, можно получать моно- или дигалогенопроизводные. Для получения моногалогенопроизводных избирательности замещения удастся достичь только при тщательно подобранных условиях реакции, например, при использовании комплексных соединений брома (диоксандибромид). Этот электрофильный реагент имеет большой объем, и атака орто-положения фенола делается маловероятной.

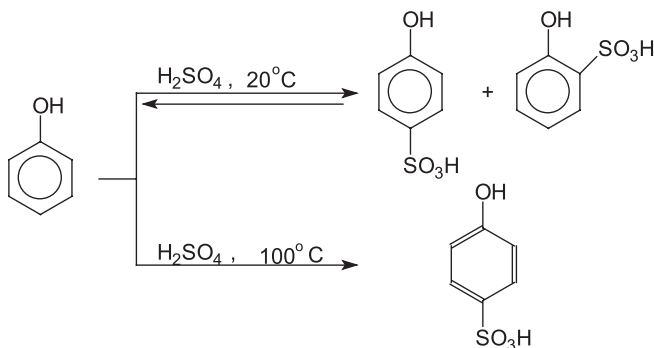


– *Нитрование фенола*. Реакция проходит при комнатной температуре при обработке разбавленной азотной кислотой с образованием смеси *o*- и *p*-нитрофенолов, а при дальнейшем нитровании нитрующей смесью образуется 2,4,6-тринитрофенол (*пикриновая кислота*).

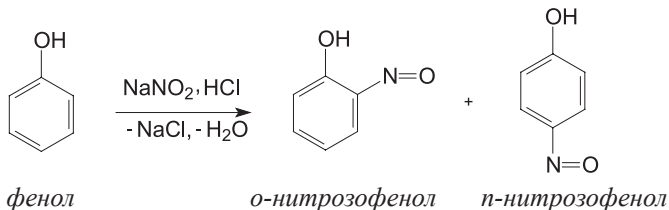


Ранее пикриновую кислоту использовали как взрывчатое вещество.

– *Сульфирование фенола* приводит к образованию смеси *o*- и *p*-изомеров, а при повышении температуры равновесие сдвигается в сторону образования *p*-изомера.

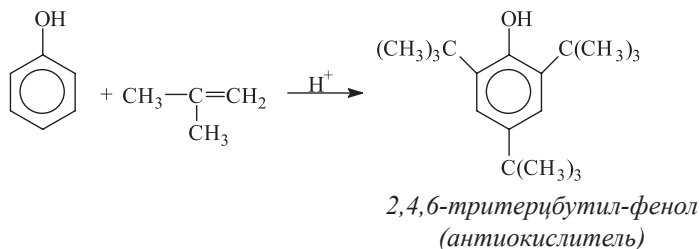


– *Нитрозирование*. Фенол сравнительно легко нитрозируется азотистой кислотой уже при комнатной температуре с образованием смеси орто- и пара-изомеров:



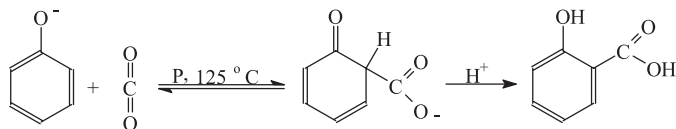
– *Алкилирование и ацилирование фенолов*. Алкилирование фенолов в условиях реакции Фриделя-Крафтса затруднено тем, что кислоты Льюиса образуют с неподеленной парой электронов кислорода неактивный донорноакцепторный комплекс. Однако фенолы могут быть алкилированы спиртами и алкенами в присутствии серной или фосфор-

ной кислоты. Как и арены, они при этом легко подвергаются полиалкилированию:



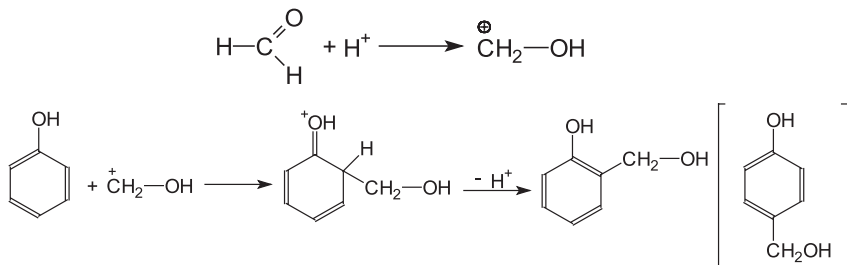
2,4,6-Триалкилфенолы, особенно с третичными алкильными группами, являются *антиоксидантами*. Они предотвращают окислительные процессы путем связывания свободных радикалов, вызывающих рост цепи в цепных реакциях.

– *Карбоксилирование фенола, реакция Кольбе-Шмитта*. При нагревании фенолята натрия в токе оксида углерода (IV) образуется салицилат натрия (*реакция Кольбе-Шмитта*, 1860 г.), который под действием минеральных кислот превращается в салициловую кислоту:

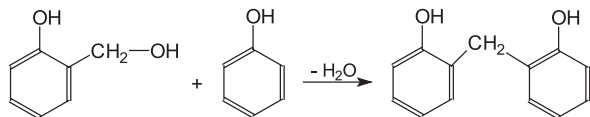


Салициловая кислота

– *Реакция гидроксиметилирования*. Реакция заключается в обработке фенолов формальдегидом в кислой или щелочной среде. Из самого фенола при этом образуется смесь о- и п-оксиметилфенолов. Реакция протекает по механизму электрофильного замещения $\text{S}_{\text{E}}^{\text{E}}$, где электрофилом в условиях кислотного катализа является катион $^+\text{CH}_2\text{OH}$:

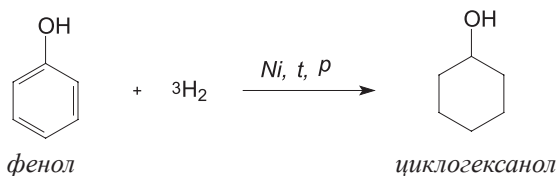


В избытке фенола образуется дигидроксидифенилметан:

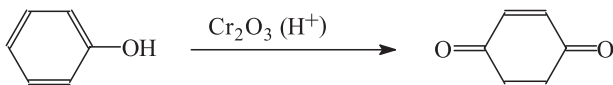


На этих реакциях основано производство фенолоформальдегидных смол.

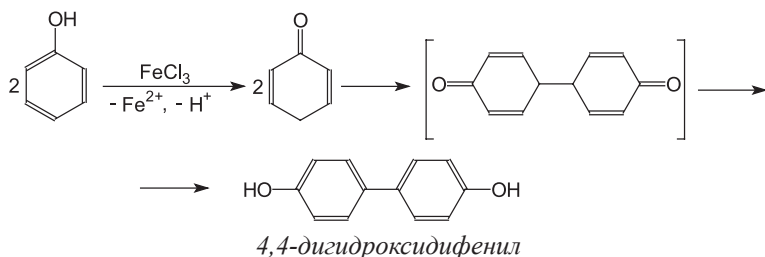
– *Реакции восстановления и окисления.* В условиях каталитического гидрирования фенолы восстанавливаются до циклоалканолов:



Окисление фенолов протекает сложно, в зависимости от природы окислителя образуются разные продукты. При окислении фенола оксидом хрома (VI) в кислой среде образуется п-бензохинон:



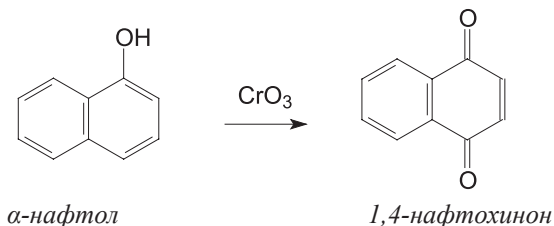
Окисление фенолов протекает по радикальному механизму, образующиеся при этом свободные радикалы в силу высокой реакционной способности могут сочетаться (окислительное сочетание), и происходит димеризация:



Окислительное свободнорадикальное сочетание фенолов лежит в основе образования многих природных соединений, например, алкалоидов.

Следует отметить, что в обычной реакции с FeCl_3 фенол дает фиолетовое окрашивание, вследствие образования комплексных соединений железа. Крезолы при этом образуют синее окрашивание, реакция является качественной на фенолы.

Нафтолы окисляются легче фенолов, а-нафтол при действии триоксида хрома превращается в 1,4-нафтохинон:



17.1.3. Отдельные представители. Применение

Фенол – бесцветные, розовеющие на воздухе вследствие окисления кристаллы (t плавления – 43 °С, t кипения – 182 °С), растворяется в воде (при 15 °С – около 8 %). Обладает антисептическими свойствами. В виде 5 %-ного водного раствора (карболовая кислота) используется в качестве дезинфицирующего средства. Нашел широкое применение в производстве пластмасс, красителей, взрывчатых веществ, лекарственных средств. Фенол токсичен, может вызвать ожоги кожи.

Крезолы (о-, м-, п-метилфенолы) – применяются для получения пластмасс, красителей и др. Смесь изомерных крезолов с мылами используется как дезинфицирующее средство в ветеринарной практике (лизол, креолин).

Тимол (2-изопропил-5-метилфенол) – кристаллическое вещество (t плавления – 50 °С, t кипения – 232,9 °С), хорошо растворим в этаноле, диэтиловом эфире, бензоле. Применяется в медицине как антисептическое и противоглистное средство, используется в производстве ментола.

Пикриновая кислота (2,4,6-тринитрофенол) – желтые кристаллы, мало-растворимые в воде, лучше – в органических растворителях. (t плавления – 122 °С). Взрывается при трении, нагревании до 300 °С, ударе, контакте с металлами и их оксидами. Пикриновая кислота применяется в производстве азокрасителей, широко используется в фармацевтическом анализе.

α-Нафтол (1-гидроксинафталин) – желтоватые кристаллы, плохо растворимые в воде, растворимые в спирте, диэтиловом эфире, хлороформе, бензоле (t плавления – 122 °С, t кипения – 286 °С). Применяется в производстве нафтолсульфокислот, галогено- и нитронафтолов, азокрасителей.

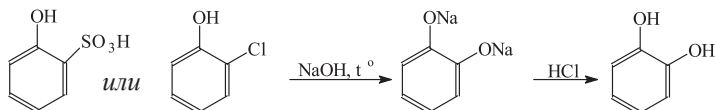
β-Нафтол (2-гидроксинафталин) – белый кристаллический порошок, растворимый в органических растворителях и нерастворимый в воде (t плавления – 93 °С, t кипения – 351 °С). Используется в производстве нафтолсульфокислот и антиоксидантов для каучуков, а также как реагент в фармацевтическом анализе.

17.2. Двух-, трех- и полиатомные фенолы

Легко окисляются, поэтому в свободном состоянии не встречаются, однако в растительном мире распространены соответствующие эфиры.

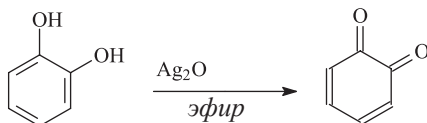
• **Пиракатехин** (1,2-дигидроксибензол).

Получается из сульфокислот или хлорфенолов:

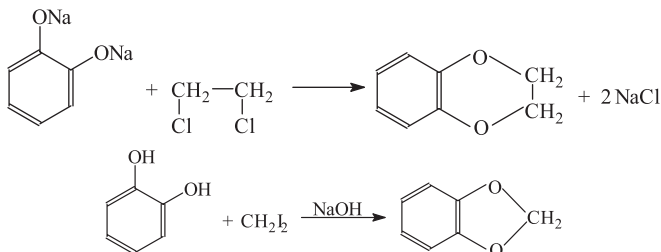


Химические свойства определены наличием двух фенольных гидроксил-ов, расположенных в *орто*-положении.

– легко окисляется с образованием *о*-бензохинона;



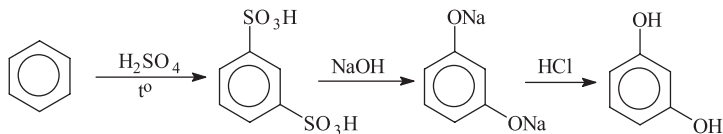
– при взаимодействии с вицинальными или геминальными дигалоген-производными образует циклические эфиры:



– с хлорным железом образует зеленое окрашивание.

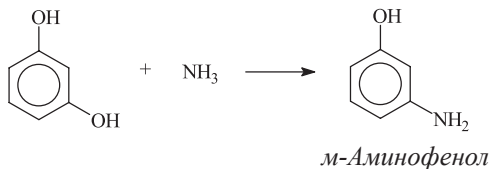
• **Резорцин** (1,3-дигидроксибензол).

Получается из соответствующей дисульфокислоты:

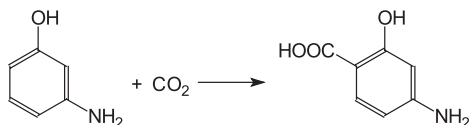


Резорцин дает все характерные для фенолов реакции, однако наблюдаются некоторые отличительные свойства:

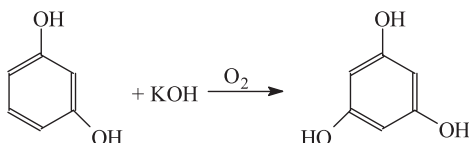
– участвует в реакциях замещения:



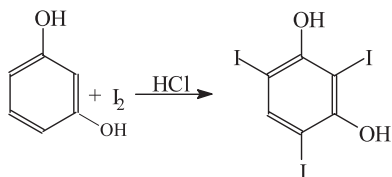
m-аминофенол используется для получения *p*-аминосалициловой кислоты (ПАСК), противотуберкулезное средство:



– под действием расплавленного KOH вступает в реакции нуклеофильного замещения с образованием флороглюцинола:



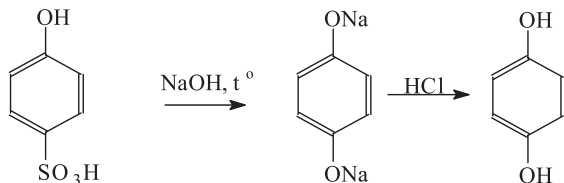
– При взаимодействии с йодом в соляной кислоте образуется триод-резорцин (риодоксол), обладающий противогрибковым и противовирусным действием:

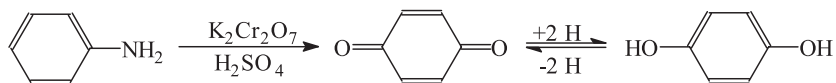


В отличие от пирокатехина, резорцин с хлорным железом даёт *синее* окрашивание.

• **Гидрохинон** (1,4-дигидроксibenзол)

Получается из *p*-сульфофенола или при окислении анилина:

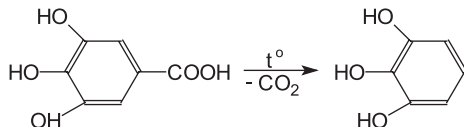




– с хлорным железом образует *желтое* окрашивание.

• **Пирогалол.** (1,2,3-тригидроксибензол).

Получается при декарбоксилировании галловой кислоты:



Пирогалол количественно поглощает кислород, поэтому используется в газоанализаторах. Используется в производстве красителей.

18. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

В альдегидах и кетонах карбонильная группа $>C=O$ является функциональной группой, поэтому оба класса этих родственных веществ относятся к *карбонильным соединениям*.

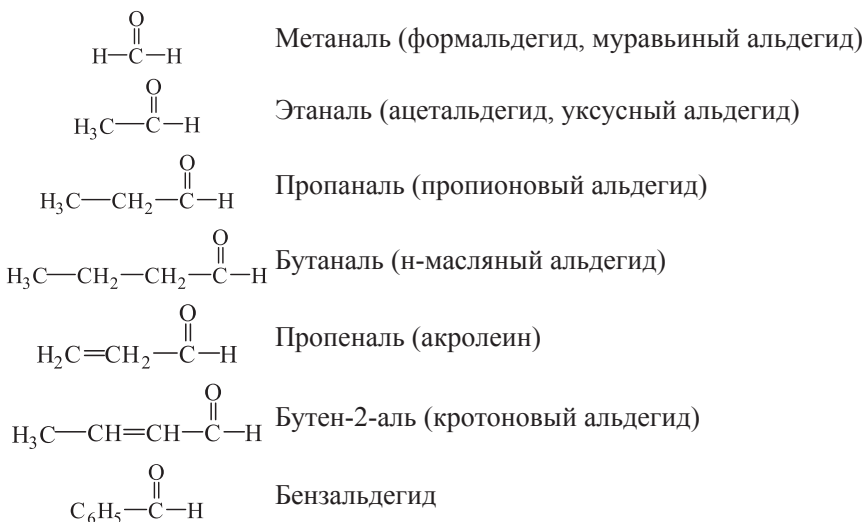


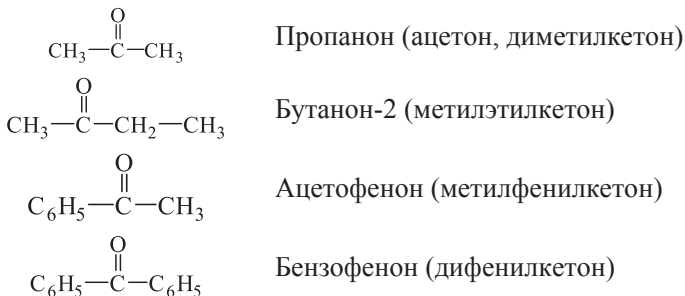
Альдегидами называются соединения, в которых карбонильная группа соединена с углеводородным радикалом и атомом водорода, а кетонами – карбонильные соединения с двумя углеводородными радикалами.

В зависимости от строения углеводородных радикалов, альдегиды и кетоны бывают *алифатическими* (насыщенными и ненасыщенными) и *ароматическими*. Кетоны, у которых карбонильная группа соединена с одинаковыми углеводородными радикалами, называются симметричными.

Принципы номенклатуры альдегидов и кетонов изложены ранее. Ниже, кроме систематических, приведены и многие тривиальные названия альдегидов и кетонов, используемые в заместительной номенклатуре ИЮПАК.

Альдегиды:

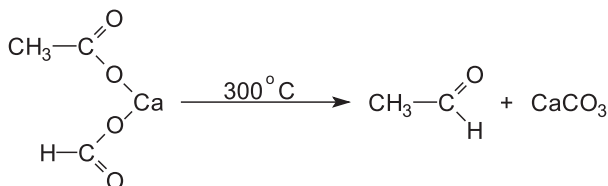


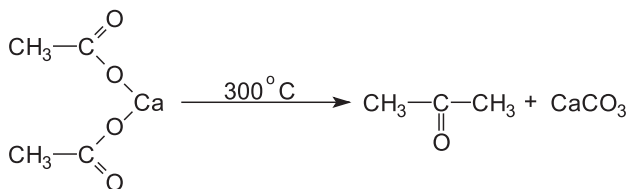
Кетоны:**18.1. Способы получения**

Альдегиды и кетоны по степени окисления занимают промежуточное положение между углеводородами и спиртами, с одной стороны, и карбоновыми кислотами и их производными, с другой. Поэтому для получения альдегидов и кетонов соответственно используют методы либо окисления, либо восстановления соединений указанных классов. Некоторые способы получения альдегидов и кетонов описаны в предыдущих главах: это гидратация алкинов (см. алкины), окисление первичных или вторичных спиртов (см. спирты), гидролиз геминальных дигалогеналканов (см. тему галогенопроизводные), окисление и озонлиз алкенов (см. тему алкены).

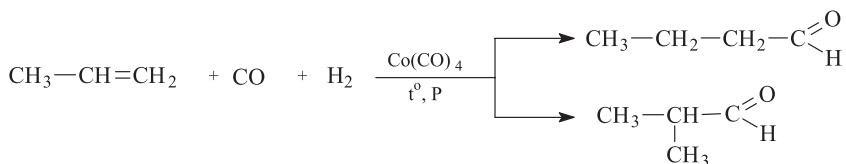
Другие способы получения альдегидов и кетонов будут рассмотрены ниже.

• **Пиролиз солей карбоновых кислот.** При пиролизе (термическое разложение) кальциевых, бариевых или ториевых солей карбоновых кислот образуются соответствующие карбонильные соединения. Из смешанной соли муравьиной и другой карбоновой кислоты получают альдегиды, а в остальных случаях образуются кетоны:



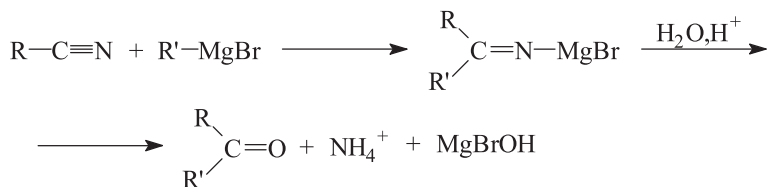


• **Оксосинтез (гидроформилирование алкенов).** В промышленности альдегиды получают взаимодействием алкенов с оксидом углерода (II) и водородом при повышенной температуре и давлении в присутствии платинового, никелевого или кобальтового катализаторов. Обычно образуется смесь изомеров:



• **Взаимодействие нитрилов с магнием органическими соединениями**

При взаимодействии нитрилов с реактивами Гриньяра образуются кетоны с высокими выходами:



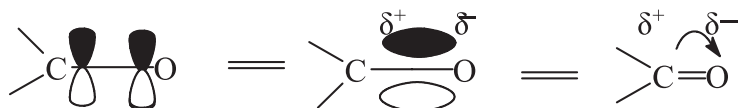
18.2. Физические и химические свойства

Низшие алифатические альдегиды и кетоны, за исключением газообразного формальдегида, представляют собой подвижные жидкости. Первые представители (формальдегид, ацетальдегид, ацетон) хорошо растворимы в воде за счет образования с ней водородных связей или гидратных форм. По мере удлинения углеродной цепи растворимость карбонильных соединений в воде снижается. Ароматические карбонильные соединения плохо растворимы в воде. Альдегиды и кетоны имеют более низкие температуры кипения, чем спирты и карбоновые кислоты с тем же числом атомов углерода. Это объясняется тем, что альдегиды и кетоны не образуют ассоциатов.

Большинство альдегидов и кетонов обладают характерным запахом.

Химические свойства альдегидов и кетонов определяются наличием в их молекуле карбонильной группы, строение которой представлено ниже.

Электронное строение двойной связи карбонильной группы характеризуется наличием одной σ -связи и одной π -связи. Однако двойная связь карбонильной группы сильно отличается от двойной связи этиленовых углеводов. Главное отличие заключается в том, что она сильно поляризована:



Благодаря такой поляризации альдегиды и кетоны способны вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами, которые атакуют атом углерода карбонильной группы.

Химия альдегидов и кетонов исключительно разнообразна. Многочисленные реакции, в которые способны вступать карбонильные соединения, позволяют получать вещества многих классов. В молекулах карбонильных соединений есть несколько реакционных центров:

- Электрофильный центр – карбонильный атом углерода, возникновение частичного положительного заряда на котором обусловлено полярированностью связи $C=O$. Электрофильный центр участвует в реакциях нуклеофильного присоединения.

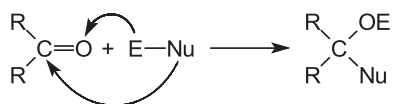
- Основной центр – атом кислорода с неподеленными парами электронов. С участием основного центра осуществляется кислотный катализ в реакциях присоединения, а также в процессе енолизации.

- α -СН-кислотный центр, возникновение которого обусловлено индуктивным эффектом карбонильной группы. При участии СН-кислотного центра протекают многие реакции карбонильных соединений, в частности реакции конденсации.

- Связь $C-H$ в альдегидной группе, разрывающаяся в реакциях окисления.

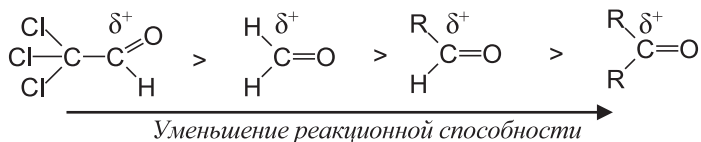
- Ненасыщенные и ароматические углеводородные радикалы, подвергающиеся атаке электрофильными или нуклеофильными реагентами.

Нуклеофильное присоединение – наиболее характерная реакция карбонильных соединений. В большинстве случаев эта реакция осуществляется по схеме:



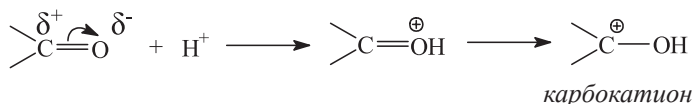
Легкость нуклеофильной атаки зависит от следующих факторов:

а) от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы:

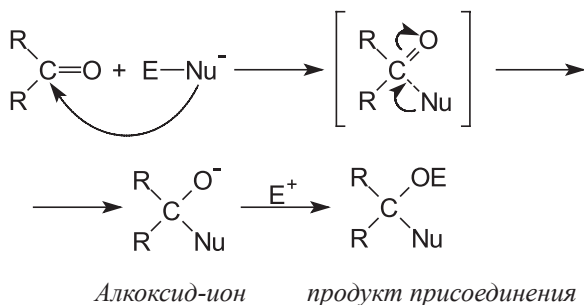


По этой причине альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.

в) от кислотно-основных свойств среды; в кислой среде активность карбонильной группы увеличивается в результате протонирования и образования активного карбокатиона:



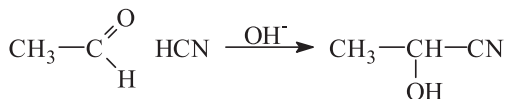
Общий механизм A_N реакций можно представить следующим образом:



По приведенному выше механизму осуществляется ряд важных реакций альдегидов и кетонов.

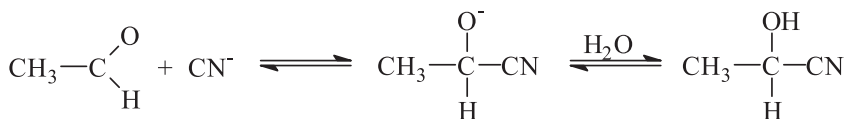
К реакциям A_N альдегидов и кетонов относят: присоединение циановодородной кислоты, натрия гидросульфита, воды, спиртов, взаимодействие с магнием органическими соединениями. Нуклеофильное присоединение начинается с атаки нуклеофилом электронодефицитного атома углерода карбонильной группы. В качестве нуклеофила могут быть ионы или нейтральные частицы.

• **Присоединение циановодородной кислоты.** В присутствии каталитических количеств щелочи циановодородная кислота присоединяется к альдегидам и кетонам с образованием *α*-гидроксинитрилов (циангидринов).



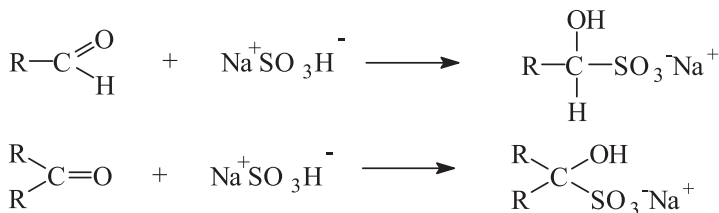
нитрил α-оксипропионовой кислоты

Реакция протекает в присутствии основания, нуклеофилом является цианид-ион:



Образующиеся гидроксинитрилы легко гидролизуются до соответствующих α-гидроксикислот, что используется в синтезе этих кислот, а также для удлинения углеродной цепи в различных превращениях.

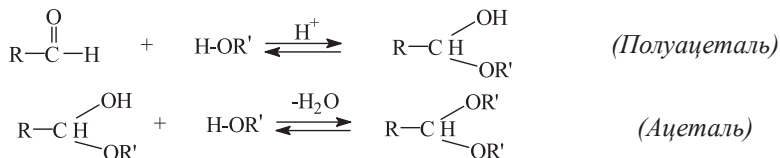
• **Присоединение гидросульфита натрия.** Альдегиды и метилкетоны реагируют с гидросульфитом (бисульфитом) натрия, образуя бисульфитные соединения. Кетоны более сложного строения в реакцию не вступают. Взаимодействие протекает без катализатора, так как гидросульфит-ион – достаточно сильный нуклеофил:

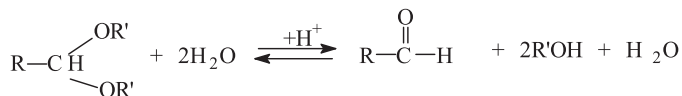


Реакция с бисульфитом натрия является качественной на карбонильную группу, а также используется для выделения и очистки альдегидов и кетонов.

• **Присоединение спиртов (реакция ацетализации).**

Спирты при взаимодействии с альдегидами легко образуют полуацетали; при обработке полуацеталей избытком спирта в кислой среде образуются ацетали:

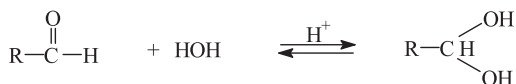




Такое свойство ацеталей используется в органическом синтезе для защиты альдегидной группы.

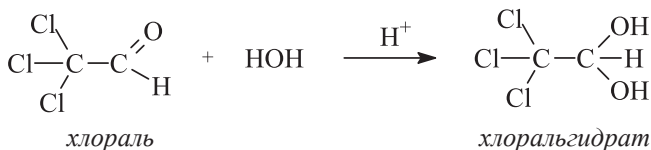
Кетоны из-за низкой реакционной способности и пространственных препятствий со спиртами не взаимодействуют, поэтому кетали получают, используя другие синтетические методы.

Взаимодействие альдегидов с водой идет аналогично реакции взаимодействия со спиртами. Растворение альдегидов в воде сопровождается образованием гидратов, которые представляют собой продукты присоединения молекулы воды по карбонильной группе. Как правило, гидраты альдегидов неустойчивы, в водных растворах они находятся в динамическом равновесии с альдегидом:



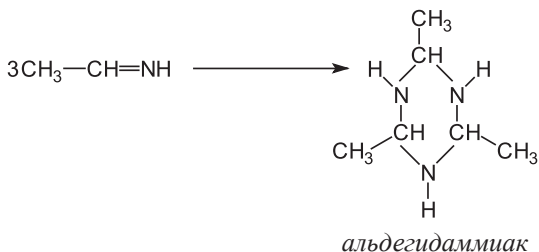
Положение равновесия определяется строением карбонильных соединений. Формальдегид в воде практически полностью гидратирован, ацетальдегид – наполовину, а ацетон – почти не взаимодействует с водой. Гидраты альдегидов существуют только в растворе и выделить их невозможно; при перегонке они разлагаются. Существование гидратов доказывают с помощью физических методов исследования.

В некоторых случаях, когда карбонильная группа связана с сильным электроноакцепторным заместителем, образовавшийся гидрат может быть выделен в свободном виде. Трихлорацетальдегид (хлораль), присоединяя молекулу воды, превращается в хлоральгидрат, представляющий собой устойчивое кристаллическое вещество:

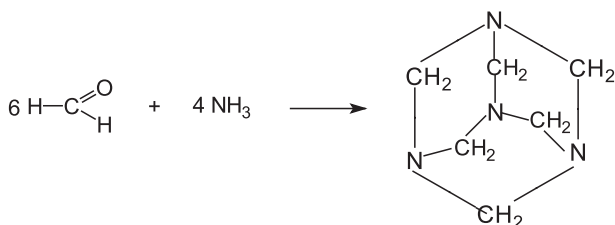


Отщепить воду от хлоральгидрата удастся только при действии серной кислоты. Хлоральгидрат применяется в медицинской практике как успокаивающее и противосудорожное средство.

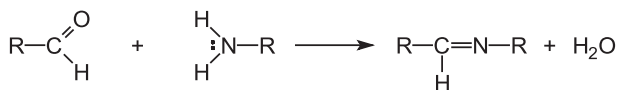
Устойчивым гидратом является нингидрид – реагент для определения α-аминокислот:



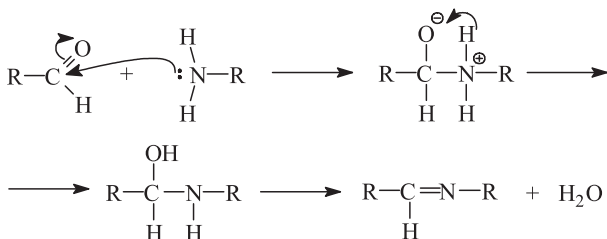
При конденсации формальдегида с аммиаком образуется гексаметилентетрамин (уротропин), используемый в медицине в качестве дезинфицирующего средства.

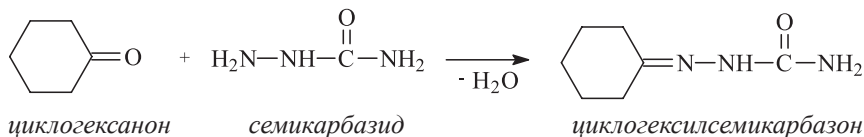


Взаимодействие с первичными аминами. Альдегиды и кетоны вступают в реакции присоединения-отщепления с первичными аминами, в результате которых образуются органические соединения, содержащие C=N группу вместо C=O, N-замещенных иминов (азометинов), и выделяется вода:



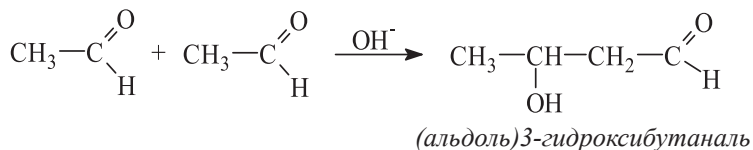
Присоединение нуклеофила к карбонильному соединению протекает через биполярный ион и приводит к образованию неустойчивого *гем*-аминоспирта, который затем подвергается дегидратации в конечный продукт. Такой ход реакций альдегидов и кетонов с соединениями, содержащими аминогруппу, обуславливает их общее название как *реакции присоединения-отщепления*.



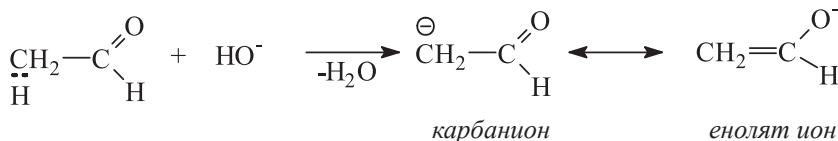


• **Реакции альдольной конденсации.**

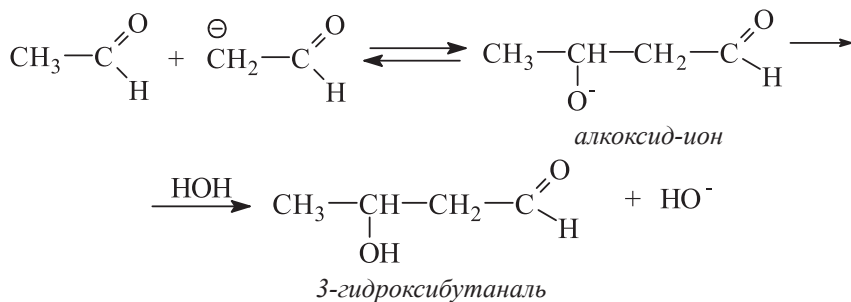
При действии на альдегиды небольших количеств разбавленной щелочи происходит конденсация двух молекул альдегида. Продукт этой реакции обладает альдегидной и спиртовой группой, т.е. представляет собой альдол. Данная реакция характерна для альдегидов и кетонов, обладающих α СН-кислотностью. Так, уксусный альдегид при действии на холоде слабых растворов щелочей превращается в альдол:



Каталитическое действие щелочи состоит в том, что она способствует образованию карбаниона:

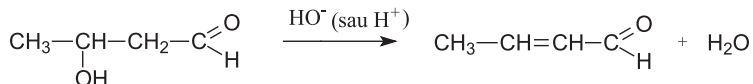


Енолят-анион обладает сильными нуклеофильными свойствами и атакует атом углерода карбонильной группы второй молекулы альдегида с образованием альдоля:



Альдольная конденсация – обратимая реакция, обратный процесс называется **альдольным расщеплением** (ретроальдольной реакцией).

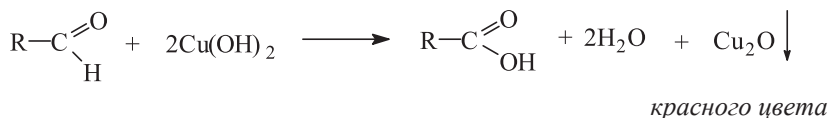
Если альдольная конденсация сопровождается отщеплением воды (это часто происходит при повышенной температуре), то такая реакция называется **кратоновой конденсацией**. Протеканию реакции дегидратации способствует наличие в альдоле α -СН-кислотного центра и р,д-сопряжения в образующемся α,β -ненасыщенном альдегиде или кетоне:



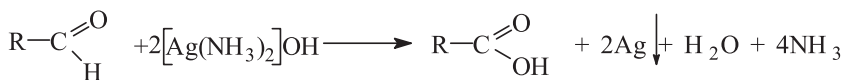
Реакции альдольной конденсации протекают в клетках растений и животных при участии биологических катализаторов-ферментов. Например, в процессе фотосинтеза из двух фрагментов-фосфорилированных дигидроксиацетона и глицеральдегида – в результате альдольной конденсации образуется фруктоза.

• **Окисление и восстановление карбонильных соединений**

Альдегиды и кетоны по-разному относятся к действию окислителей. Альдегиды очень легко окисляются; даже при действии таких слабых окислителей, какими являются ионы Ag^+ и Cu^{2+} , они превращаются в карбоновые кислоты:

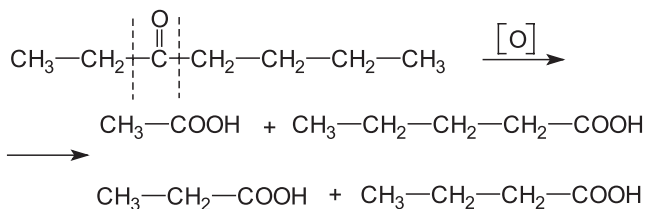


Реакцию окисления альдегидов аммиачным раствором серебра оксида (реактив Толленса) называют реакцией «серебряного зеркала». Ион серебра в этой реакции восстанавливается до свободного серебра, который выделяется в виде зеркала на стенках пробирки:

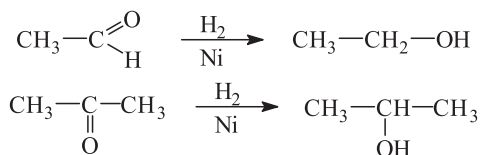


Реакции окисления альдегидов аммиачным раствором серебра оксида и гидроксидом меди используются в аналитической практике для обнаружения альдегидной группы. Кетоны в этих условиях не окисляются, поэтому эти реакции могут быть использованы и для отличия альдегидов от кетонов.

Кетоны в таких условиях не окисляются, а окисляются лишь при действии сильных окислителей, например, перманганата калия. При этом происходит расщепление молекулы с образованием смеси кислот, например:



Реакцию восстановления альдегидов и кетонов широко используют для получения спиртов (альдегиды восстанавливаются до первичных, а кетоны – до вторичных спиртов).

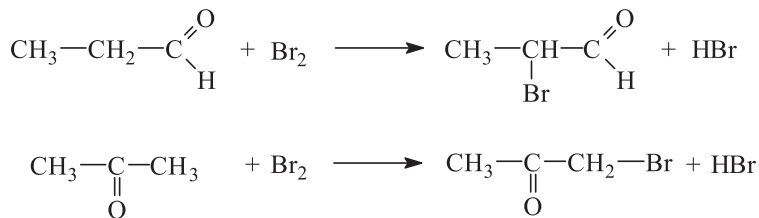


Восстановление альдегидов или кетонов до спиртов в лаборатории проводят литием алюмогидридом LiAlH_4 или водородом в момент выделения.

• **Реакции с участием α -углеродного атома.**

К числу реакций с участием α -углеродного атома относятся галогенирование и выше рассмотренная альдольная конденсация.

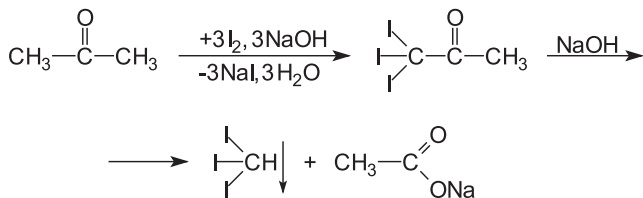
При галогенировании альдегидов и кетонов образуются α -галогенопроизводные:



α -Галогенопроизводные альдегидов и кетонов являются лакриматорами.

Для метилкетонов и ацетальдегида характерна галоформная реакция. При взаимодействии с хлором, бромом или йодом в щелочной среде они галогенируются по метильной группе. Полученные продукты – тригалогенкетон или тригалогенацетальдегид – расщепляются в щелочной среде на соль карбоновой кислоты и галоформ (хлороформ, бромформ, йодоформ).

В случае йодирования в щелочной среде реакция идет с выделением йодоформа CHI_3 – кристаллического вещества желтого цвета с характерным запахом:

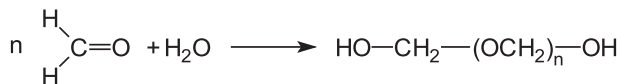


Реакция образования йодоформа используется в аналитической практике под названием «йодоформная проба».

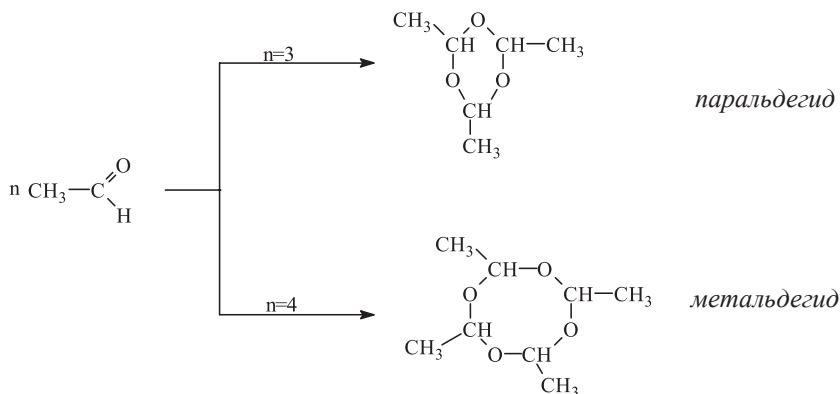
• **Реакции полимеризации альдегидов.**

Альдегиды, в отличие от кетонов, способны полимеризоваться в водной среде и ускоряться в присутствии минеральных кислот.

Так, при стоянии раствора формалина наблюдается выпадение белого осадка продукта линейной полимеризации (параформа).



Полимеризация ацетальдегида в присутствии следов серной кислоты, в зависимости от условий, приводит к образованию паральдегида или метальдегида.



Паральдегид – жидкость (t кипения – 128 °С), метальдегид – твердое вещество, используется в быту как сухое горючее под названием «сухой спирт». Реакция полимеризации обратима. При нагревании продуктов реакции с минеральными кислотами происходит их деполимеризация.

18.3. Отдельные представители. Применение

Муравьиный альдегид (формальдегид, метаналь) – бесцветный газ с резким запахом, растворимый в воде. Получают путем термического дегидрирования метанола (600 °С) над серебряным катализатором.

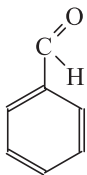
37-40 %-ный водный раствор формальдегида, к которому в качестве ингибитора полимеризации добавляют 6-15 % метанола, называют формалином. Формалин применяют как дезинфицирующее, дубящее средство и консервант для анатомических препаратов. В промышленности формальдегид используется в производстве фенолоформальдегидных, мочевиноформальдегидных и других смол, необходимых в электропромышленности и машиностроении. В медицине используют производное формальдегида – гексаметилентетрамин (уротропин).

Уксусный альдегид (ацетальдегид, этаналь) – бесцветная жидкость с резким запахом (t кипения – 20 °С), смешивается с водой, этанолом, диэтиловым эфиром в любых соотношениях. Используется для получения уксусной кислоты.

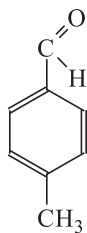
Ацетон (диметилкетон, пропанон) – бесцветная жидкость (t кипения – 56,2 °С), смешивается с водой и органическими растворителями. Получают ацетон путем сухой перегонки древесины, пиролизом кальция ацетата, дегидрированием 2-пропанола, кумольным способом и др. Ацетон применяют как растворитель органических веществ (лаки, нитроцеллюлоза) и как исходное вещество в синтезе некоторых лекарственных препаратов (йодоформа и др.).

18.4. Ароматические альдегиды и кетоны

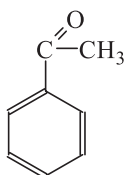
В ароматических альдегидах и кетонах карбонильная группа связана с бензольным кольцом, например:



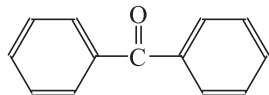
бензальдегид



4-метил-бензальдегид (п-толуоловый альдегид)



*метилфенилкетон
ацетофенон*



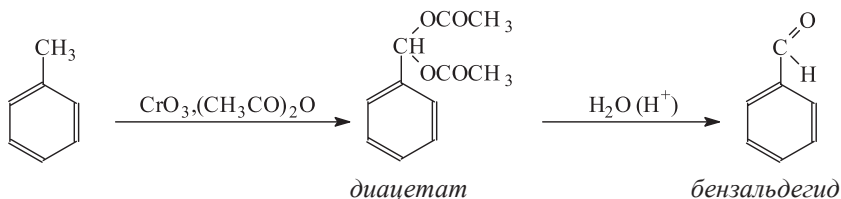
*дифенилкетон
бензофенон*

18.4.1. Способы получения

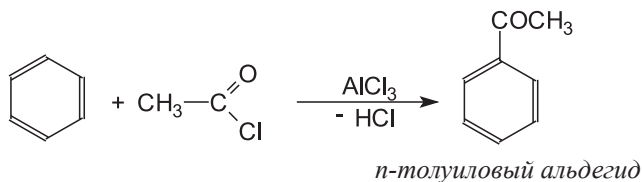
Ароматические альдегиды и кетоны можно получать с помощью методов, применяемых для синтеза алифатических альдегидов и кетонов. Вместе с тем, известен и ряд специфических методов.

• **Окисление ароматических углеводородов.**

Прямое окисление толуола или других производных, содержащих метильную группу, связанную с бензольным кольцом (метиларенов), приводит к соответствующим альдегидам. В качестве окислителей могут быть использованы оксид хрома (VI), оксид ванадия (V), оксид марганца (IV) и др. Окисление оксидом хрома (VI) проводят в среде уксусного ангидрида. Образующийся в процессе окисления ацилаль (сложный эфир гидратной формы альдегида) не подвергается дальнейшему окислению, а в результате его последующего гидролиза с хорошим выходом получают альдегид:

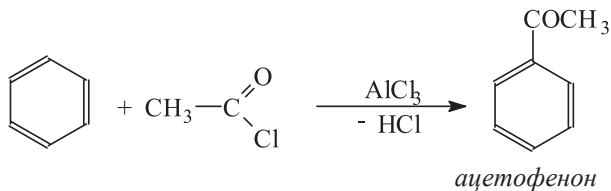


• **Формилирование аренов (реакция Гаттермана-Коха).** Реакция используется в основном для получения алкилзамещенных ароматических альдегидов. Формилирование ароматических углеводородов проводят смесью оксида углерода (II) и хлороводорода в присутствии алюминия хлорида и хлорида меди (I).



Реакция осуществляется только со сравнительно активными аренами, используется для получения алкил- и галогенозамещенных ароматических альдегидов. Бензальдегид в условиях данной реакции образуется с незначительным практическим выходом.

• **Ацилирование аренов (реакция Фриделя-Крафтса).** Основным методом получения ароматических кетонов является ацилирование ароматических углеводородов по Фриделю-Крафтсу. В качестве ацилирующих реагентов чаще всего используют галогенангидриды или ангидриды карбоновых кислот:

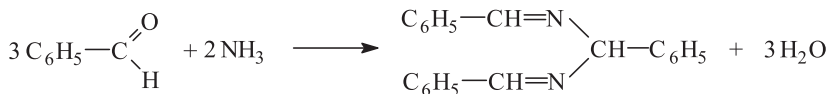


18.4.2. Химические свойства

По химическим свойствам ароматические альдегиды и кетоны во многом сходны с альфатическими альдегидами и кетонами. Кроме этого, они дают ряд специфических реакций.

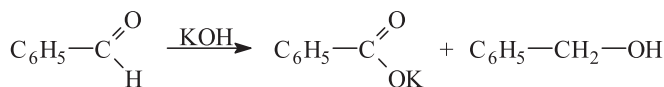
• **Взаимодействие с аммиаком.**

Образующийся в процессе реакции имин не способен полимеризоваться, и две его молекулы взаимодействуют с молекулой альдегида, образуя гидробензамид.

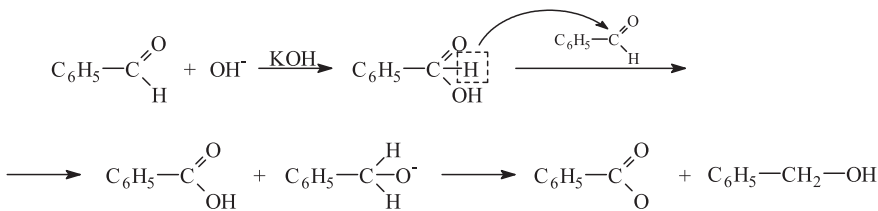


• **Реакция окисления-восстановления или диспропорционирования (реакция Канниццаро).**

В присутствии сильного основания ароматические альдегиды вступают в реакцию диспропорционирования. При этом из двух молекул альдегида одна окисляется до соответствующей кислоты, а другая восстанавливается до спирта.



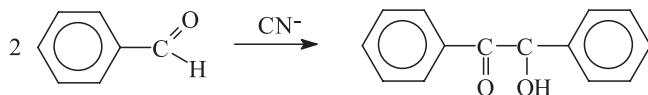
Механизм реакции:



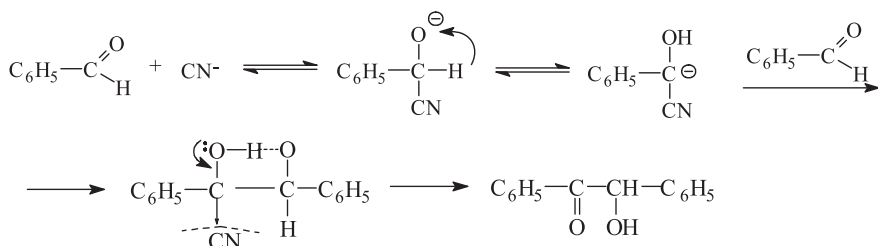
Реакция протекает с переносом гидридного иона (H⁻). В реакцию Канниццаро вступают и альфатические альдегиды, не содержащие атомы водорода при α-углеродном атоме.

• **Бензоиновая конденсация.**

Сущность этой реакции заключается в конденсации двух молекул альдегида в присутствии сильной кислоты с образованием ароматических α -окисетонов (бензоинов).

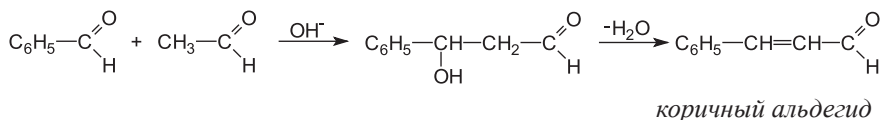


Механизм реакции:



• **Реакции перекрёстной альдольной конденсации.**

В присутствии оснований ароматические альдегиды способны вступать в реакции конденсации с другими альдегидами, содержащими подвижные атомы водорода при α -углеродном атоме. Например, бензальдегид вступает в реакции альдольной конденсации с уксусным альдегидом, а образовавшийся β -гидроксиальдегид легко дегидратируется, превращаясь в коричный альдегид:



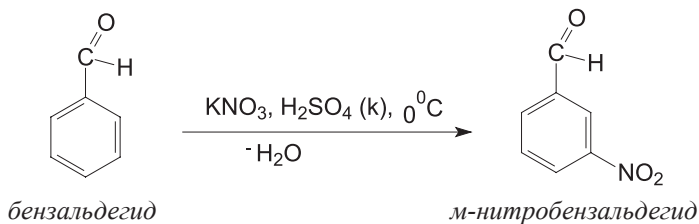
• **Галогенирование ароматических альдегидов.**

При действии хлора на бензальдегид образуется хлорангидрид бензойной кислоты.



В случае алифатических альдегидов реакция протекает по углеводородному радикалу.

• **Реакции электрофильного замещения в бензольном ядре.** Для ароматических альдегидов, наряду с реакциями, протекающими по альдегидной группе, характерны реакции электрофильного замещения с участием бензольного ядра (сульфирование, нитрование и др.). Альдегидная группа направляет заместитель в м-положение:



В реакции S_E ароматические альдегиды вступают труднее, чем ароматические углеводороды, что связано с электрооакцепторным влиянием альдегидной группы на бензольное ядро.

18.4.3. Отдельные представители. Применение

Бензальдегид (бензойный альдегид) – бесцветная жидкость с запахом горького миндаля ($t.$ кипения – $179,2^\circ\text{C}$), образуется при гидролизе гликозида амигдалина, содержащегося в миндале, косточках персиков, абрикосов.

На воздухе при стоянии бензальдегид легко окисляется до бензойной кислоты.

Бензойный альдегид нашел применение как душистое вещество в парфюмерии и пищевой промышленности, как сырье для получения арилметановых красителей.

Ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) – кристаллическое вещество ($t.$ плавления – $81-83^\circ\text{C}$), хорошо растворимо в спирте, эфире, мало растворимо в воде. Ванилин как душистое вещество используют в пищевой и парфюмерной промышленности, является исходным веществом в синтезе противотуберкулезного препарата «фтивазида».

Ацетофенон (метилфенилкетон) – кристаллическое вещество ($t.$ плавления – $19,6^\circ\text{C}$, $t.$ кипения – $202,3^\circ\text{C}$), растворимо в спирте, эфире, бензоле, нерастворимо в воде. Ацетофенон используют как душистое вещество в парфюмерии, а также в синтезе некоторых лекарственных препаратов.

19. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Карбоновыми кислотами называются соединения, в которых функциональной группой является карбоксильная группа -COOH.

По числу карбоксильных групп в молекуле различают **монокарбоновые, дикарбоновые, трикарбоновые** кислоты и т.д. В зависимости от строения углеводородного радикала, связанного с карбоксильной группой, кислоты подразделяются на **алифатические** (насыщенные и ненасыщенные), **алициклические, ароматические, гетероциклические**.

В систематических названиях карбоновых кислот карбоксильная группа обозначается сочетанием -овая кислота. Для первых пяти представителей насыщенных алифатических моно- и дикарбоновых кислот правилами ИЮПАК рекомендуется использование тривиальных названий, например, название «уксусная кислота» предпочтительнее названия «этановая кислота».

Наиболее важными представителями карбоновых кислот являются:

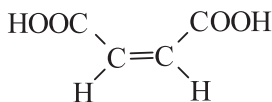
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Муравьиная кислота (метановая кислота)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Уксусная кислота (этановая кислота)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Пропионовая кислота (пропановая кислота)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Масляная кислота (бутановая кислота)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Валерьяновая кислота (пентановая кислота)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Капроновая кислота (гексановая кислота)
HOOC-COOH	Щавелевая кислота (этандиовая кислота)
HOOC-CH ₂ -COOH	Малоновая кислота (пропандиовая кислота)
HOOC-CH ₂ -CH ₂ -COOH	Янтарная кислота (бутандиовая кислота)
HOOC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	Глутаровая кислота (пентандиовая кислота)



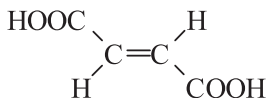
Акриловая кислота (*пропеновая кислота*)



Кротоновая кислота
(*бутен-2-овая кислота*)

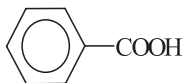


Малеиновая кислота
(*цис-бутендиовая кислота*)

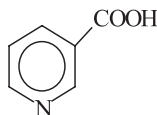


Фумаровая кислота
(*транс-бутендиовая кислота*)

Для первых представителей ароматических кислот правилами ИЮПАК сохранены тривиальные названия:



Бензойная кислота



Никотиновая кислота

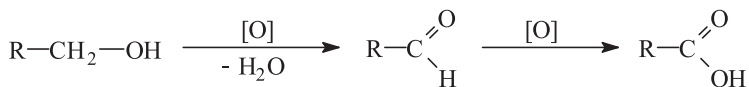
19.1. Монокарбоновые кислоты

19.1.1. Способы получения карбоновых кислот

Атом углерода карбоксильной группы находится в наивысшей для органических соединений степени окисления, поэтому многие методы получения карбоновых кислот основаны на окислении углеводородов, спиртов, альдегидов, кетонов и соединений других классов. При этом условия окисления могут быть довольно жесткими, так как карбоновые кислоты в целом весьма устойчивы к окислению. Некоторые способы получения карбоновых кислот рассматривались ранее и в данном разделе о них дается лишь краткое упоминание.

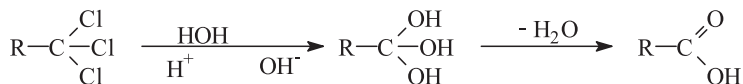
• Окисление первичных спиртов и альдегидов

Первичные спирты окисляются до карбоновых кислот через стадию образования альдегида. В качестве окислителей используют $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KMnO_4 , HNO_3 ...



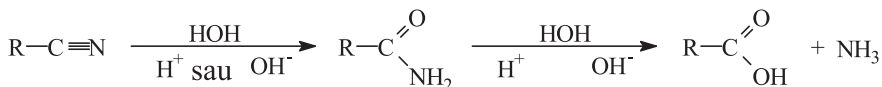
• Гидролиз геминальных тригалогенопроизводных углеводов.

Реакция протекает в кислой или щелочной среде. В качестве промежуточного соединения образуется ортокислота:



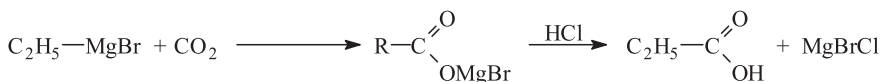
• **Гидролиз нитрилов.**

При нагревании нитрилов с водными растворами кислот или щелочей образуются карбоновые кислоты. В качестве промежуточных продуктов реакции образуются амиды кислот:



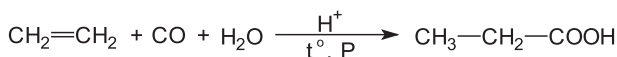
• **Взаимодействие магнийорганических соединений с CO_2 .**

При взаимодействии магнийорганических соединений (реактив Гриньяра) с CO_2 образуются соли карбоновых кислот, которые в кислой среде образуют соответствующие кислоты:



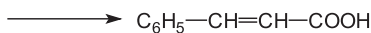
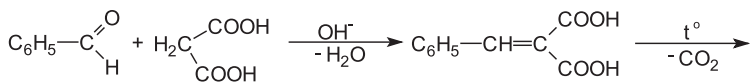
• **Гидрокарбонилирование алкенов.**

Алкены с оксидом углерода (II) и водой в присутствии кислотного катализатора при нагревании и давлении образуют карбоновые кислоты:



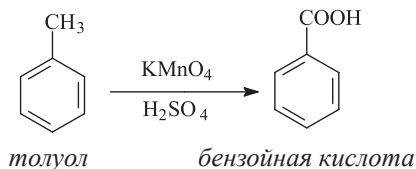
• **Конденсация Кневенангеля.**

Малоновая кислота в присутствии оснований вступает в реакции конденсации с альдегидами, не содержащими атомы водорода при α -углеродном атоме. В результате реакции образуются ненасыщенные монокарбоновые кислоты:



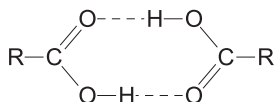
Коричная кислота

• **Окисление алкиларенов.** Этот метод является одним из наиболее часто применяемых для получения аренкарбоновых кислот. Окислению подвергают главным образом метиларены. В качестве окислителей обычно используют KMnO_4 , CrO_3 или кислород в присутствии солей кобальта и марганца:



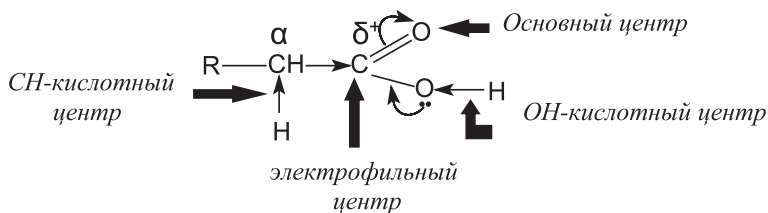
19.1.2. Физические и химические свойства

Низшие карбоновые кислоты состава $\text{C}_1 - \text{C}_3$ в обычных условиях представляют собой легкоподвижные жидкости с острым запахом. Кислоты состава $\text{C}_4 - \text{C}_9$ – маслянистые жидкости с неприятным запахом, каждая по-своему. Карбоновые кислоты с количеством атомов углерода 10 и выше являются твердыми веществами. Муравьиная, уксусная и пропионовая кислоты смешиваются с водой в любых соотношениях. С увеличением молекулярной массы кислот растворимость в воде сильно снижается. Высшие карбоновые кислоты не растворимы в воде. Температуры кипения кислот значительно выше температур кипения спиртов с тем же количеством атомов углерода. Это свидетельствует о том, что кислоты более ассоциированы, чем спирты. В отличие от спиртов, для которых характерны только линейные ассоциаты, карбоновые кислоты вследствие образования межмолекулярных водородных связей образуют как линейные, так и циклические ассоциаты (димеры):

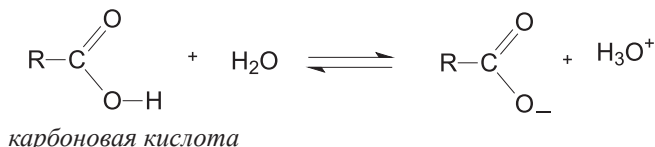


Реакционная способность карбоновых кислот определяется в основном наличием в их структуре карбоксильной группы. Карбоксильная группа представляет собой сопряженную систему, в которой неподеленная пара электронов атома кислорода гидроксильной группы вступает в сопряжение с π -электронами карбонильной группы (p, π -сопряжение). Вследствие +M-эффекта со стороны группы -ОН электронная плотность в сопряженной системе смещена в сторону атома кислорода карбонильной группы, неподеленные пары электронов которого не участвуют в сопряжении. В результате смещения электронной плотности связь О-Н оказывается сильно поляризованной, что приводит к появлению в карбоксильной группе ОН-кислотного центра. Но в то же время за счет +M-эффекта со стороны группы -ОН в молекулах карбоновых кислот в некоторой степени уменьшается частичный положительный заряд на

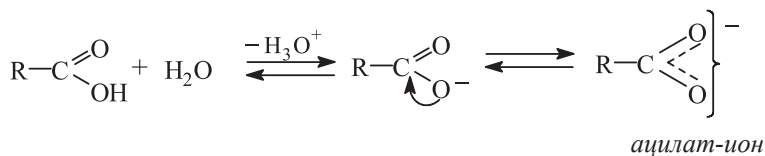
атоме углерода карбонильной группы по сравнению с альдегидами и кетонами. Кроме того, вследствие $-I$ -эффекта карбоксильной группы в молекуле карбоновой кислоты происходит смещение электронной плотности с углеводородного остатка, что приводит к появлению CH -кислотного центра у α -углеродного атома:



• **Кислотные свойства.** Кислотные свойства карбоновых кислот обусловлены их способностью отщеплять атом водорода карбоксильной группы в виде протона. В водных растворах карбоновые кислоты диссоциируют:

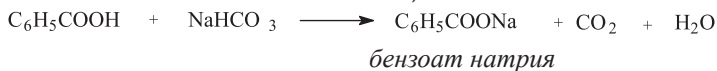
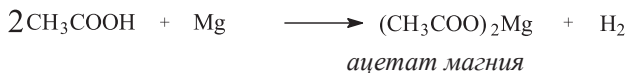
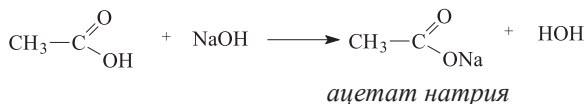


В процессе диссоциации образуется карбоксилат-ион, в котором оба атома кислорода равноценны, а отрицательный заряд равномерно делокализован между ними. Делокализацию заряда в карбоксилат-ионе можно представить в виде двухграничных структур или структуры с равными дробными зарядами на атомах кислорода:

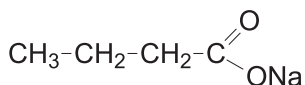


В результате делокализации отрицательного заряда карбоксилат-ион обладает высокой устойчивостью. А так как известно, что сила кислоты определяется устойчивостью образующегося аниона, то карбоновые кислоты превосходят по кислотным свойствам спирты и фенолы, где возможность делокализации заряда в анионе меньшая.

По этой причине карбоновые кислоты при взаимодействии с активными металлами, основными оксидами, гидроксидами и карбонатами щелочных металлов образуют соли:



В названиях солей карбоновых кислот чаще применяют тривиальные латинские названия кислот. Соли муравьиной кислоты называют *формиаты*, уксусной – *ацетаты*, пропионовой – *пропионаты*, масляной – *бутираты*, изомасляной – *изобутираты* и т.д. По заместительной номенклатуре название аниона образуется путем замены суффикса *-овая кислота* на суффикс *-оат*.



бутират натрия (бутаноат натрия)

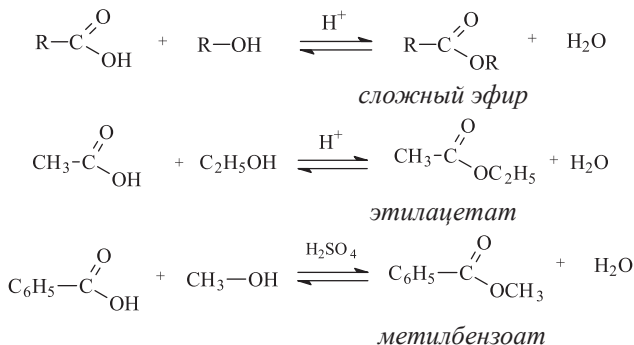
• **Реакции нуклеофильного замещения.**

Одну из важнейших групп реакций, характерных для карбоновых кислот, составляют реакции нуклеофильного замещения у sp^2 гибридного атома углерода карбоксильной группы, в результате которых гидроксильная группа замещается на другой нуклеофил. За счет положительного мезомерного эффекта гидроксильной группы электрофильность атома углерода карбоксильной группы значительно ниже, чем у атома углерода карбонильной группы альдегидов и кетонов, поэтому реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе проводятся в присутствии кислотного катализатора. Используются также иные приемы, суть которых сводится к превращению плохой уходящей группы $\text{HO}-$ в хорошую. В результате этих реакций образуются функциональные производные карбоновых кислот – сложные эфиры, амиды, ангидриды, галогенангидриды и др.

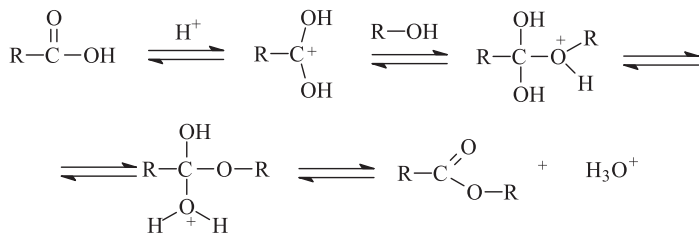
Реакции замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы по своему результату относительно участвующего во взаимодействии нуклеофильного реагента могут рассматриваться как реакции ацилирования, поскольку они сопровождаются введением в молекулу нуклеофильного реагента ацильной группы $\text{R}-\text{CO}-$. Важнейшие ацильные группы – ацетил $\text{CH}_3\text{CO}-$, формил $\text{HCO}-$, бензоил $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$.

– *Взаимодействие со спиртами (реакция этерификации).*

Карбоновые кислоты при нагревании в присутствии кислотного катализатора реагируют со спиртами, образуя сложные эфиры. Эта реакция получила название реакции этерификации:

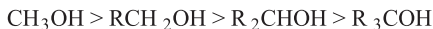


Реакция этерификации обратима. Образовавшийся сложный эфир в кислой среде подвергается гидролизу до исходных кислоты и спирта. Для смещения равновесия в сторону образования сложного эфира либо используют избыток одного из реагентов (обычно спирта), либо удаляют из реакционной среды воду. Каталитическое действие серной кислоты состоит в активировании молекулы карбоновой кислоты. Механизм этерификации может быть представлен следующей схемой:

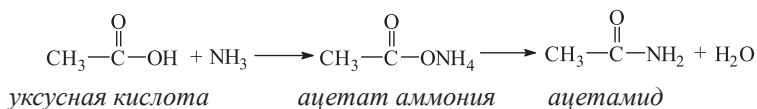


Вначале карбоновая кислота протонируется по атому кислорода карбонильной группы, затем образовавшийся карбокатион присоединяет молекулу спирта с образованием промежуточного продукта, который отщепляет молекулу воды и протон (возврат катализатора), превращаясь при этом в сложный эфир.

Легче всего сложные эфиры образуются из первичных спиртов и низших карбоновых кислот. Вторичные спирты и высшие кислоты реагируют медленнее. Третичные спирты из-за пространственных препятствий вступают в реакцию этерификации с большим трудом. Реакционная способность спиртов и карбоновых кислот уменьшается в следующем ряду:

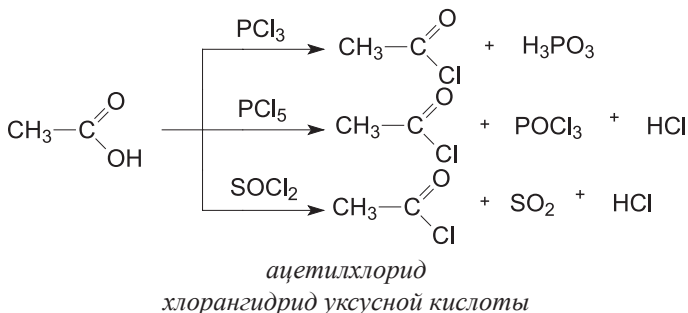


– **Взаимодействие с аммиаком и аминами.** При обработке карбоновых кислот аммиаком, первичными или вторичными аминами образуются аммониевые соли, которые при нагревании в сухом виде (пиролиз) отщепляют воду и превращаются в амиды:



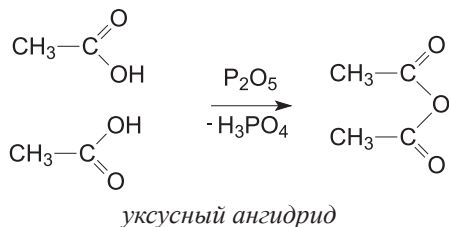
Из-за жестких условий протекания реакции этот метод образования амидов редко используют в препаративных целях.

– **Взаимодействие с галогенирующими реагентами.** При действии на карбоновые кислоты фосфора (III), галогенидов фосфора (V), тионилхлорида или других галогенирующих реагентов образуются галогенангидриды карбоновых кислот:



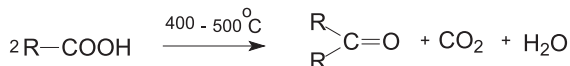
Для получения хлорангидридов чаще используют тионилхлорид, так как в этом случае образуются газообразные побочные продукты. Галогенангидриды карбоновых кислот – весьма реакционноспособные вещества, широко применяемые в органическом синтезе.

– **Образование ангидридов кислот.** Карбоновые кислоты при нагревании в присутствии водоотнимающих средств, оксида фосфора (V) P_2O_5 подвергаются межмолекулярной дегидратации с образованием ангидридов:

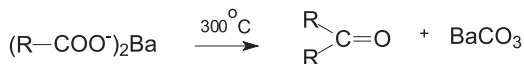


– **Декарбокислирование.** В процессе декарбокислирования карбоновые кислоты отщепляют оксид углерода (IV) и превращаются в соединения разных классов, в зависимости от условий проведения реакции.

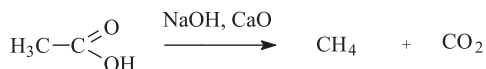
Алифатические кислоты при пропускании их паров над оксидами тория (IV) или марганца (IV) превращаются в кетоны с хорошими выходами:



Аналогичные результаты получаются при нагревании кальциевых или бариевых солей карбоновых кислот:

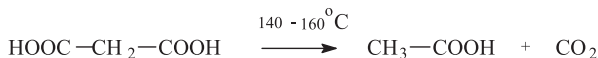


При нагревании ацетата натрия со щелочью образуется метан:



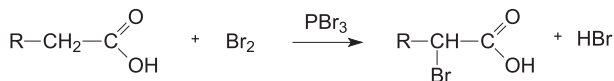
Декарбокислирование других насыщенных алифатических кислот в присутствии щелочи сопровождается деструкцией углеводородного радикала и не приводит к соответствующему алкану.

Декарбокислирование карбоновых кислот происходит легче, если в положении α присутствует группа с отрицательным индуктивным эффектом ($-NO_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$), как в малоновой кислоте и ее производных:

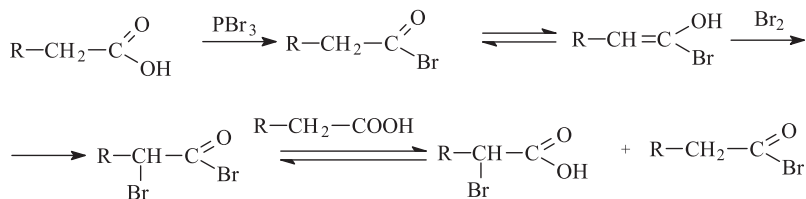


– **Замещение атомов водорода у α -углеродного атома.**

Вследствие электроноакцепторных свойств карбоксильной группы ($-I$ -эффект) атомы водорода у α -углеродного атома приобретают подвижность. Так, при обработке карбоновых кислот хлором или бромом в присутствии катализатора PCl_3 или PBr_3 атомы водорода у α -углеродного атома замещаются на атом галогена:



Эта реакция известна как реакция *Гелля-Фольгарда-Зелинского*. При наличии в α -положении двух атомов водорода замещению может подвергаться один или оба атома водорода. Реакция протекает через стадию образования галогенангидридов кислот, которые галогенируются значительно легче, чем сами кислоты:



Бромированию подвергается не сама карбоновая кислота, а образующийся из нее хлорангидрид. Хлорангидрид обладает более сильными, чем карбоновая кислота, СН-кислотными свойствами и легче образует *енольную форму*. Енол присоединяет бром с образованием галогенопроизводного, которое в дальнейшем отщепляет галогеноводород и превращается в α -галогенозамещенный галогенангидрид. На последнем этапе происходит регенерирование галогенангидрида незамещенной карбоновой кислоты.

19.1.3. Отдельные представители. Применение

Муравьиная кислота (метановая кислота) HCOOH – бесцветная жидкость с резким запахом (t плавления – $8,4^\circ\text{C}$, t кипения – $100,8^\circ\text{C}$); растворима в воде, этаноле, эфире, в свободном состоянии содержится в выделениях желез муравьев, в крапиве.

Муравьиная кислота широко используется в органическом синтезе, как протрава при крашении текстиля, в пчеловодстве против варроатоза, для получения пестицидов и др. В медицине муравьиную кислоту применяют в виде 1 %-ного спиртового раствора (муравьиный спирт) как растирку при невралгиях, миозитах и др.

Уксусная кислота (этановая кислота) – бесцветная жидкость с резким запахом, смешивается с водой, этанолом, эфиром. Безводная («ледяная») уксусная кислота имеет t плавления – 16°C , t кипения – 118°C . Уксусная кислота нашла широкое применение как реагент и растворитель в органическом синтезе, 3-6 %-ные растворы применяют в качестве вкусовой приправы и консерванта. В больших количествах уксусная кислота используется в производстве искусственных волокон на основе целлюлозы, а также в синтезе лекарственных препаратов (ацетат свинца, ацетилсалициловая кислота, фенацетин, парацетамол и др.).

Пропионовая кислота (пропановая кислота) – бесцветная жидкость (t кипения – $141,1^\circ\text{C}$), смешивается с водой и органическими растворителями. Получают окислением пропионового альдегида. Используется в производстве витаминов, душистых веществ, гербицидов и др.

Масляная кислота (бутановая кислота) – бесцветная вязкая жидкость с неприятным запахом (t кипения – $163,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), растворима в воде и спирте. В свободном виде содержится в животных жирах, прогоркшем масле. Получают окислением 1-бутанола или масляного альдегида. Используется в синтезе душистых веществ, лекарственных средств, эмульгаторов и др. В виде сложного эфира с глицерином входит в состав коровьего масла.

Валериановая кислота (пентановая кислота) – жидкость (t кипения – $185,4\text{ }^{\circ}\text{C}$), растворима в воде, содержится в корне валерианы. Получают окислением амилового спирта. Применяют для получения ароматизирующих веществ, в производстве лекарственных средств.

Валериановой кислоте изомерна изовалериановая кислота, содержащаяся в свободном состоянии и в виде эфира в корнях валерианы. Является исходным веществом в промышленном синтезе незаменимой α -аминокислоты L-валина. Используют для получения ряда лекарственных препаратов (бромизовал, валидол, карвалол, валокардин и др.).

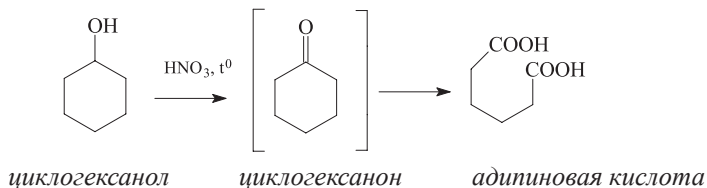
19.2. Дикарбоновые кислоты

Дикарбоновыми кислотами называют производные углеводородов, содержащих в своем составе две карбоксильные группы. Как и monocarboновые, они могут быть насыщенными, ненасыщенными и ароматическими.

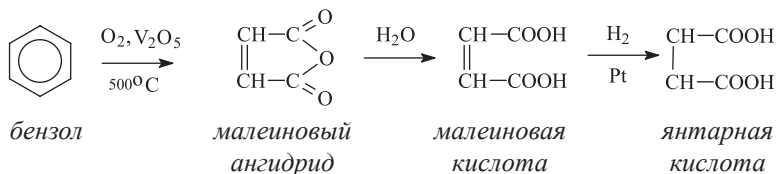
19.2.1. Методы получения

Дикарбоновые кислоты могут быть получены теми же методами, что и monocarboновые кислоты. В качестве исходных веществ используют соответствующие бифункциональные соединения или специальные методы.

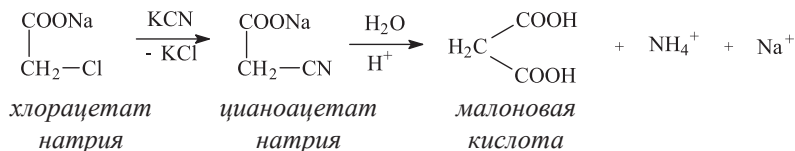
• **Окисление циклических спиртов** или циклических кетонов азотной кислотой или перманганатом калия:



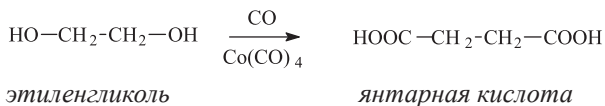
• **Окисление аренов с последующей гидратацией и гидрированием:**



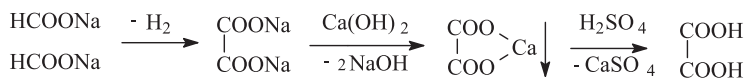
• **Из галогенокислот через промежуточные нитрилы:**



• **Окисление или карбонилирование диолов:**

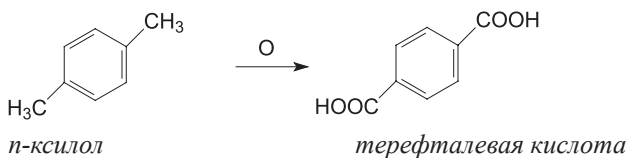


• **Кальцинирование формиата натрия:**

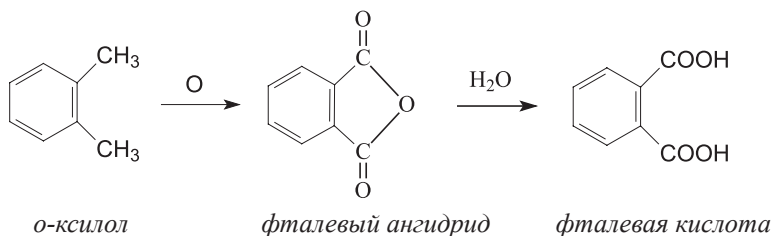


формиат натрия оксалат натрия оксалат кальция цвелевая кислота

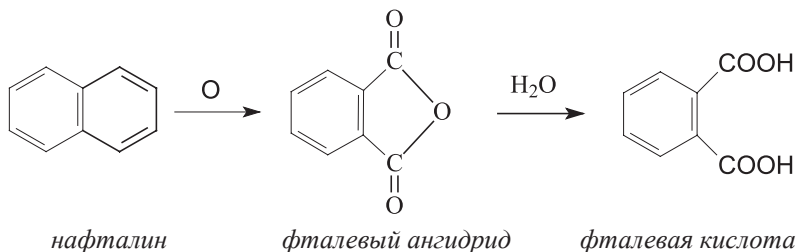
• **окисление ксилолов кислородом воздуха** является основным способом получения ароматических карбоновых кислот. При окислении *p*-ксилола образуется терефталевая кислота:



При окислении *o*-ксилола сначала образуется фталевый ангидрид, который в присутствии воды превращается во фталевую кислоту:



В промышленности фталевую кислоту получают окислением нафталина кислородом воздуха в присутствии катализатора. Образующийся в процессе окисления фталевый ангидрид гидролизуют:

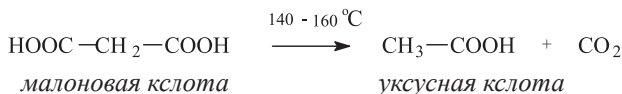
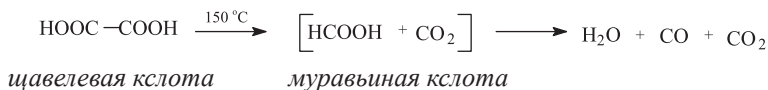


19.2.2. Физические и химические свойства

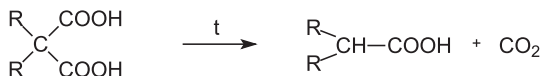
Дикарбоновые кислоты – белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Температуры плавления кислот с четным числом атомов углерода выше температур плавления соседних кислот с нечетным числом атомов углерода.

Рассмотренные выше свойства монокрбоновых кислот являются характерными и для дикарбоновых. Однако у последних из-за взаимного влияния карбоксильных групп появляются некоторые особые свойства, в частности, по-разному относятся к нагреванию, некоторые способны образовывать циклические имиды.

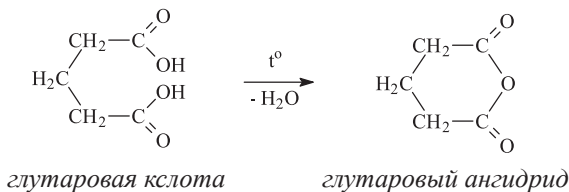
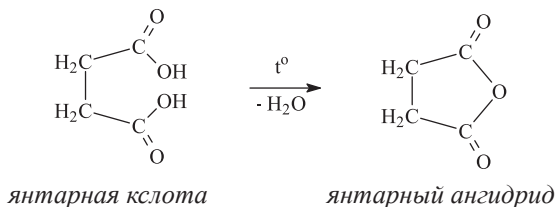
• **Отношение дикарбоновых кислот к нагреванию.** Щавелевая и малоновая кислоты при нагревании выше температур плавления подвергаются декарбоксилированию по одной карбоксильной группе и превращаются в монокрбоновые кислоты – муравьиную и уксусную соответственно:



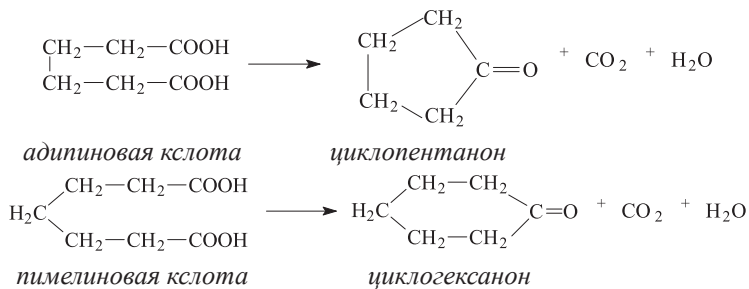
Аналогичным образом ведут себя при нагревании моно- и диалкилзамещенные малоновые кислоты:



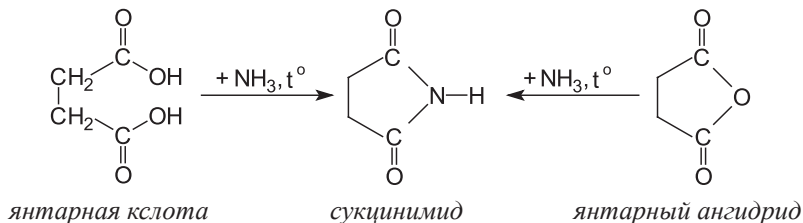
Следующие два представителя гомологического ряда дикарбоновых кислот при нагревании образуют циклические ангидриды:



Гексан- и гептандиовые кислоты при нагревании выделяют углекислый газ и воду с образованием циклических кетонов.



• **Образование имидов.** При нагревании янтарной, глутаровой кислот или их ангидридов с аммиаком образуются циклические имиды



19.2.3. Отдельные представители. Применение

Щавелевая кислота – простейшая дикарбоновая кислота, широко распространена в растительном мире. В виде солей содержится в листьях щавеля, кислицы, ревеня. Нерастворимая кальциевая соль является составной частью почечных камней. Щавелевая кислота – одна из самых сильных органических кислот, соли и эфиры ее имеют название *оксалаты*.

Щавелевая кислота проявляет восстановительные свойства: в кислом растворе окисляется перманганатом калия в оксид углерода (IV). Эта реакция используется в аналитической химии для установления точной концентрации растворов перманганата калия. На восстановительных свойствах щавелевой кислоты основан способ удаления буро-коричневых пятен от перманганата калия.

Качественной реакцией для обнаружения щавелевой кислоты и ее солей служит образование нерастворимого оксалата кальция.

Малоновая кислота – вещество, выделенное из сока сахарной свеклы. В промышленности малоновую кислоту получают из хлоро-уксусной через промежуточную стадию образования цианоуксусной кислоты, которую гидролизуют в малоновую кислоту.

Большое практическое значение имеет диэтиловый эфир малоновой кислоты, называемый просто малоновым эфиром, который широко применяют в синтезе карбоновых кислот.

Янтарная кислота – впервые выделена из продуктов сухой перегонки янтаря немецким алхимиком Агриколой в 1556 г., откуда и получила свое название. Соли и эфиры янтарной кислоты имеют название *сукцинаты* (от лат. *succinum* – янтарь). Янтарная кислота – промежуточный продукт биологического расщепления белков, углеводов и жиров.

Адипиновая кислота – в промышленности получается при окислении циклогексанола 50%-й азотной кислотой в присутствии медно-ванадиевого катализатора. В большом количестве адипиновая кислота расходуется на изготовление полиамидного волокна *найлона*.

Бутендиовая кислота – простейшая ненасыщенная дикарбоновая кислота. Существует в виде стереоизомеров: *цис*-изомера (малеиновой кислоты) и *транс*-изомера (фумаровой кислоты). Эти кислоты отличаются по своим физическим и химическим свойствам.

Малеиновая кислота в природе не найдена. Ее получают каталитическим окислением бензола кислородом воздуха, причем сначала образуется малеиновый ангидрид, который затем гидролизуют в кислоту. Малеиновый ангидрид и малеиновая кислота используются в производстве полиэфирных смол, стеклопластиков, лакокрасочных материалов.

Фумаровая кислота широко распространена в природе, содержится в грибах, лишайниках и высших растениях. Фумаровая кислота участвует в биохимических процессах. В промышленности получается изомеризацией малеиновой кислоты при нагревании или УФ-облучении. Эта реакция свидетельствует о большей энергетической устойчивости *транс*-изомера. Фумаровая кислота, как и малеиновая, используется для получения пластических масс и лакокрасочных материалов. Благодаря своему кислому вкусу применяется в качестве вкусовой добавки к пищевым продуктам.

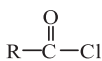
Фталевая кислота – в промышленности получают гидролизом фталевого ангидрида, который в свою очередь образуется при каталитическом окислении о-ксилола или нафталина кислородом воздуха.

Как уже упоминалось, фталевая кислота при нагревании легко отщепляет воду и превращается во фталевый ангидрид. Именно фталевый ангидрид, а не сама кислота, служит источником для получения различных производных фталевой кислоты. Более половины производимого в мире фталевого ангидрида расходуется на получение средних (полных) эфиров фталевой кислоты – диметил-, диэтил- и диоктил фталатов. Эти эфиры добавляют в качестве пластификаторов к поливинилхлориду для придания эластичности изделиям из него. Диметилфталат используется как средство, отпугивающее комаров.

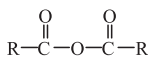
Терефталевая кислота – в промышленности получают при каталитическом окислении п-ксилола кислородом воздуха; применяется в производстве полиэфирного волокна лавсана.

20. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

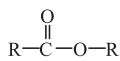
К важнейшим функциональным производным карбоновых кислот относятся *галогенангидриды, ангидриды, сложные эфиры, амиды, гидразиды, гидроксамовые кислоты, нитрилы* и др.:



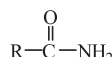
хлорангидриды



ангидриды



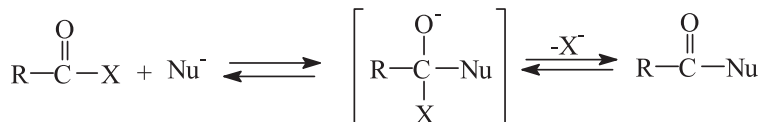
сложные эфиры



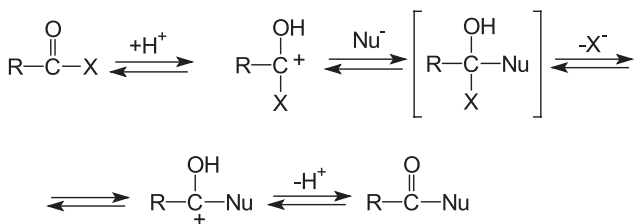
амиды

Все эти соединения содержат ацильную группу $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ и получаются в результате замещения OH-группы на Cl, R-COO, NH₂, RO и др.; поэтому такие реакции называются еще *реакциями ацилирования*. Как изложено в предыдущей главе, нуклеофильное замещение в карбоксильной группе приводит к образованию функциональных производных карбоновых кислот общей формулы R-C(O)X.

Общая схема механизма таких реакций включает образование нестабильного продукта присоединения нуклеофила:



Реакция протекает либо при наличии сильного нуклеофила и хорошо уходящей группы, либо в условиях кислотного катализа:

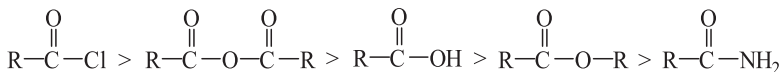


Реакционная способность функциональных производных в реакциях ацилирования (ацилирующая способность) зависит от природы частицы X и коррелируется со стабильностью уходящего аниона X⁻:

Чем стабильнее анион, тем выше реакционная способность ацильного производного.

Наибольшей ацилирующей активностью обладают галогенангидриды и ангидриды, так как их ацильные остатки соединены с хорошими

уходящими группами – галогенид-ионами и анионами карбоновых кислот. Сложные эфиры и амиды проявляют более низкую ацилирующую способность, потому что соответственно алкоксид- и амид-ионы не относятся к стабильным анионам и не являются хорошими уходящими группами. Такой подход к оценке ацилирующей способности показан ниже на примере сопоставления наиболее важных функциональных производных карбоновых кислот:

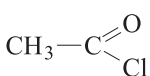


Место других ацильных производных в этом ряду можно прогнозировать, сравнивая относительную стабильность уходящих групп.

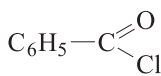
20.1. Галогенангидриды карбоновых кислот (ацилгалогениды)

Галогенангидридами карбоновых кислот называют производные карбоновых кислот, в которых гидроксильная группа, входящая в состав карбоксильной группы, замещена на атом галогена (хлор, бром, реже – фтор и йод).

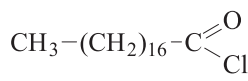
Названия галогенангидридов образуют из названий соответствующих кислот или ацильных групп и названия галогена:



*хлорангидрид уксусной
кислоты ацетилхлорид*

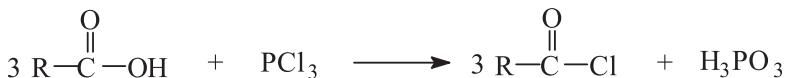


*хлорангидрид бензойной
кислоты бензоилхлорид*



*хлорангидрид стеариновой
кислоты стеароилхлорид*

Галогенангидриды – наиболее активные ацилирующие реагенты среди производных карбоновых кислот, получают путем замещения гидроксильной группы на галоген при действии неорганических хлорангидридов:

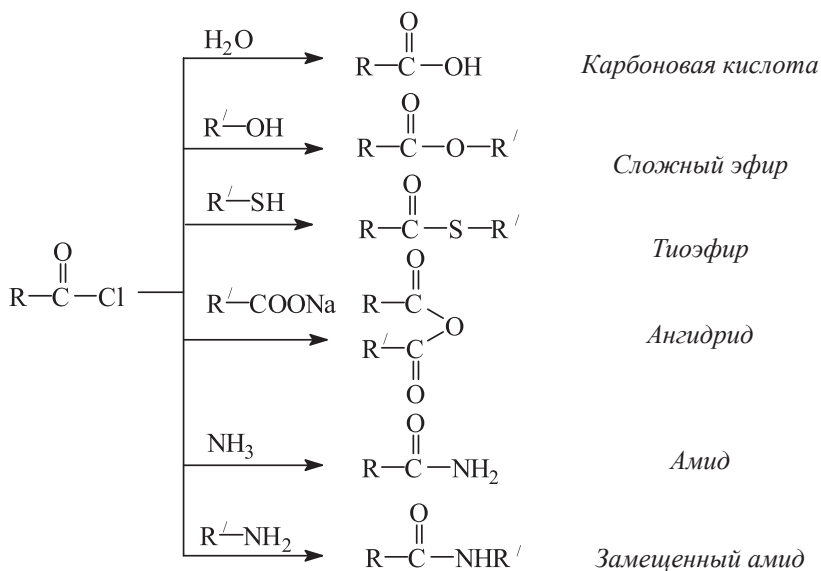


хлорангидрид

Галогенангидриды карбоновых кислот представляют собой бесцветные жидкости или кристаллические вещества с резким запахом, легколетучие, раздражают слизистые оболочки и кожу.

Галогенангидриды являются весьма активными электрофильными реагентами. Их электрофильные свойства обусловлены наличием дробного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы. В результате электроноакцепторных свойств атома галогена (–I-эффект) на атоме углерода карбонильной группы электронная плотность значительно снижается, поэтому галогенангидриды являются более сильными электрофильными реагентами, чем карбоновые кислоты.

Ацилгалогениды легко вступают в различные реакции нуклеофильного замещения. Так, под действием воды они гидролизуются до карбоновых кислот; со спиртами, алкоголями и фенолями образуют сложные эфиры; с аммиаком, первичными и вторичными аминами дают амиды; с гидразином, алкил- и арил-гидразинами образуют гидразиды кислот; с солями карбоновых кислот – ангидриды кислот:



Поскольку в процессе реакций нуклеофильного замещения в молекулу нуклеофильного реагента вводится ацильная группа, галогенангидриды являются *ацилирующими реагентами*, а реакции называют *реакциями ацилирования*.

Наибольшее значение имеют хлорангидриды уксусной и бензойной кислот.

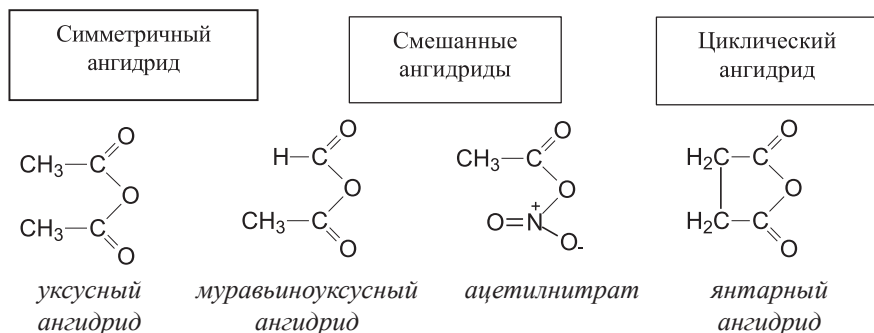
Ацетилхлорид – бесцветная жидкость с острым запахом (t кипения – $51,8^\circ\text{C}$), быстро гидролизуетея водой, растворяется в большинстве органических растворителей. Ацетилхлорид используют как ацилирующий реагент в производстве красителей и лекарственных средств.

Бензоилхлорид – бесцветная жидкость с острым запахом (t кипения – $197,2\text{ }^{\circ}\text{C}$), раздражает слизистые оболочки дыхательных путей и глаз. Бензоилхлорид хорошо растворим в эфире, бензоле, сероуглероде, гидролизуется водой. Применяется для введения бензоильной группы в синтезе индигоидных красителей и лекарственных средств.

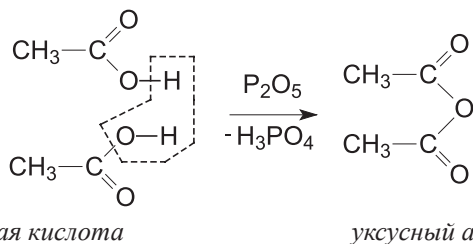
20.2. Ангидриды карбоновых кислот

Ангидридами называются функциональные производные карбоновых кислот общей формулы RC(O)OC(O)R' .

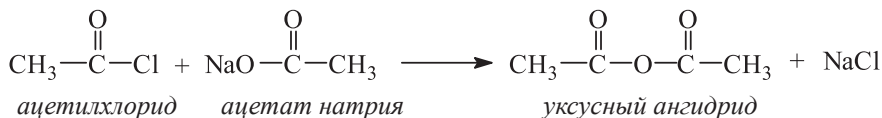
Ангидриды можно рассматривать как продукты отщепления воды от карбоксильных групп двух молекул монокарбоновой кислоты или одной молекулы дикарбоновой кислоты. Существуют три основных типа ангидридов – симметричные, включающие остатки одинаковых карбоновых кислот, смешанные, содержащие остатки разных кислот, в том числе минеральных, и циклические ангидриды – производные дикарбоновых кислот:



Монокарбоновые кислоты при нагревании в присутствии сильных водоотнимающих средств (оксид фосфора (V), трифторуксусный ангидрид и др.) подвергаются дегидратации с образованием ангидридов:



При обработке ацилгалогенидов натриевыми или калиевыми солями карбоновых кислот образуются ангидриды. Метод позволяет получить как простые, так и смешанные ангидриды:

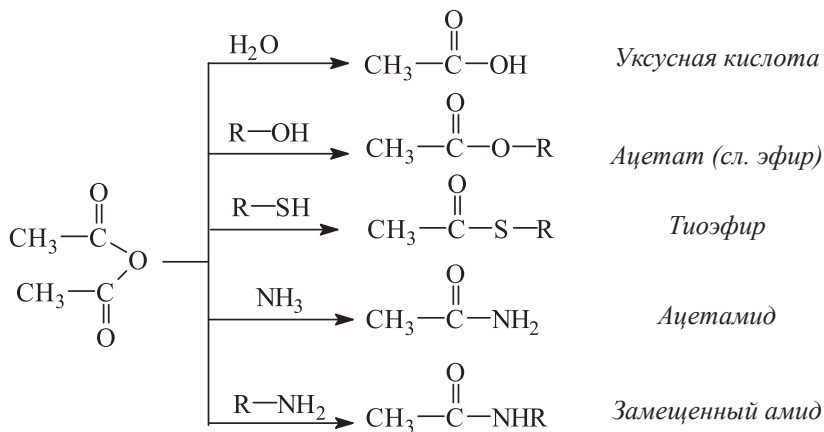


Ангидриды карбоновых кислот представляют собой бесцветные жидкости или кристаллические вещества. Низшие представители гомологического ряда обладают раздражающим запахом. Ангидриды карбоновых кислот малорастворимы в воде и медленно с ней реагируют.

Ангидриды карбоновых кислот, подобно галогенангидридам, являются весьма активными электрофильными реагентами. Однако дробный положительный заряд на атомах углерода карбонильных групп в молекуле ангидрида меньше по сравнению с галогенангидридами. Поэтому ангидриды карбоновых кислот имеют менее выраженный электрофильный характер, чем галогенангидриды, но проявляют большую электрофильность по сравнению с карбоновыми кислотами, поскольку у них атом кислорода, проявляющий +M-эффект, приходится на две ацильные группы.

Ангидриды карбоновых кислот легко реагируют с различными нуклеофильными реагентами и используются для введения в их структуру ацильных групп.

Высокая ацилирующая способность ангидридов используется для получения большинства функциональных производных карбоновых кислот, как показано на примере уксусного ангидрида.



Уксусный ангидрид

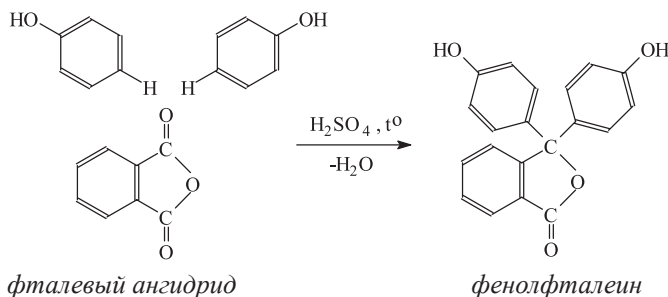
Реакции ацилирования протекают в условиях как кислотного, так и основного катализа или без катализатора. В качестве кислотных катализаторов применяют серную и фосфорную кислоты и др. Ацетат натрия,

алкоголяты и феноляты щелочных металлов применяют как основные катализаторы. Ангидриды, как и гало генангидриды, способны ацилировать такие малоактивные нуклеофилы, как третичные и другие пространственно затрудненные спирты, алкилфенолы, низкоосновные ароматические амины.

Из симметричных ангидридов наибольшее значение имеет уксусный ангидрид (*ацетангидрид*). Бесцветная жидкость с резким запахом (t кипения – $140\text{ }^{\circ}\text{C}$), раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, вызывает ожоги кожи. Медленно реагирует с водой, образуя уксусную кислоту, растворяется в этаноле, эфире, бензоле, уксусной кислоте.

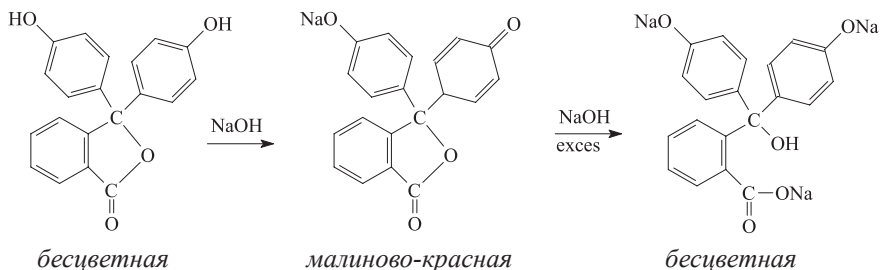
Применяется в качестве ацетилирующего реагента в производстве ацетилцеллюлозы, винилацетата, диметилацетамида, лекарственных средств (ацетилсалициловой кислоты и др.).

Фталевый ангидрид – белое кристаллическое вещество (t плавления – $130,8\text{ }^{\circ}\text{C}$), легко возгоняется, растворим в этаноле. Используют в синтезе лекарственных препаратов (фталазол, фтазин и др.), в производстве алкидных смол, пластификаторов, красителей. При конденсации фталевого ангидрида с фенолом образуется фенолфталеин. Реакция протекает при нагревании в присутствии водоотнимающих средств (H_2SO_4 , ZnCl_2):



Фенолфталеин представляет собой белое кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде, хорошо растворяется в этаноле.

Фенолфталеин применяют в аналитической практике как кислотно-основный индикатор. В кислой и нейтральной среде он находится в бесцветной лактонной форме, в щелочной среде (при $\text{pH} = 8,2 \dots 10,0$) приобретает малиново-красную окраску вследствие образования хиноидной структуры. В сильнощелочной среде ($\text{pH} > 12$) малиново-красная окраска фенолфталеина исчезает в результате образования соли бензоидной структуры:

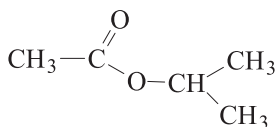


Фенолфталеин применяется в медицине как слабительное средство при хронических запорах (*пурген*).

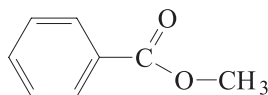
20.3. Сложные эфиры карбоновых кислот

Сложными эфирами называют функциональные производные карбоновых кислот, в которых гидроксильная группа, входящая в состав карбоксильной группы, замещена на остаток спирта или фенола.

Обычно сложные эфиры называют по исходным кислоте и спирту или фенолу. По заместительной номенклатуре *IUPAC* их названия образуют из названия углеводородного радикала спирта или фенола и систематического названия карбоновой кислоты, в котором суффикс *-овая кислота* заменяется суффиксом *-оат*:



изопропиловый эфир уксусной кислоты (изопропил ацетат)



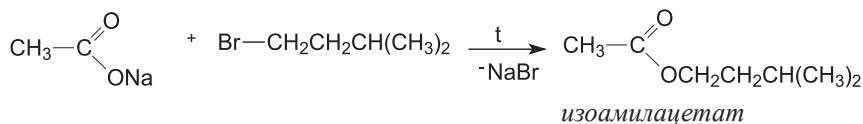
метиловый эфир бензойной кислоты (метилбензоат)

20.3.1. Получение и свойства сложных эфиров

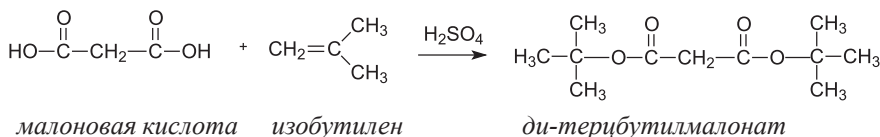
Сложные эфиры низших спиртов и карбоновых кислот представляют собой летучие жидкости, с приятным запахом, плохо растворимые в воде и хорошо – в большинстве органических растворителей. Запахи сложных эфиров напоминают запахи разных фруктов, благодаря чему в пищевой промышленности из них готовят эссенции, имитирующие фруктовые запахи.

Наиболее значимым способом получения сложных эфиров является ацилирование спиртов и фенолов различными ацилирующими агентами, например, карбоновой кислотой, хлорангидридами, ангидридами, как было показано выше.

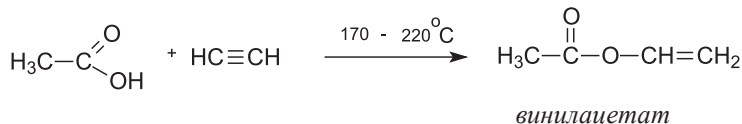
Сложные эфиры с высокими выходами получают путем алкилирования солей карбоновых кислот алкилгалогенидами:



Сложные эфиры образуются в результате электрофильного присоединения карбоновых кислот к алкенам и алкинам. Реакция часто применяется для получения сложных эфиров третичных спиртов, например, *трет*-бутиловых эфиров:

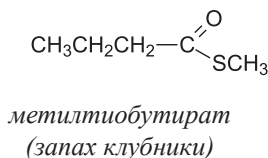
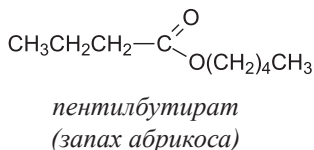
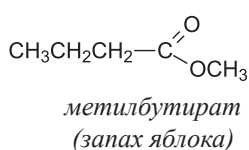
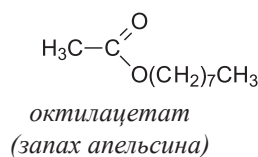
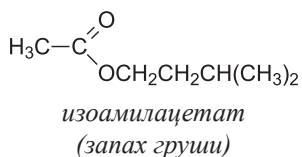
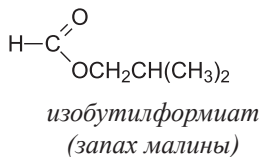


Присоединением уксусной кислоты к ацетилену получают промышленно важный мономер **винилацетат**, в качестве катализатора ИСПОЛЬЗУЮТ ацетат цинка на активированном угле:

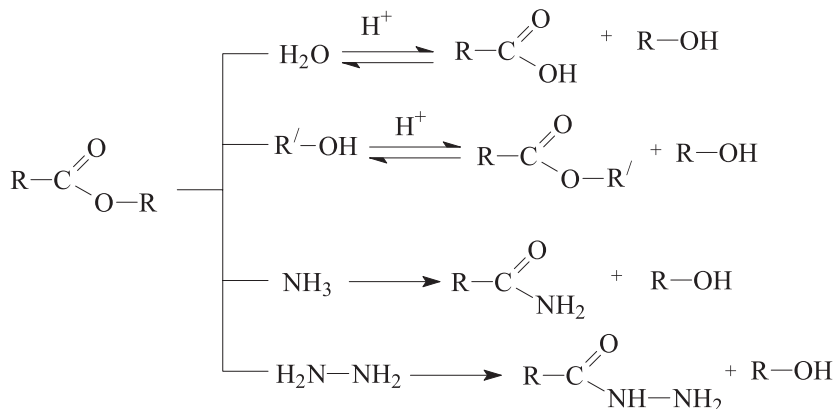


Сложные эфиры карбоновых кислот являются бесцветными летучими жидкостями, реже – кристаллическими веществами с приятным запахом. Они, как правило, малорастворимы в воде, хорошо растворяются в большинстве органических растворителей.

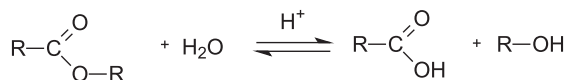
Сложные эфиры – самая многочисленная группа душистых веществ. Сложным эфирам низших жирных карбоновых кислот и насыщенных жирных спиртов присущи фруктовые ароматы. Они являются компонентами фруктовых эссенций, применяемых в качестве ароматизаторов.



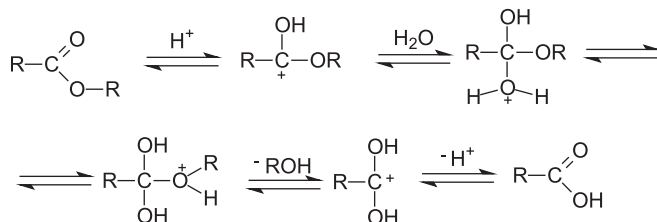
Являясь электрофильными реагентами, сложные эфиры вступают в реакции нуклеофильного замещения. В частности, они реагируют с водой (гидролиз), спиртами (алкоголиз), аммиком (аммонолиз), гидразинами (гидразиолиз) и др:



Важнейшей из реакций ацилирования является гидролиз сложных эфиров, которые могут гидролизироваться как в кислой, так и в щелочной среде. Кислотный гидролиз представляет собой последовательность обратимых превращений, противоположных реакции этерификации:



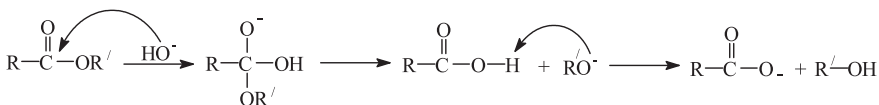
Механизм кислотного гидролиза включает протонирование атома кислорода карбонильной группы с последующим образованием карбокатиона, который затем реагирует с молекулой воды:



В присутствии водных растворов щелочей сложные эфиры гидролизуются с образованием соли карбоновой кислоты и спирта или фенола:



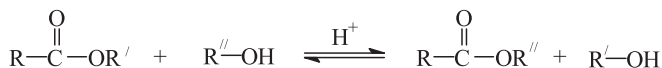
В отличие от кислотного гидролиза, щелочной гидролиз сложных эфиров представляет собой необратимый процесс. Его механизм заключается в нуклеофильной атаке гидроксид-ионом атома углерода карбонильной группы с образованием промежуточного аниона, который, отщепляя алкоксид-ион, превращается в молекулу карбоновой кислоты. На заключительной стадии реакции алкоксид-ион, обладая сильными основными свойствами, отрывает протон от образовавшейся молекулы кислоты и превращается в молекулу спирта:



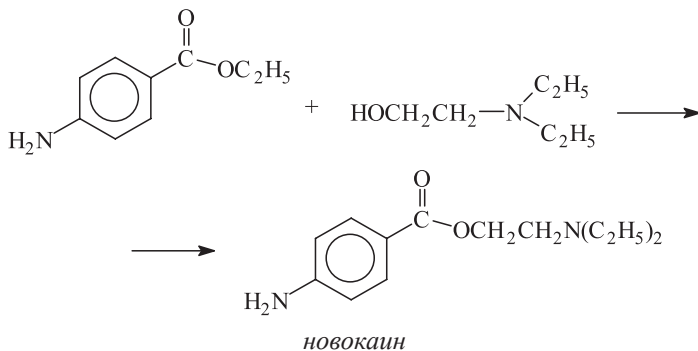
При щелочном гидролизе щелочь выступает не в роли катализатора, а в роли реагента. Щелочной гидролиз сложных эфиров часто называют омылением. Это название связано с тем, что при щелочном гидролизе жиров, представляющих собой сложные эфиры глицерина и высокомолекулярных карбоновых кислот, образуются мыла.

Нагревание сложных эфиров со спиртами в присутствии каталитических кислот или алкоксидов приводит к *перезэтерификации*.

С помощью этой реакции осуществляется взаимопревращение сложных эфиров одной и той же кислоты по схеме:



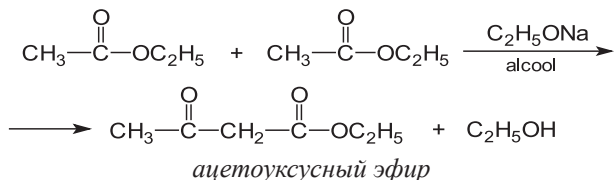
Перезэтерификацией, например, получают известный анестетик новокаин из этилового эфира п-аминобензойной кислоты:



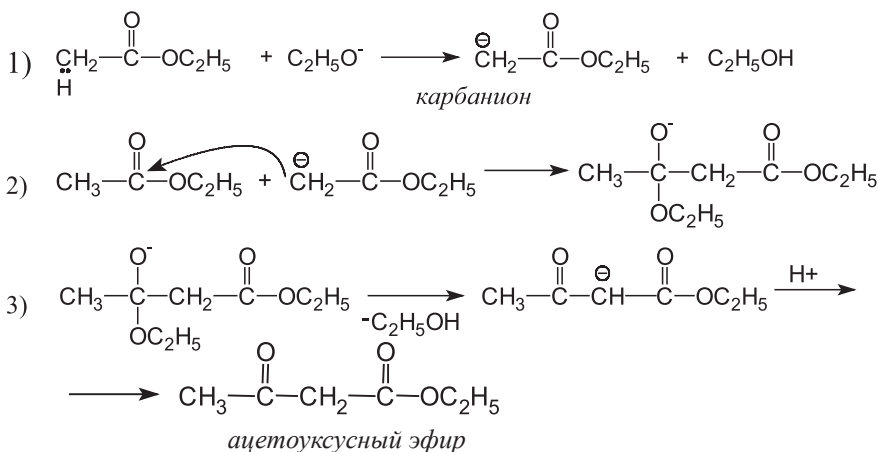
Сложные эфиры карбоновых кислот, содержащие атомы водорода в α-положении, в присутствии сильных оснований, таких как алкоксиды, вступают в реакцию конденсации с образованием сложных эфиров β-ок-

сокислот (β -кетоефиров). Данная реакция называется *сложноэфирная конденсация (конденсация Кляйзена)*.

Примером такой реакции является конденсация этилацетата в присутствии этилата натрия (реакция Кляйзена):



Механизм этой реакции напоминает альдольную конденсацию:



Сложноэфирная конденсация применяется для промышленного получения ацетоуксусного эфира.

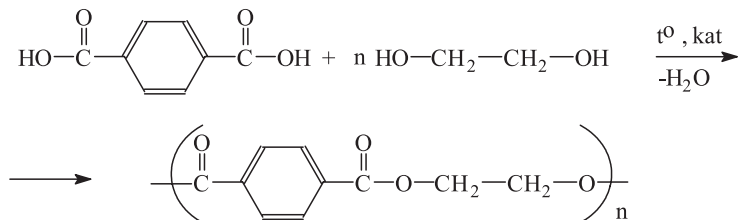
20.3.2. Отдельные представители. Применение

Сложные эфиры низших монокарбоновых кислот, таких как этил-, бутил- и амил-ацетат, полученные путем этерификации спиртов уксусной кислотой, представляют собой жидкие продукты, которые используются в качестве растворителей для нитроцеллюлозных лаков.

Некоторые сложные эфиры используются в качестве фруктовых эссенций, таких как этилформиат, с запахом рома, этилбутирата, с запахом ананаса, амил-бутирата, с запахом яблок. Бензилацетат и пропионат, используемые в парфюмерии, имеют запах жасмина.

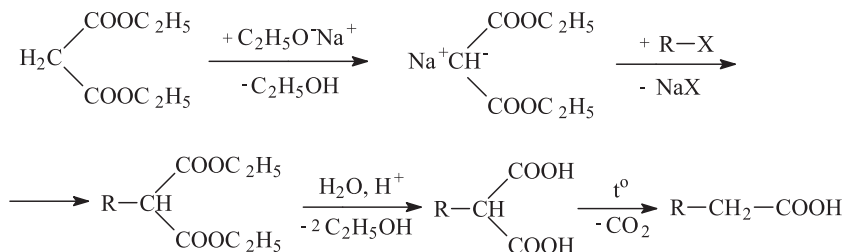
Полиэфиры получают путем этерификации дикарбоновой кислоты полигидроксиальным спиртом. Например, путем этерификации тереф-

талевой кислоты этиленгликолем получают **полиэтилентерефталат**, используемый для получения синтетических волокон (лавсан, терилен).

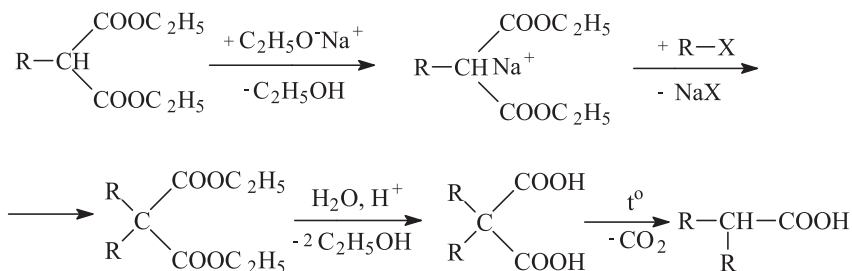


Малоновый эфир или сложный эфир малоновой кислоты представляет собой бесцветную жидкость с приятным запахом. Атомы водорода группы CH_2 обладают высокой реакционной способностью. При обработке металлическим натрием или этоксидом натрия один из атомов водорода метиленовой группы замещается натрием, и образуется натриймалоновый эфир. Натриймалоновый эфир реагирует с галогенированными соединениями, образуя углерод-замещенные производные эфира малоновой кислоты, которые используются для синтеза моно- и дикарбоновых кислот.

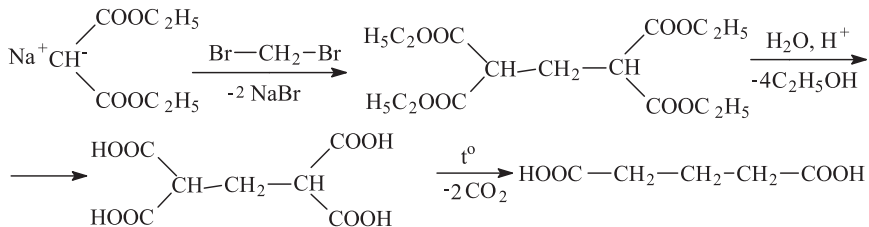
а) Синтез монокарбоновых кислот:



б) Синтез монокарбоновых кислот с разветвленной цепью:



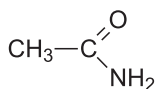
с) Синтез дикарбоновых кислот:



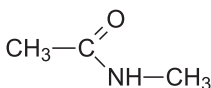
20.4. Амиды карбоновых кислот

Амидами называют производные карбоновых кислот, в которых гидроксильная группа, входящая в состав карбоксильной группы, замещена на аминогруппу. Их можно также рассматривать как ацильные производные аммиака, первичных и вторичных аминов.

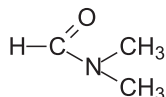
Названия амидов чаще всего образуют из названий соответствующих карбоновых кислот и аминов. Во многих случаях используют тривиальные названия кислотных остатков – ацилов, заменяя в них суффиксы *-ил* на *-амид*. По заместительной номенклатуре *IUPAC* названия амидов составляют из названий кислот, заменяя суффикс *-овая кислота* на суффикс *-амид*. В названиях замещенных амидов положение заместителей, находящихся у атома азота амидной группы, обозначают символом *N*:



амид уксусной кислоты
ацетамид



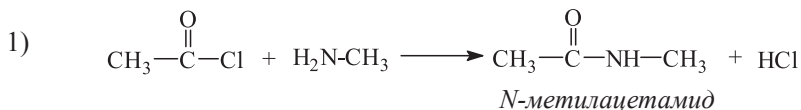
метиламид
уксусной кислоты
N-метилацетамид

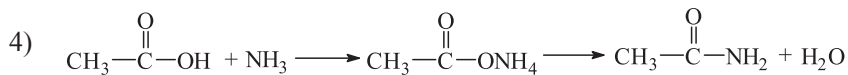
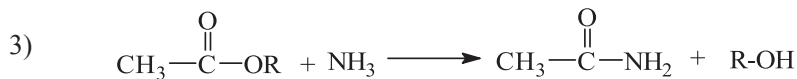
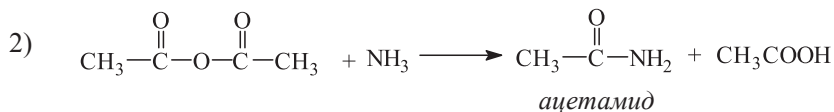


N,N-диметиламид
муравьиной кислоты
N,N-диметилфармаид

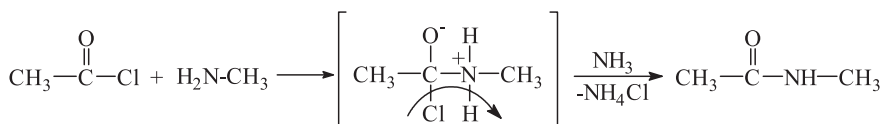
20.4.1. Методы получения и свойства

Амиды карбоновых кислот получают ацилированием аммиака или соответствующих аминов с помощью хлорангидридов, ангидридов, сложных эфиров и карбоновых кислот:

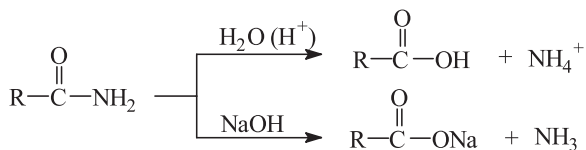




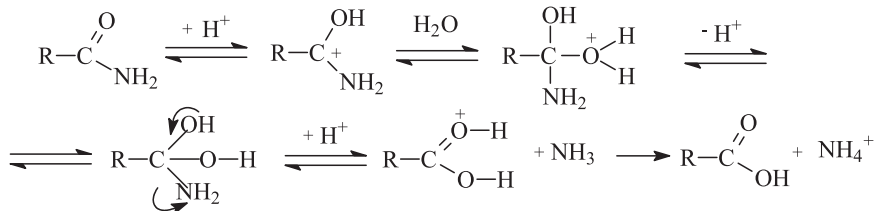
Все указанные реакции протекают по механизму нуклеофильного замещения, например:



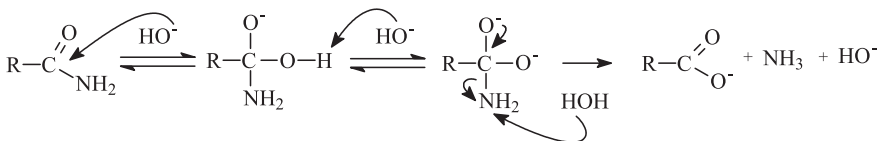
Вследствие наличия в сопряженной системе амидов сильной электронодонорной аминогруппы электрофильность карбонильного атома углерода, а следовательно, и реакционная способность амидов в реакциях ацилирования очень низкая. Низкая ацилирующая способность амидов объясняется также и тем, что амид-ион NH_2^- – плохая уходящая группа. Из числа реакций ацилирования практическое значение имеет гидролиз амидов, который можно проводить в кислой и щелочной средах.



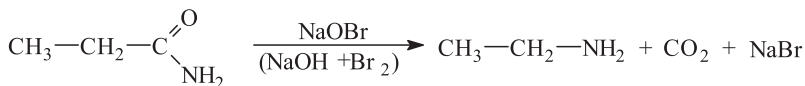
В большинстве случаев кислотный гидролиз амидов во многом похож на механизм кислотного гидролиза сложных эфиров. Необратимость реакции обусловлена тем, что аммиак или амин в кислой среде превращаются в ион аммония, не обладающий нуклеофильными свойствами:



Щелочной гидролиз тоже необратимая реакция; в результате ее образуются соль карбоновой кислоты и аммиак или амин. Реакция начинается с присоединения гидроксид-иона (нуклеофила) к электрофильному атому углерода амидной группы. Образовавшийся анион протонируется по атому азота, и далее в биполярном ионе формируется хорошая уходящая группа – молекула аммиака или амина:



Реакция амидов со щелочными растворами галогенов (йода, брома или хлора) известна как *реакция Гофмана* или *перегруппировка Гофмана* (1881 г.). Реакция протекает с амидами как жирных, так и ароматических кислот. Позволяет получить первичные амины, содержащие на один атом углерода меньше, чем в исходном амиде.



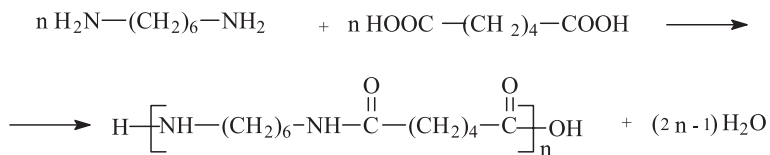
20.4.2. Отдельные представители. Применение

Формамид – бесцветная жидкость (t. кипения – 210,5 °С), растворяется в воде и спиртах. Используют в качестве растворителя и реагента в органическом синтезе.

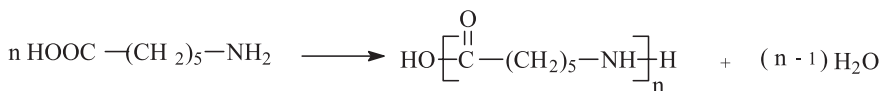
N,N-Диметилформамид (ДМФА) – бесцветная жидкость со слабым запахом (t кипения – 153 °С), смешивается с водой и спиртами. N,N-диметилформамид широко применяют в качестве апротонного растворителя в производстве синтетических волокон, лакокрасочных материалов, искусственной кожи и др. Используют как реакционную среду, обладающую каталитическими свойствами при галогенировании и гидрогалогенировании непредельных соединений; в качестве реагента для введения формильной группы; в фармацевтической промышленности для очистки лекарственных препаратов.

Полиамиды представляют собой макромолекулярные продукты, в которых -CO-NH- группа чередуется с -CH₂- группами. Например:

– Поликонденсация дикарбоновых кислот с диаминами, такими как адипиновая кислота и гексаметилендиамин, когда получается продукт под названием *нейлон-66*.



– Аминокислоты, особенно кислоты с большим числом метиленовых звеньев, разделяющих группы NH_2 и COOH , при нагревании превращаются, главным образом, не в лактамы, а в линейные **полиамиды**. Преимущественное протекание межмолекулярной реакции обусловлено значительно меньшей устойчивостью циклов, включающих семь и более атомов.

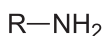


Полиамиды – это группа пластмасс с известными названиями: «капрон», «найлон», «анид» и др.

21. АМИНЫ

Амины могут быть рассмотрены как производные аммиака, в котором один, два или три атома водорода замещены углеводородными радикалами.

Соответственно числу углеводородных остатков различают *первичные, вторичные и третичные амины*.



первичный амин



вторичный амин



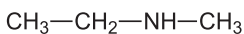
третичный амин

По *заместительной номенклатуре IUPAC* названия первичных аминов образуют путем добавления к названию углеводорода суффикса -амин, указывая положение аминогруппы в углеродной цепи.

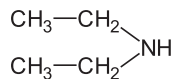
Простейшие амины чаще всего называют по радикало-функциональной номенклатуре. Согласно этой номенклатуре, названия аминов образуют из названий углеводородных радикалов, перечисляемых в алфавитном порядке, и суффикса -амин:



этанамин
этиламин

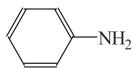


N-метилэтанамин
метилэтиламин

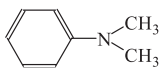


N-этилэтанамин
диэтиламин

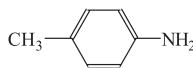
Ароматические амины известны под тривиальным названием:



анилин



N,N-диметиланилин

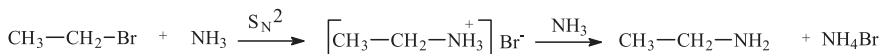


p-толуидин

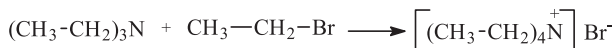
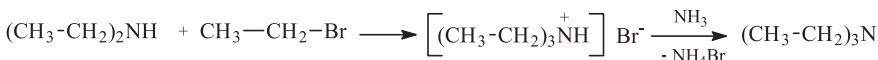
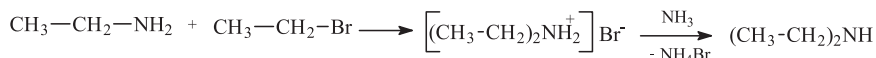
21.1. Способы получения

- **Взаимодействие галогеналканов с аммиаком.** При нагревании спиртового раствора аммиака с галогеналканами образуется смесь первичного, вторичного и третичного аминов и соль четвертичного аммониевого основания. Эта реакция была открыта в 1850 году немецким химиком Августом Вильгельмом Гофманом.

Сначала аммиак с галогеналканом образует соль алкиламмония, которая в избытке аммиака превращается в первичный алкиламин:

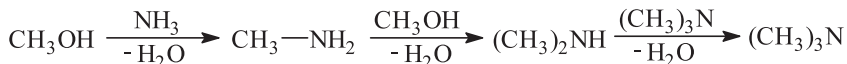


Образовавшийся первичный амин реагирует со следующей молекулой галогеналкана и т.д. В результате образуется вторичный амин, затем третичный и соль четвертичного аммониевого основания:

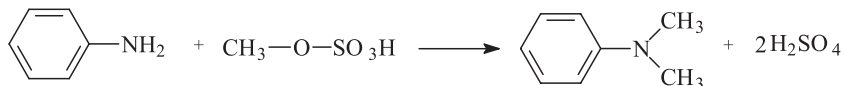


При значительном избытке аммиака увеличивается выход первичного амина, в случае избытка галогеналкана в смеси преобладает соль четвертичного аммониевого основания. Образующуюся смесь первичных, вторичных и третичных аминов разделяют фракционной перегонкой.

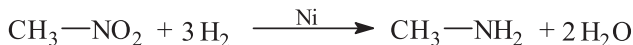
• **Алкилирование аммиака спиртами.** При пропускании паров спирта и аммиака через Al_2O_3 в качестве катализатора и $t^0 = 300^0$ образуется смесь первичного, вторичного и третичного аминов:



• **Промышленный способ получения *N,N*-диметиланилина.** Метод основан на реакции взаимодействия анилина с метанолом в присутствии серной кислоты при нагревании:

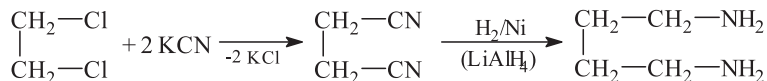


• **Восстановление ароматических и алифатических нитросоединений.**



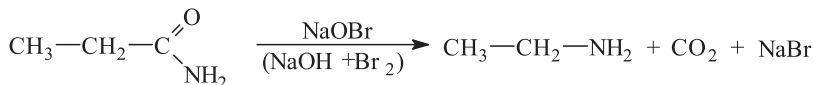
Восстановление нитробензола до анилина известно под названием реакция Зинина.

• **Восстановление нитрилов, исходя из галогеналканов.**



• **Расщепление амидов карбоновых кислот гипобромитом натрия (расщепление по Гофману).**

При обработке незамещенных амидов карбоновых кислот натрия гипобромитом (или смесью брома и натрия гидроксида) образуются первичные амины, в которых на один атом углерода меньше, чем в исходном амиде:

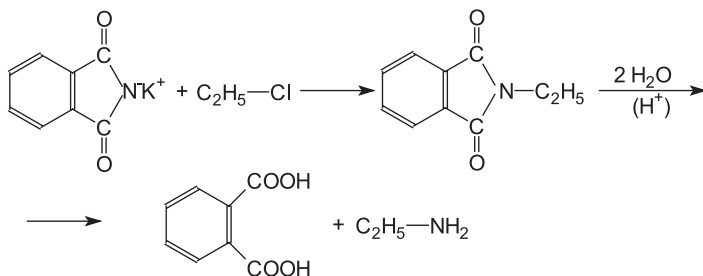


амид пропионовой кислоты

этиламин

• **Получение первичных аминов методом Габриэля.**

Синтез Габриэля основан на взаимодействии фталимида калия и галогеналканов с последующим гидролизом образующегося N – алкилфталимида:

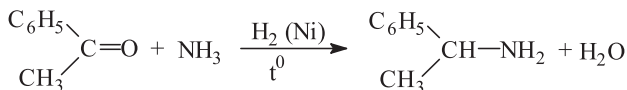


фталевая кислота

этиламин

• **Восстановительное алкилирование аммиака или аминов.**

Кетоны или альдегиды при нагревании с аммиаком и водородом под давлением и в присутствии никеля образуют первичные амины:



21.2. Физические и химические свойства аминов

В обычных условиях метиламин, диметиламин и триметиламин являются бесцветными газами; алкаламины, содержащие от 4 до 15 атомов углерода, – жидкости; высшие амины – твердые вещества.

Низшие амины хорошо растворимы в воде, с увеличением молекулярной массы растворимость снижается. Высшие амины не растворимы в воде. Газообразные амины имеют запах аммиака, жидкие амины обладают резким неприятным запахом, несколько напоминающим запах

селедочного рассола, твердые – не имеют запаха. Температуры кипения третичных аминов значительно ниже, чем первичных и вторичных с тем же числом атомов углерода.

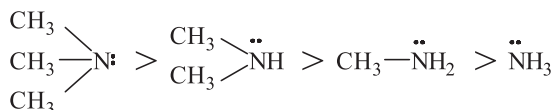
Реакционная способность алкиламинов определяется главным образом наличием у атома азота неподеленной пары электронов. За счет пары электронов атома азота амины, с одной стороны, способны присоединять протон от кислоты, проявляя при этом *основные свойства*, а с другой – могут атаковать в молекуле реагента электрофильный центр (чаще атом углерода, несущий частичный или полный положительный заряд) и образовывать химическую связь с ним, проявляя *нуклеофильные свойства*.

Ввиду сравнительно низкой электроотрицательности атома азота и +I-эффекта со стороны алкильных групп связь N-H в алкиламинах поляризована незначительно. Поэтому первичные и вторичные алкиламины являются очень слабыми NH-кислотами.

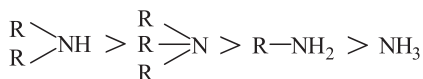
Реакционная способность алкиламинов определяется главным образом наличием у атома азота неподеленной пары электронов.

• *Основность аминов*

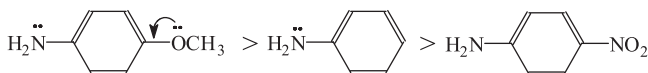
Алкильные радикалы, обладая +I эффектом, повышают электронную плотность на атоме азота, поэтому можно предположить, что третичные алкиламины, имеющие три электронодонорных заместителя, будут более сильными основаниями, чем вторичные, а вторичные, в свою очередь, более сильными, чем первичные амины и аммиак:



Однако, по причине стерических затруднений, основность третичных аминов ниже основности вторичных аминов и изменяется в ряду:



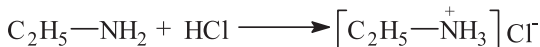
Основность ароматических аминов меньше, чем основность алифатических аминов, что обусловлено сопряжением неподеленной пары электронов атома азота с π -электронами ароматического ядра. На основность ариламинов существенное влияние оказывают заместители: ЭД-заместители увеличивают основность, ЭА-уменьшают ее.



Водные растворы алкиламинов имеют щелочную реакцию:



С кислотами образуют соли и алифатические и ароматические амины:



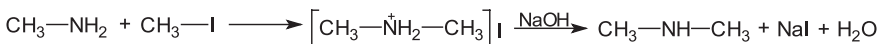
При действии на аммониевую соль сильного основания – натрия гидроксида высвобождается исходный амин:



Реакцию солеобразования с последующим выделением свободного амина часто используют для очистки аминов.

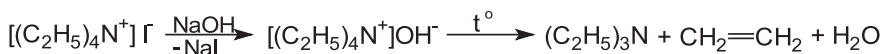
• **Алкилирование аминов**

С помощью этой реакции, как было показано выше, получают первичные, вторичные и третичные амины:



Аналогично вторичный амин алкилируется с образованием третичного, а третичный – с образованием четвертичной аммонийной соли (реакция Гофмана).

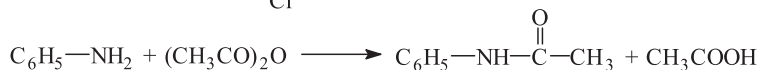
Четвертичные аммонийные соли, содержащие более сложные радикалы, подвергаются распаду по Гофману с образованием третичного амина, алкена и воды:



Расщепление четвертичных аммониевых оснований по Гофману широко использовалось для установления структуры ряда природных веществ.

• **Ацилирование аминов**

Первичные и вторичные амины вступают в реакции с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя амиды – ацильные производные аминов:



Реакция ацилирования используется на практике для разделения первичных, вторичных и третичных аминов. В качестве ацилирующих агентов используются хлорангидриды сульфоновых кислот:



Третичные амины не реагируют с хлорангидридами сульфоновых кислот, а первичные сульфонамиды растворяются в щелочах:



• **Взаимодействие аминов с азотистой кислотой**

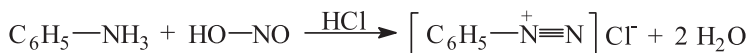
Азотистая кислота очень неустойчива, обычно ее получают непосредственно в процессе реакции взаимодействием солей азотистой кислоты ($NaNO_2$, KNO_2) с какой-либо сильной минеральной кислотой, чаще хлороводородной или серной.

Действие азотной кислоты на амины показывает, являются ли амины первичными, вторичными или третичными.

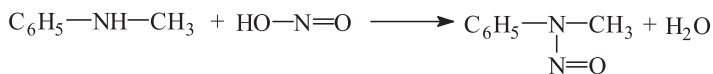
Первичные алкиламины при взаимодействии с азотистой кислотой образуют спирты и выделяют свободный азот:



Первичные ароматические амины – при взаимодействии с азотистой кислотой при низких температурах в присутствии сильных минеральных кислот образуют соли арилдиазония, а сама реакция называется реакцией диазотирования:



Вторичные алифатические и ароматические амины – в реакции с азотистой кислотой легко образуют N-нитрозоамины:

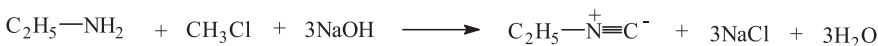


Третичные алифатические амины в обычных условиях не взаимодействуют с азотистой кислотой.

Третичные ароматические амины, например, N,N-диметиланилин при действии азотистой кислоты подвергаются нитрозированию в бензольном кольце:



• **Изонитрильная реакция.** Реакция характерна только для первичных аминов. При нагревании первичных алкиламинов с хлороформом в присутствии щелочей (NaOH, KOH) в спиртовой среде образуются изонитрилы:



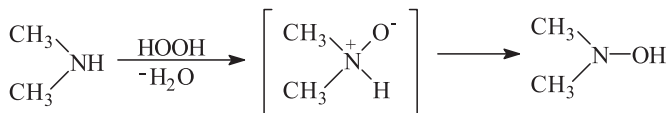
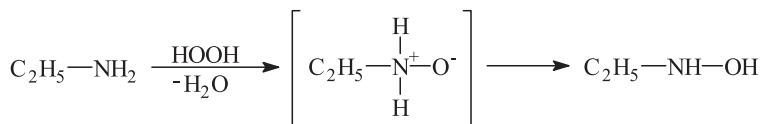
Изонитрилы обладают сильным неприятным запахом, поэтому изонитрильная реакция используется для качественного обнаружения первичных аминов.

• **Окисление аминов.**

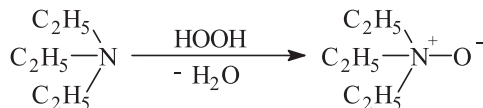
Первичные алкиламины при окислении озоном образуют нитроалканы:



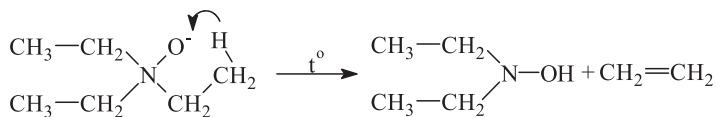
При окислении первичных и вторичных аминов пероксидом водорода или пероксикислотами образуются N-оксиды, которые изомеризируются в гидроксиламины:



Третичные алкиламины в таких условиях образуют устойчивые N-оксиды:



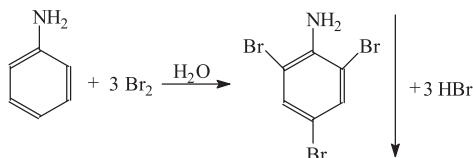
Однако при нагревании третичные аминоксиды разлагаются с образованием алкенов:



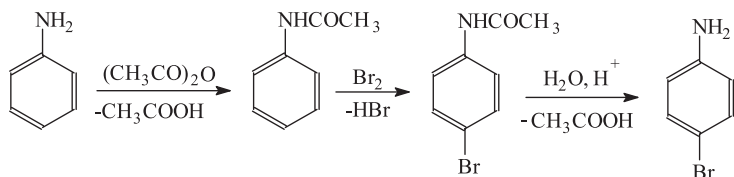
• **Реакции с участием ароматического ядра**

Для ариламинов характерны реакции электрофильного замещения. Аминогруппа, являясь ориентантом I рода, увеличивает реакционную способность ароматического ядра и направляет замещение в орто- и пара-положения.

– **Галогенирование.** Анилин легко бромруется бромной водой с образованием 2,4,6-триброманилина, что используется в фармацевтической практике для определения анилина:



Для получения моногалогенопроизводных, первоначально анилин ацилируется:



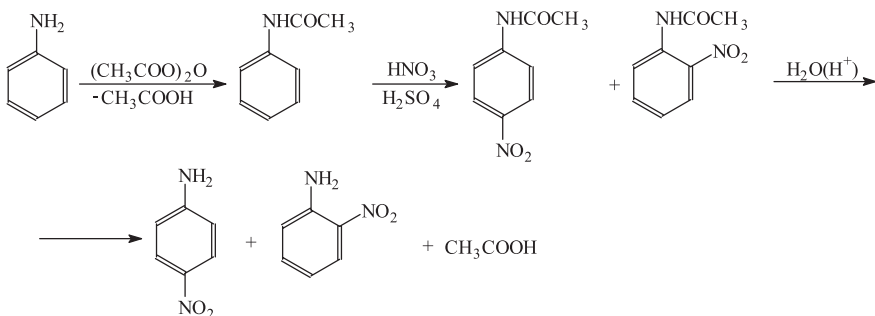
анилин

ацетанилид

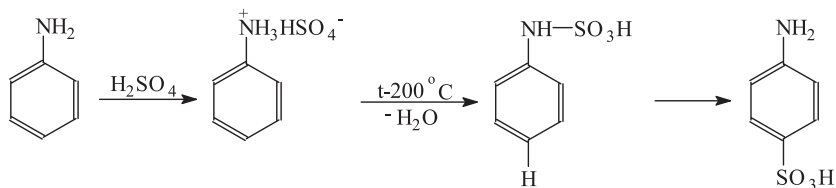
p-бромацетанилид

p-броманилин

– **Нитрование.** Так как ариламины легко окисляются концентрированной азотной кислотой, предварительно проводится ацилирование аминогруппы:

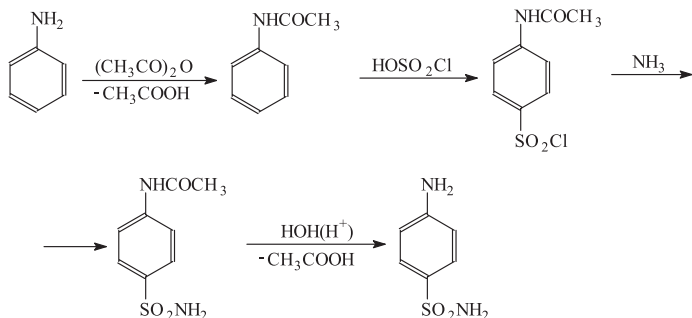


– **Сульфирование.** При нагревании анилина с концентрированной серной кислотой в среде высококипящего растворителя образуется пара-аминобензолсульфокислота, которая называется еще сульфаниловой кислотой:

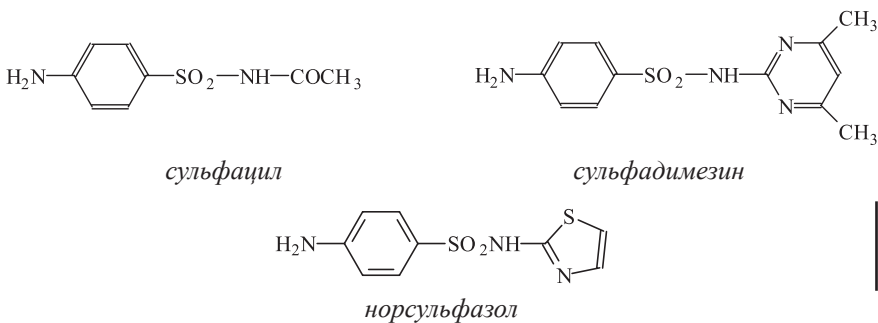


Сульфаниловая кислота широко применяется в производстве красителей и лекарственных средств. Она является структурной основой сульфаниламидов. Родоначальником сульфаниламидных препаратов является амид сульфаниловой кислоты, применяемый под названием стрептоцид.

В качестве исходного вещества для получения стрептоцида применяют анилин и синтез осуществляют по следующей схеме:



Замещением атомов водорода в сульфамидной группе молекулы стрептоцида различными радикалами, чаще имеющими гетероциклическую природу, получены другие лекарственные препараты группы сульфаниламидов, например:



21.3. Аминоспирты

Аминоспиртами называют производные углеводов, содержащие аминогруппу (N-алкил- или N,N-диалкиламиногруппу) и спиртовый гидроксил.

Устойчивыми являются аминоспирты, у которых аминогруппа и спиртовый гидроксил расположены у разных атомов углерода.

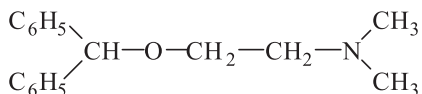
Простейшим представителем является 2-аминоэтанол или коламин. В промышленности его получают действием аммиака на этиленоксид.



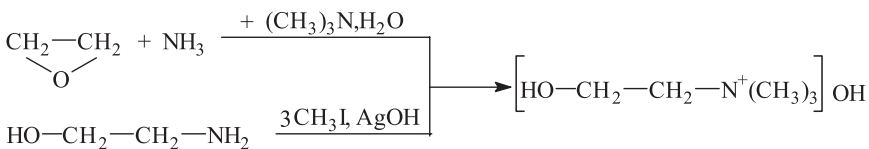
В лабораторных условиях коламин может быть получен действием аммиака на 2-хлорэтанол:



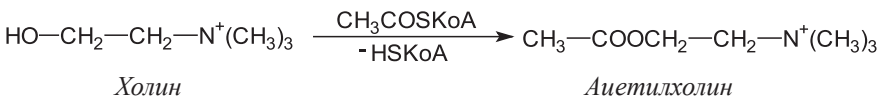
Коламин является структурным компонентом сложных липидов – кефалинов. Важным производным коламина является димедрол, с противалергическим и слабым снотворным действием.



Коламин и его N-метилированное производное холин содержатся в тканях организма и участвуют в построении клеточных мембран. В организме коламин получается при декарбоксилировании серина, а последующее N-метилирование приводит к образованию холина. Химическим путем холин образуется при действии триметиламина на этиленоксид или при метиллировании 2-аминоэтанола:

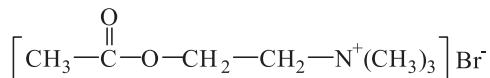


Сложный эфир холина и уксусной кислоты – ацетилхолин – является важнейшим нейромедиатором в организме; образуется при ацетилировании холина ацетилкоферментом А.

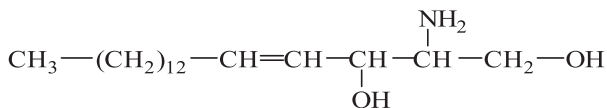


Ацетилхолин понижает кровяное давление и вызывает сокращение мышечной ткани.

В медицинской практике используется бромид ацетилхолина в качестве сосудорасширяющего средства.

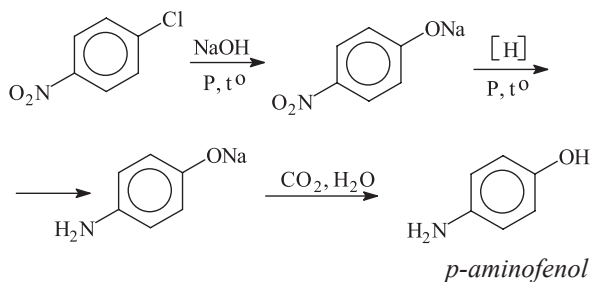


Высший аминокислотный спирт – *сфингозин* – образуется при гидролизе некоторых фосфолипидов, является структурным компонентом цереброзидов и сфингомиелинов.

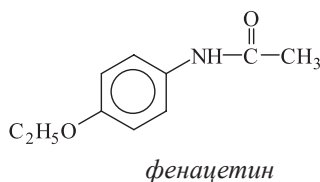
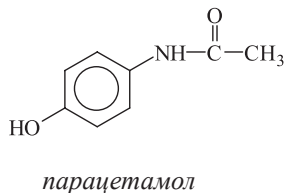


21.4. Аминофенолы

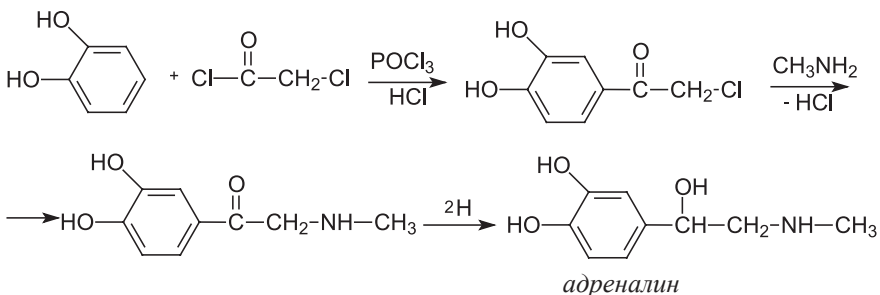
Из трех изомерных аминофенолов наибольший интерес представляет *para*-аминофенол, получаемый в промышленном масштабе из *p*-нитрохлорбензола по схеме:



Наиболее важными производными *p*-аминофенола, применяемыми в медицине как обезболивающие и жаропонижающие средства, являются парацетамол и фенацетин:



Важным аминспиртом является адреналин, гормон мозгового вещества надпочечников. Синтетически его получают по схеме:



Адреналин повышает кровяное давление и частоту сердцебиения. («гормон страха»). Кроме того, повышает содержание глюкозы в крови.

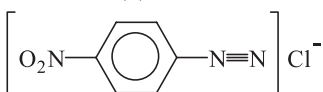
22. ДИАЗО- И АЗОСОЕДИНЕНИЯ

Диазо- и азосоединениями называют органические соединения, содержащие в своей структуре *азогруппу*, представляющую собой группировку из двух атомов азота, соединенных двойной или тройной связью.

В молекулах диазосоединений азогруппа соединена с одним углеводородным радикалом, в молекулах азосоединений – с двумя.

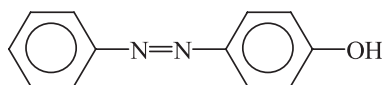
В промышленности его получают действием аммиака на этиленоксид.

Диазосоединение



хлорид 4-нитробензолдiazония

Азосоединение



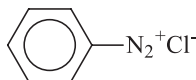
4-Гидроксиазобензол

Наибольшее значение имеют ароматические диазосоединения, которые являются высокореакционными веществами, благодаря чему нашли применение в органическом синтезе. Азосоединения широко используются в качестве красителей и индикаторов.

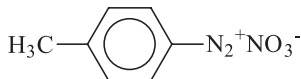
22.1. Диазосоединения

Более значимыми в практическом отношении являются диазосоединения ароматического ряда. Общая формула ароматических диазосоединений ArN_2X , где X – анион сильной кислоты или ковалентносвязанная группа, например, гидроксильная.

Согласно номенклатурным правилам IUPAC, названия ароматических диазосоединений образуют путем добавления к названию исходного углеводорода суффикса *-дiazо-*, а названия солей diaзония – добавлением окончания *-дiazоний* с последующим указанием аниона:



хлорид бензолдiazония



нитрат p-толуолдiazония

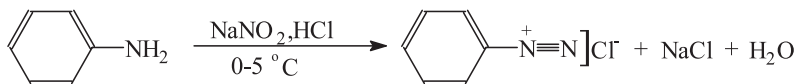
22.1.1. Способы получения солей арилдiazония

• *Реакция diaзотирования.*

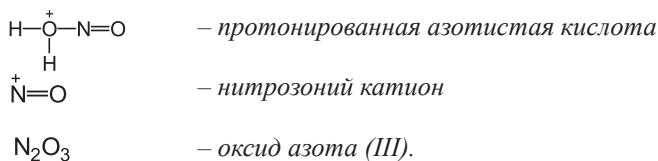
Реакция основана на взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой в среде сильной минеральной кислоты.

Поскольку азотистая кислота очень неустойчивая, на практике обыч-

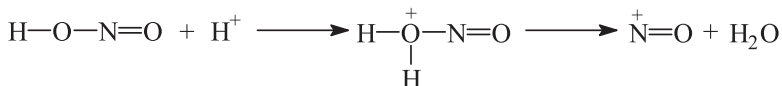
но амин обрабатывают раствором нитрита натрия в присутствии концентрированной соляной кислоты. Реакция диазотирования экзотермична, поэтому диазотирование проводят при температуре $0...-5\text{ }^{\circ}\text{C}$:



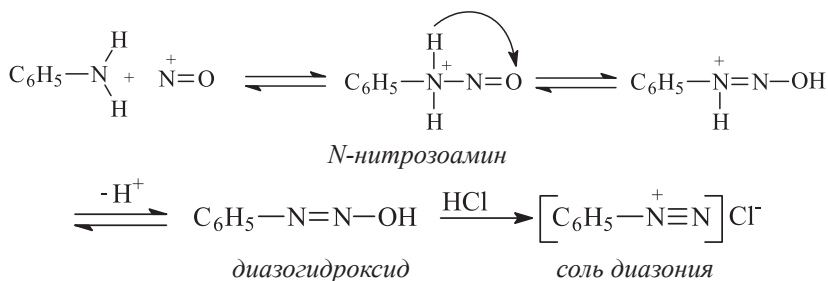
Механизм реакции. При взаимодействии нитрита с минеральной кислотой образуется азотистая кислота, которая в кислой среде образует несколько диазотирующих агентов:



Наиболее активным среди них является *нитрозоний – катион*:



Вначале нитрозоний – катион атакует атом азота ароматического амина с образованием N-нитрозоаминов, которые в кислой среде переходят в таутомерную форму – диазогидроксид и затем превращаются в соль диазония:

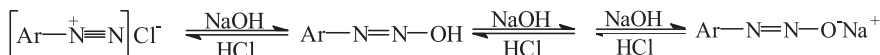


В результате реакции получают водные растворы солей диазония, которые непосредственно используют для дальнейших реакций.

• **Взаимодействие с алкилнитритами.** При действии на первичные ароматические амины эфиров азотистой кислоты в присутствии минеральной кислоты в среде этанола образуются соли диазония в кристаллическом виде:



Строение диазосоединений зависит от рН среды: в кислой среде они существуют в виде солей диазония, при подщелачивании раствора соли диазония превращаются в ковалентно построенные диазогидроксиды. Диазогидроксиды обладают кислотными свойствами, поэтому при дальнейшем добавлении щелочи они отщепляют протон и образуют соли – диазотаты. При подкислении растворов диазотатов снова образуются диазогидроксиды и соли диазония:



Применение солей диазония в кристаллической форме ограничено из-за их взрывоопасности.

22.1.2. Физические и химические свойства

Соли диазония – бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в воде. Они нестабильны, при нагревании и механических воздействиях разлагаются со взрывом. Поэтому в реакциях обычно используют их свежеприготовленные водные растворы.

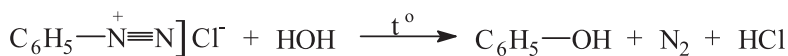
Соли арилдиазония обладают высокой реакционной способностью. Они подвергаются двум типам превращений: с выделением молекулы азота и без выделения азота, т. е. с сохранением группировки $-\text{N}=\text{N}-$.

• Реакции солей диазония выделением азота

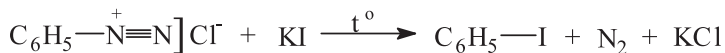
Реакции солей диазония с выделением азота сопровождаются разрывом связи C-N в диазокатионе и замещением диазогруппы на другие атомы или группы атомов.

Реакции солей диазония с выделением азота позволяют ввести в ароматическое ядро различные заместители: -OH, -F, -Cl, -Br, -I, CN, -NO₂, -OR и др.

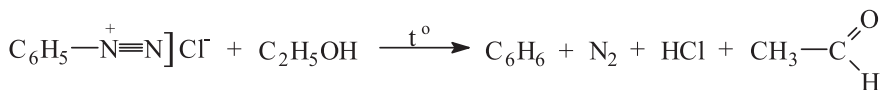
– *Замещение диазогруппы на гидроксильную группу.* Для замещения диазогруппы на гидроксильную группу подкисленные водные растворы солей диазония подвергают кипячению. При этом выделяется азот и образуются фенолы.



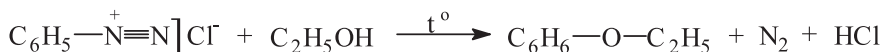
– *Замещение диазогруппы на атом йода.* При нагревании растворов солей диазония с раствором натрия или калия йодида диазогруппа замещается на атом йода. Реакция является одним из наиболее удобных методов введения йода в ароматическое ядро:



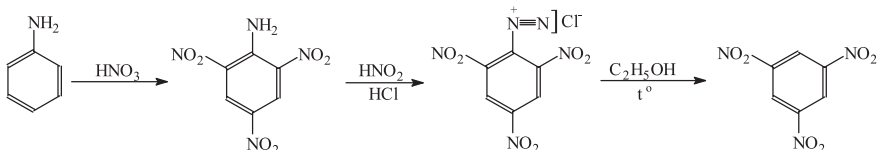
– **Замещение диазогруппы на атом водорода.** При нагревании солей диазония с восстанавливающими агентами (формальдегид, спирты и др.) диазогруппа замещается на атом водорода. В результате свободно-радикального замещения соль диазония превращается в ароматический углеводород:



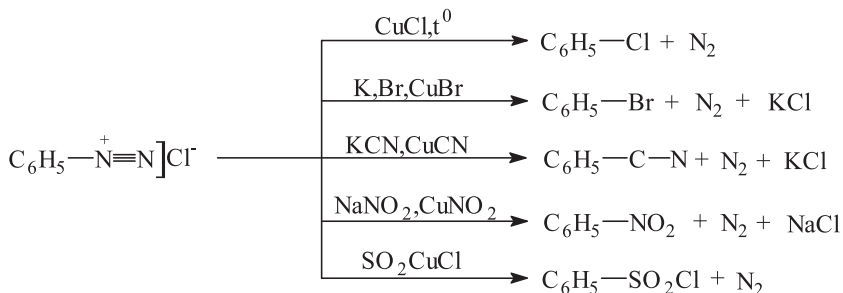
При использовании в качестве восстановителя спиртов наряду с восстановлением соли диазония происходит побочная реакция с образованием простых эфиров:



Реакция замещения диазогруппы на атом водорода применяется в органическом синтезе как косвенный метод удаления аминогруппы из ароматического диазо- и азосоединения ядра после ее использования для необходимой ориентации замещения. Такое соединение, как 1,3,5-тринитробензол, невозможно получить прямым нитрованием бензола. Однако это соединение легко можно получить из анилина через образование 2,4,6-тринитроанилина с последующим диазотированием и восстановлением соли диазония:

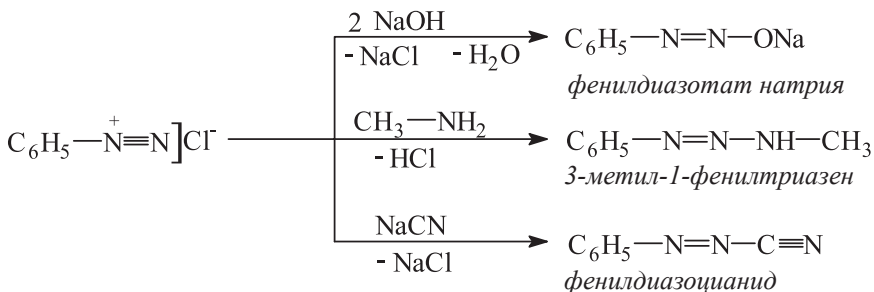


– **Замещение диазогруппы, катализируемой солями одновалентной меди (реакция Зандмейера).** При каталитическом действии солей одновалентной меди диазогруппа может быть замещена на атом хлора, брома, нитрогруппу, цианогруппу, хлорсульфонильную группу $-\text{SO}_2\text{Cl}$ и др. Реакция названа в честь швейцарского химика Траугота Зандмейера, который в 1884 году из солей диазония в присутствии солей одновалентной меди получил хлор- и бромарены:

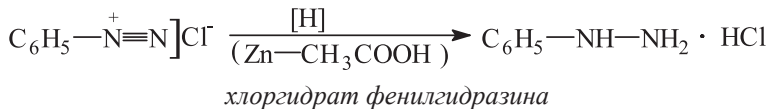


• **Реакции солей диазония без выделения азота.**

– **Образование диазопроизводных.** Соли диазония, являясь электрофильными реагентами, вступают в реакции с различными нуклеофильными реагентами с образованием диазопроизводных. Так, при добавлении к раствору соли диазония щелочей образуются диазотаты. С первичными и вторичными аминами в слабощелочной и нейтральной средах соли диазония образуют диазоаминосоединения (триазены). При действии щелочных металлов на соли диазония цианидов образуются диазоцианиды:



– **Восстановление солей диазония.** При восстановлении солей диазония в мягких условиях (цинковой пыли в уксусной кислоте, натрия сульфита и др.) образуются арилгидразины:



– **Реакция азосочетания.** Соли диазония реагируют с фенолами в слабощелочной среде и ароматическими аминами в слабокислой среде, образуя азосоединения общей формулы Ar-N=N-Ar. Эта реакция получила название «реакции азосочетания». Соль диазония в реакции азосочетания называют *диазокомпонентой*, а фенол или ароматический амин – *азокомпонентой*.

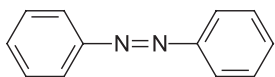
22.2. Азосоединения

Азосоединениями называют органические вещества, содержащие в своем составе группировку $-N=N-$ (азогруппу), связанную с двумя углеводородными радикалами.

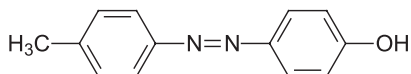
В зависимости от природы углеводородного радикала, различают алифатические и ароматические азосоединения. Наиболее важное значение имеют ароматические азосоединения.

Общая формула ароматических азосоединений: $Ar-N=N-Ar'$.

Названия азосоединений с одинаковыми углеводородными радикалами составляют из префикса *азо-* и названия углеводорода. Положение заместителей в углеводородных радикалах обозначают цифрами или локантами *орто-*, *мета-* и *пара-*:



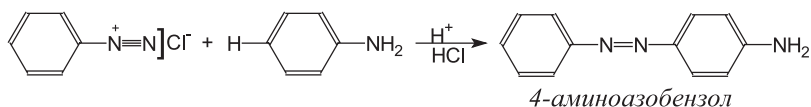
азобензол



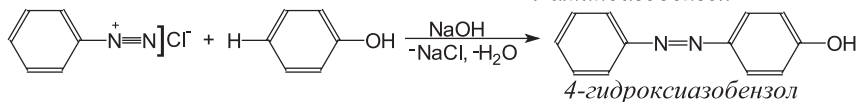
4-гидрокси-4'-метилазобензол

22.2.1. Способы получения азосоединений

Наиболее важный способ получения азосоединений – это **реакция азосочетания**, как было показано выше, широко используемая в промышленности.



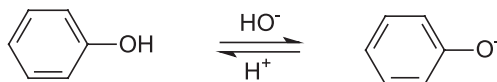
4-аминоазобензол



4-гидроксиазобензол

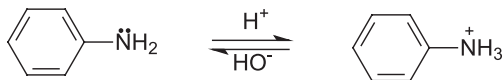
Большое влияние на протекание реакции азосочетания оказывает pH реакционной среды.

Реакцию с фенолами проводят в слабощелочной среде, где они превращаются в более реакционноспособные феноляты, поскольку группа $-O^-$ обладает большими электронодонорными свойствами, чем группа $-OH$:



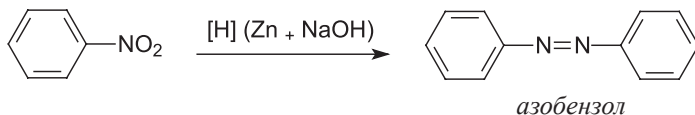
Сильнощелочная среда недопустима, так как в этих условиях соль диазония превращается в диазотат, который не вступает в реакцию азосочетания.

С ароматическими аминами реакцию азосочетания проводят в слабокислой среде (pH = 5-6). В сильнокислой среде реакция не идет, поскольку в этом случае аминогруппа практически полностью превращается в аммонийную соль, которая дезактивирует бензольное ядро в реакциях S_E :

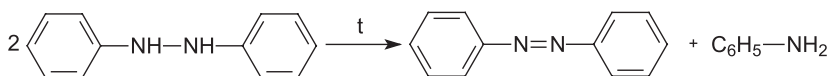


Другие способы основаны, как правило, на реакциях окисления и восстановления азотосодержащих соединений иных классов.

При восстановлении нитроаренов в щелочной среде азосоединения образуются в качестве промежуточных продуктов. Однако в определенных условиях, и в частности под действием цинка в щелочной среде, процесс восстановления может быть остановлен на стадии образования азосоединения:



Ароматические азосоединения образуются в результате диспропорционирования соответствующих гидразобензолов при нагревании. Часть гидразобензола при этом окисляется в азобензол, другая часть восстанавливается в анилин:



В результате реакций азосочетания образуются окрашенные вещества; многие из них используются как красители и кислотно-основные индикаторы, а также в фармацевтическом анализе.

22.2.2. Основные положения теории цветности азокрасителей

Теория цветности рассматривает зависимость окраски органических соединений от строения их молекул.

Окраска любого вещества обусловлена его способностью поглощать электромагнитное излучение в видимой области спектра (400–760 нм).


При этом человеческий глаз воспринимает предмет окрашенным в дополнительный цвет к поглощаемому.

Поглощение веществом света в узком диапазоне длин волн приводит к появлению ярких окрасок (красной, синей, зеленой и др.). Если веще-

ство поглощает свет в широком диапазоне видимой области, появляются неяркие окраски (коричневая, бордо, хаки и др.). При поглощении веществом практически всей видимой области спектра появляется черная или серая окраска. Вещества, не поглощающие излучение в видимой области, являются бесцветными.

Поглощаемая молекулой энергия в видимой области расходуется на возбуждение образующих π -связи электронов (π -электронов) и неподеленных электронов (n -электронов), которые при этом переходят на более высокоэнергетичные разрыхляющие π^* -МО. Таким образом, поглощение в видимой области и связанное с ним появление окраски обусловлено π - π^* и n - π^* -переходами. Особенно легко осуществляется π - π^* -переходы в сопряженной системе кратных связей.

Структурные фрагменты молекулы, поглощающие излучение в видимой области, то есть, являющиеся согласно хромофорной теории немецкого химика Отто Витта (1876) ответственными за окраску, получили название «хромофоры» (от греч. *хромос* – цвет и *форос* – носитель).

Основные хромофоры: достаточно длинная сопряженная система кратных связей, азогруппа $-N=N-$, хиноидная группа , нитрогруппа $-NO_2$, нитрозогруппа $-N=O$ и др.

Для появления окраски часто достаточно одного такого хромофора. Если молекула содержит несколько хромофоров, включенных в единую цепь сопряжения, интенсивность окраски увеличивается.

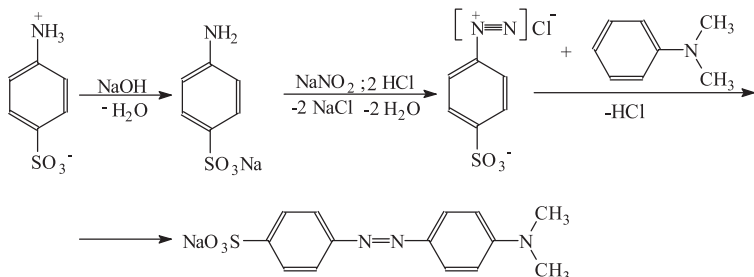
Однако для того, чтобы вещество стало красителем, в его структуре должны присутствовать группировки, которые без хромофоров не способны вызвать окраску, но находясь с ними в единой сопряженной системе, усиливают окраску.

Такие группы получили название «ауксохромы» (от греч. *ауксео* – увеличиваю и *хромос* – цвет).

Основные ауксохромы: группы $-OH$, $-NH_2$, NHR , $-NR_2$, $-OR$, $-SH$ и др. Ауксохромами обычно являются заместители, обладающие $+M$ -эффектом. Ауксохромные группы не только усиливают окраску красителя, но и способствуют его взаимодействию с окрашиваемым материалом, что повышает устойчивость окраски к действию моющих средств.

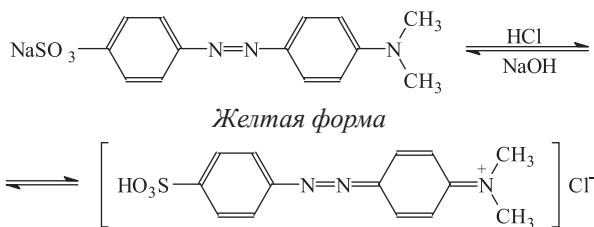
По химическому строению различают нитро-, нитрозо-, азокрасители, трифенилметановые, антрахиноновые и др. Наиболее распространенными являются азокрасители. Их применяют для крашения тканей, кожи, бумаги и др. Окраска некоторых азокрасителей изменяется в зависимости от pH среды. Примером такого азокрасителя является метило-ранж (гелиантин).

Метилоранж – получают азосочетанием диазотированной сульфаниловой кислоты с N,N -диметиланилином.



Метилоранж (желтая форма)

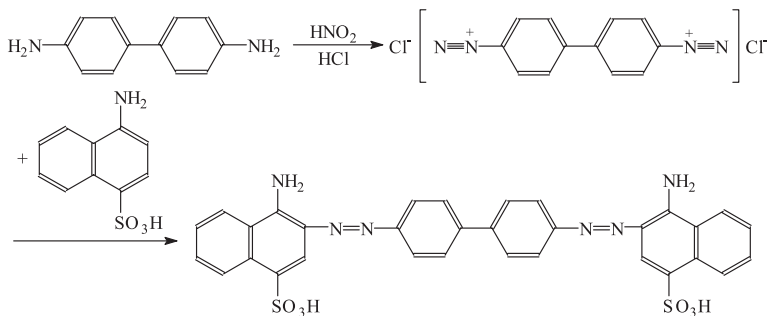
В нейтральной и щелочной средах метилоранж имеет желтое окрашивание, в кислой среде – имеет красное окрашивание, вследствие образования хиноидной структуры.



Красная форма

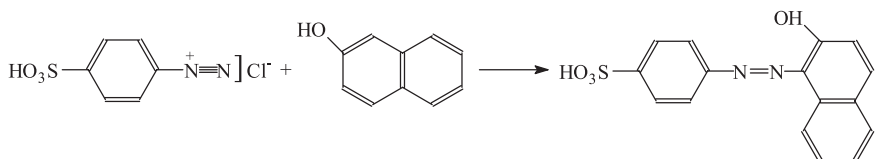
Интервал перехода находится в интервале pH от 3,1 до 4,4.

Конго красный – относится к бис-азокрасителям. Получается из диазотированного бензидина в результате азосочетания с нафтионовой кислотой

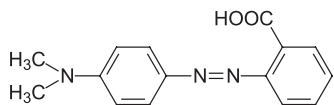


Применяется в качестве индикатора в ацидиметрии при определении сильных минеральных кислот, а также для покраски хлопковых тканей.

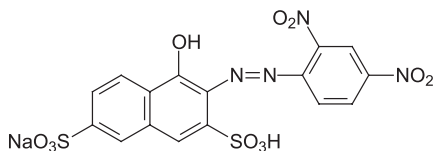
β -Нафтолоранж. Получается азосочетанием диазотированной сульфаниловой кислоты с β -нафтолом и используется для окрашивания бумаги и в качестве пигмента в типографии:



Ниже приведены структуры еще двух кислотно-основных индикаторов и указаны изменения окраски и интервал pH, в котором оно происходит:

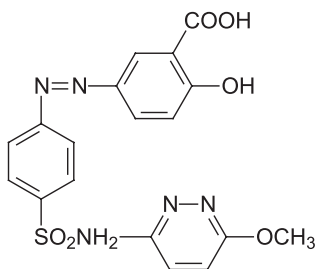


*метиловый красный
красный-желтый, pH 4,2-6,2*

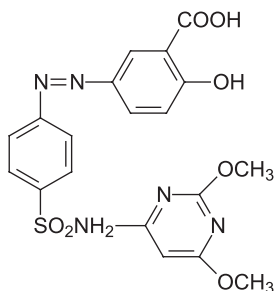


*нитразиновый желтый
желтый-синий, pH 6,0-7,0*

Ряд азосоединений используют в медицинской практике в качестве химиотерапевтических средств. *Салазопиридазин*, *салазодиметоксин* применяют для лечения заболеваний толстого кишечника – неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

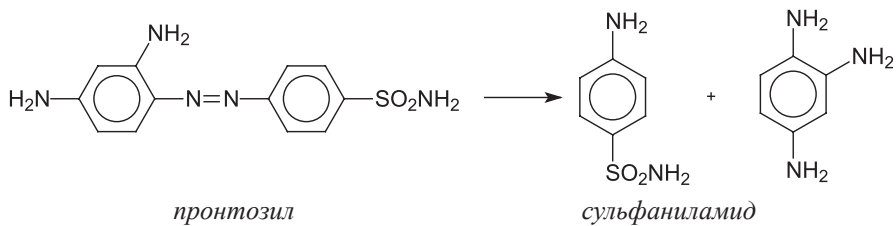


салазопиридазин



салазодиметоксин

Исследования азокрасителя пронтозила привели к созданию химиотерапевтических антибактериальных препаратов широкого спектра действия – *сульфаниламидов*. В 1935 году сотрудники института Луи Пастера установили, что пронтозил в организме расщепляется с образованием *сульфаниламида*.



Этот факт и позволил сконцентрировать внимание ученых на исследованиях в области сульфаниламидов.

23. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

К гетерофункциональным карбоновым кислотам относятся производные карбоновых кислот, в углеводородном радикале которых один или несколько атомов водорода замещены на другие атомы или группы атомов – галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, карбонильную группу и др.

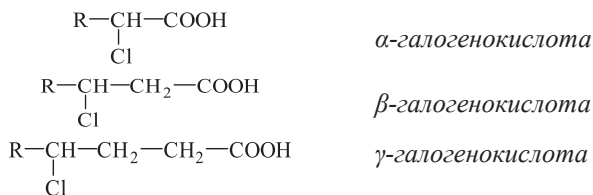
Наиболее важными гетерофункциональными карбоновыми кислотами являются галогенокарбоновые кислоты (*галогенокислоты*), гидроксикарбоновые кислоты (*гидроксикислоты*), оксокарбоновые кислоты (*альдегидо- и кетокислоты*) и аминокарбоновые кислоты (*аминокислоты*).

23.1. Галогенокарбоновые кислоты

Галогенокарбоновыми кислотами называют производные карбоновых кислот, в углеводородном радикале которых один или несколько атомов водорода замещены атомами галогенов.

По природе углеводородного радикала различают алифатические, алициклические и ароматические галогенокарбоновые кислоты.

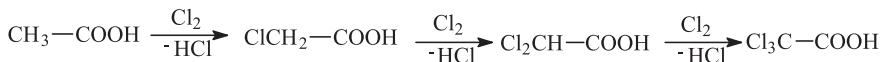
В зависимости от взаимного расположения атома галогена и карбоксильной группы выделяют α -, β -, λ -, δ - и другие алифатические галогенокислоты:



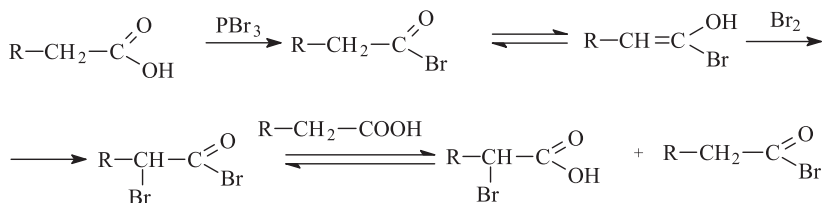
23.1.1. Способы получения

• Галогенирование карбоновых кислот.

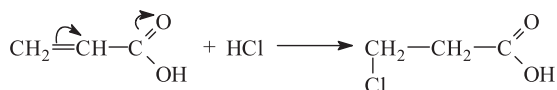
Галогенокислоты могут быть получены путем прямого галогенирования органических кислот, в условиях фотохимического, термического или каталитического катализа. Например, при хлорировании уксусной кислоты образуется смесь моно-, ди- и трихлоруксусной кислот в зависимости от соотношения реагентов:



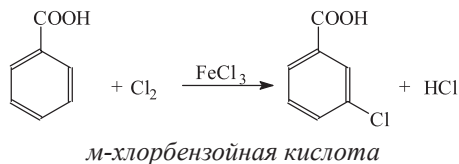
При действии на карбоновые кислоты хлора или брома в присутствии каталитических количеств красного фосфора или галогенидов фосфора (III) образуются α -хлор- или α -бром-карбоновые кислоты. Реакция протекает через стадию образования галогенангидрида кислоты, который вследствие I-эффекта атома галогена галогенируется значительно легче, чем сама кислота:



• **Присоединение галогеноводородов к α , β -ненасыщенным кислотам.** При взаимодействии α , β -ненасыщенных карбоновых кислот с галогеноводородами образуются β -галогено-карбоновые кислоты. Присоединение галогеноводородов протекает против правила Марковникова:



• **Галогенирование аренкарбоновых кислот.** Бензойная кислота галогенируется в условиях электрофильного замещения с образованием главным образом *m*-галогенобензойных кислот:



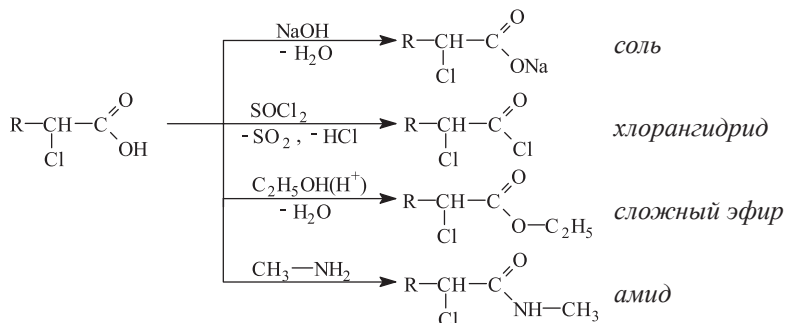
23.1.2. Физические и химические свойства

По физическим свойствам галогенокарбоновые кислоты представляют собой бесцветные жидкости или кристаллические вещества, растворимые в воде.

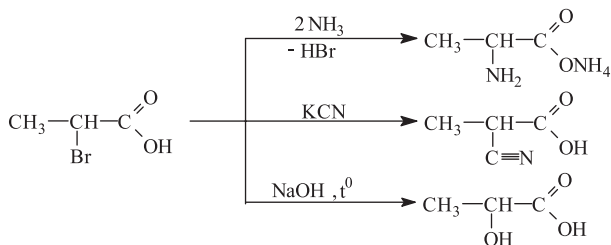
В химическом отношении для них характерны реакции с участием карбоксильной группы и реакции с участием атома галогена.

• **Реакции с участием карбоксильной группы.**

Галогенкарбоновые кислоты проявляют более сильные кислотные свойства, чем соответствующие карбоновые кислоты, в силу отрицательного индуктивного эффекта атома галогена, а также образуют все функциональные производные, характерные для карбоксильной группы: соли, галогенангидриды, сложные эфиры, амиды т.д.:



• **Реакции с участием атома галогена.** Алифатические галогенкарбоновые кислоты с участием атома галогена вступают в различные реакции нуклеофильного замещения, свойственные галогенопроизводным углеводородов. α -Галогенкарбоновые кислоты значительно более реакционноспособны, чем галогеналканы:



23.1.3. Отдельные представители. Применение

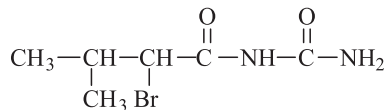
Хлоруксусная кислота – кристаллическое вещество (t плавления – 62 °С), используется в производстве карбоксиметиленцеллюлозы, гербицидов, комплексонов.

Дихлоруксусная кислота – низкоплавкое вещество (t плавления – 13 °С, t кипения – 194 °С). Используется в органическом синтезе.

Трихлоруксусная кислота – гигроскопическое вещество (t плавления – 58 °С). Применяется в органическом синтезе; ее натриевая соль используется в качестве гербицида.

α-Бромизовалериановая кислота (2-бром-3-метилбутановая кислота) – кристаллическое вещество (t плавления – 44 °С).

Уреид α-бромизовалериановой кислоты (бромизовал) используется в медицинской практике в качестве снотворного средства.



Этиловый эфир *α-бромизовалериановой кислоты* входит в состав ряда лекарственных препаратов (корвалол, валокордин).

23.2. Гидроксикислоты

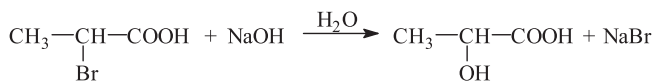
Гидроксикислотами называют производные карбоновых кислот, содержащие в углеводородном радикале одну или несколько гидроксильных групп.

В зависимости от природы углеводородного радикала различают алифатические гидроксикислоты (спиртокислоты) и ароматические гидроксикислоты (фенолокислоты). Алифатические гидроксикислоты по взаимному расположению карбоксильной и гидроксильной групп подразделяют на α -, β -, λ -, δ - и другие гидроксикислоты.

23.2.1. Способы получения гидроксикислот

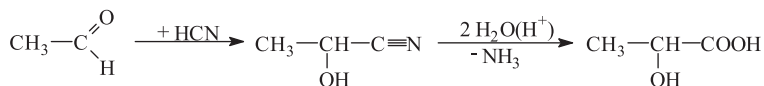
Для синтеза алифатических гидроксикислот часто используют пути преобразования в гидроксильную группу иных функциональных групп, содержащихся в замещенных карбоновых кислотах. Это могут быть реакции замещения атомов галогена, восстановления оксогруппы, присоединения воды по двойной связи, т. е. реакции, приводящие к получению спиртов.

• **Щелочной гидролиз галогенокислот.** Легкодоступные α -галогенокислоты, а также их γ - и δ -аналоги при нагревании с водными щелочами образуют соответствующие гидроксикислоты. Из хлоро- или бромоексусной кислот этим способом в промышленности получают гликолевую кислоту:

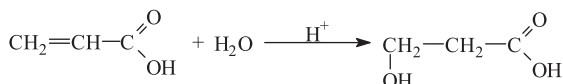


β -Гидроксикислоты не могут быть получены этим путем, поскольку соответствующие исходные галогенокислоты в щелочной среде будут легко отщеплять галогеноводород и образовывать α, β -ненасыщенные кислоты.

• **Гидролиз гидроксинитрилов (циангидринов).** Метод используют для получения α -гидроксикислот. При действии на альдегиды или кетоны циановодорода образуются α -гидрокси-нитрилы, которые в кислой среде гидролизуются с образованием α -гидроксикислот. Метод используется для получения α -гидроксикислот исходя из альдегидов:



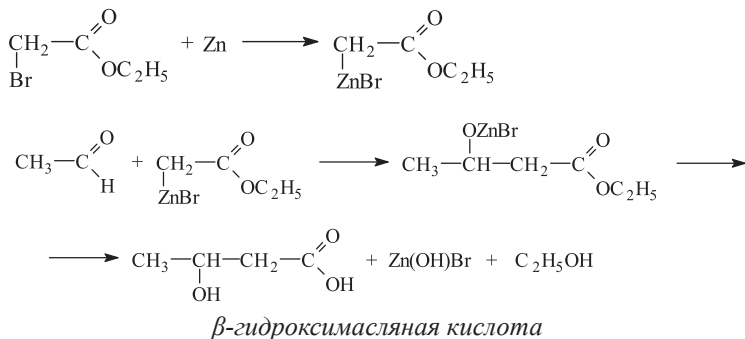
• **Гидратация α,β -ненасыщенных карбоновых кислот.** α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты в присутствии минеральных кислот присоединяют воду. Реакция протекает против правила Марковникова и приводит к β -гидроксикислотам:



акриловая кислота

β -гидроксипропионовая кислота

• **Получение β -гидроксикислот.** Способ, известный под названием реакции Реформатского (1887 г.), заключается во взаимодействии α -галогенокислот, а точнее их сложных эфиров, с карбонильными соединениями в присутствии цинка. В этих условиях образуются β -гидроксикислоты, при этом промежуточно образуются цинкорганические соединения:



23.2.2. Физические и химические свойства гидроксикислот

По физическим свойствам гидроксикислоты представляют собой бесцветные жидкости или кристаллические вещества, растворимые в воде. Многие из представителей гидроксикислот обладают оптической активностью.

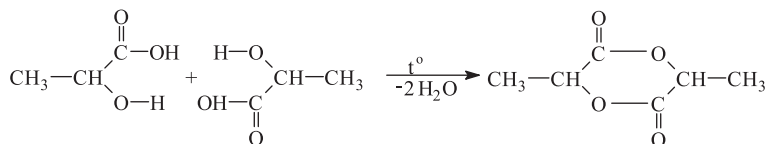
Реакционная способность гидроксикислот обусловлена наличием в их структуре двух функциональных групп – карбоксильной и гидроксильной.

По карбоксильной группе гидроксикислоты дают все реакции, свойственные карбоновым кислотам. В частности, они образуют соли, сложные эфиры, галогенангидриды, амиды.

С участием гидроксильной группы алифатические гидроксикислоты вступают в реакции, характерные для спиртов. Так, они образуют простые и сложные эфиры. Для получения сложных эфиров в качестве ацилирующих реагентов используют галогенангидриды или ангидриды кислот. При взаимодействии с галогеноводородами (HCl, HBr) происходит нуклеофильное замещение OH-группы на атом галогена. При окислении гидроксикислоты превращаются в альдегидо- или кетокислоты.

Вместе с тем для алифатических гидроксикислот характерен ряд специфических свойств, проявляющихся при нагревании и обусловленных взаимным влиянием карбоксильной и гидроксильной групп.

• **α -Гидроксикислоты.** При нагревании этих соединений происходит межмолекулярная дегидратация с образованием шестичленных гетероциклов – **лактидов**, например:

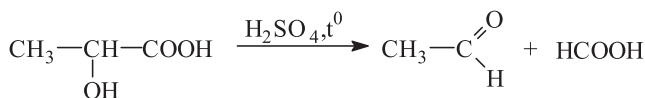


Молочная (α -гидроксипропионовая кислота)

Лактид

Лактиды представляют собой циклические сложные эфиры, поэтому в условиях кислотного или щелочного катализа они способны к гидролизу с образованием исходной гидроксикислоты или натриевой соли.

Особое свойство α -гидроксикислот – это разложение при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты:

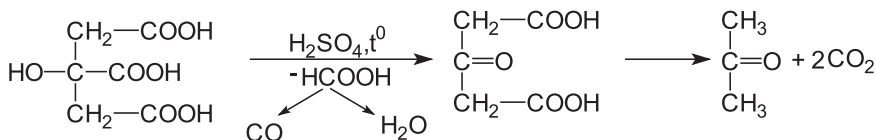


*Молочная кислота
(α -гидроксипропионовая)*

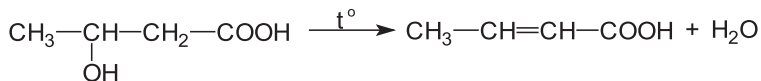
*Уксусный
альдегид*

*Муравьиная
кислота*

Аналогичному расщеплению подвергается и лимонная кислота:



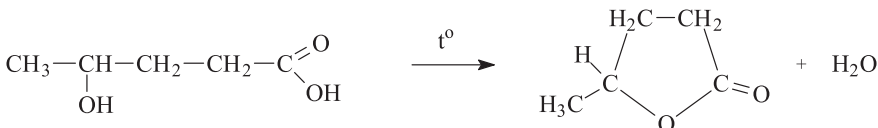
• **β-Гидроксикислоты** при нагревании подвергаются внутримолекулярной дегидратации с образованием α, β-ненасыщенных кислот:



β-Гидроксимасяная кислота

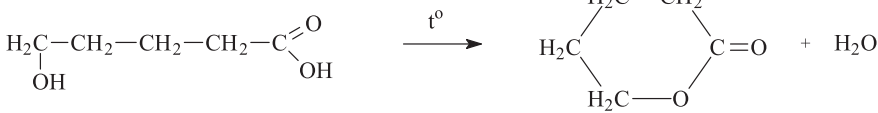
Кротоновая кислота

• **γ- и δ-Гидроксикислоты** при нагревании подвергаются *внутримолекулярной этерификации* с образованием пяти- и шестичленных **лактонов**, например:



γ-гидроксивалерьяновая кислота

γ-валеролактон

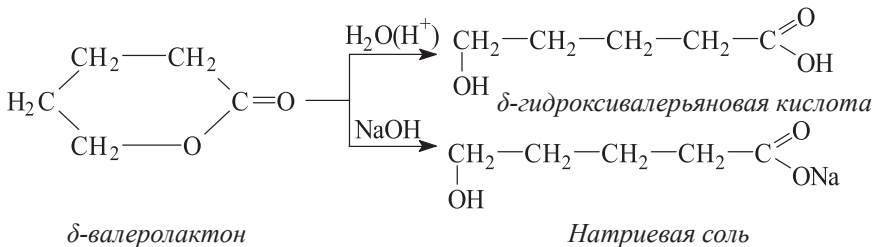


δ-валеролактон

Легкость лактонизации γ- и δ-гидроксикислот объясняется повышенной термодинамической устойчивостью пяти- и шестичленных циклических соединений. Циклы меньшего или большего размера в этих условиях не образуются.

Лактонам присущи многие свойства сложных эфиров. Так, при нагревании со щелочами или кислотами, а иногда и просто в водном растворе, они гидролизуются в соответствующие гидроксикислоты.

Аналогично сложным эфирам щелочной гидролиз лактонов необратим:



δ-валеролактон

Натриевая соль

23.2.3. Отдельные представители. Применение

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
Молочная кислота – одна из важнейших гидрокислот, образуется при молочнокислом брожении лактозы. Соли и сложные эфиры молочной кислоты называют лактатами. Лактаты кальция и железа (II) применяются в медицине в качестве лекарственных препаратов. В организме окисляется с образованием пировиноградной кислоты.

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
γ-Гидроксимасляная кислота – в свободном состоянии неустойчива, легко образует лактон.

Натриевая соль γ-гидроксимасляной кислоты (натрия оксипутират) применяется в медицине в качестве лекарственного средства для неингаляционного наркоза.

$$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
Яблочная кислота – бесцветное кристаллическое вещество, кислое на вкус, хорошо растворимое в воде. Яблочная кислота содержит один асимметрический атом углерода, поэтому она существует в виде двух оптически активных энантиомеров и оптически неактивной рацемической формы.

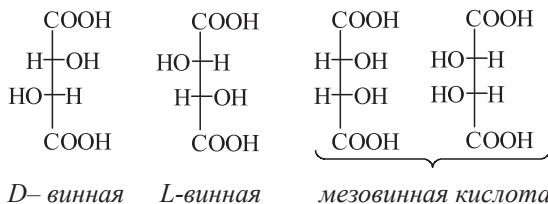
В природе встречается L-(–)-яблочная кислота. Она содержится в незрелых яблоках, ягодах рябины, клюквы, малины, барбариса и др.

Яблочная кислота образуется в живых организмах в процессе обмена углеводов, принимает участие в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), образуется при гидратации фумаровой кислоты. Соли яблочной кислоты называются *малаты*.

В промышленности широко используют L-(–)-яблочную кислоту в производстве вина, фруктовых вод и кондитерских изделий, а также в синтезе лекарственных средств.

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOH} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$$
Лимонная кислота – содержится в плодах citrusовых растений, в винограде, крыжовнике. Соли называются *цитраты*. Лимонная кислота является промежуточным продуктом важного биологического процесса – окислительного распада углеводов, происходящего во всех живых клетках, называемого «циклом лимонной кислоты» (цикл Кребса).

$$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$$
 Винные кислоты содержат два асимметрических атома углерода, образуют стереоизомеры:



Мезовинная кислота из-за наличия плоскости симметрии оптически неактивна.

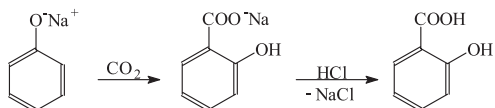
Рацемическая форма *D*- и *L*-винных кислот называется виноградной кислотой.

В природе встречается только *D*-(+)-винная кислота. Особенно высоко содержание в винограде, который является исходным сырьем для ее получения. Винная кислота образует кислые и средние соли. Кислые соли называют *гидротартратами*, средние – *тартратами*. Калий-натриевая соль винной кислоты называется сегнетовой (сеньетовой) солью.

23.3. Фенолокислоты

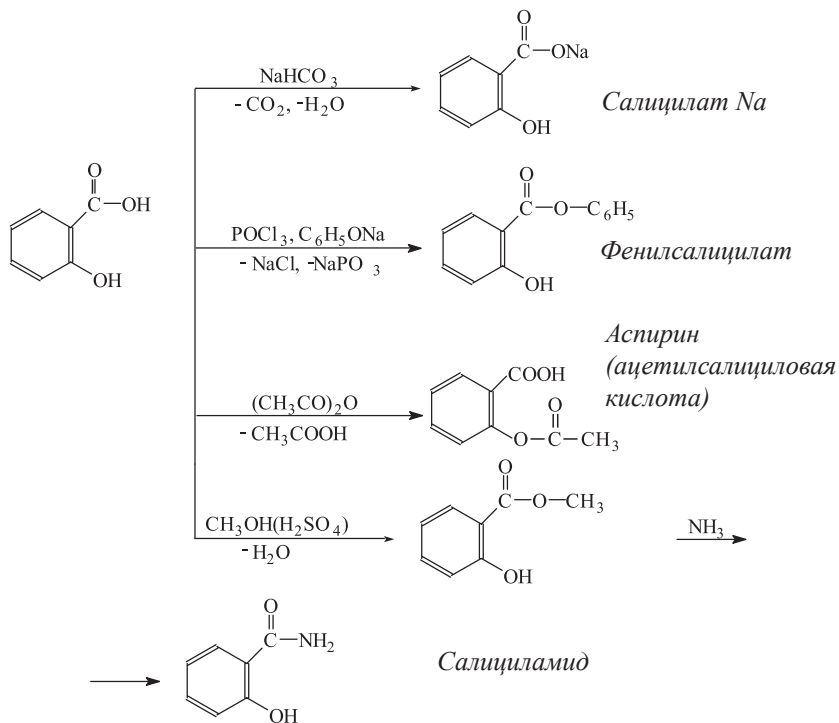
Фенолокислотами называют производные аренкарбоновых кислот, у которых один или несколько атомов водорода в ароматическом кольце замещены на гидроксильные группы.

Наибольшее значение имеет салициловая кислота, которая получается при карбоксилировании фенолята натрия по реакции Коульбе – Шмидта:



Салициловая кислота

Салициловая кислота применяется в медицине в виде спиртовых растворов и мазей как антисептическое средство. Она также служит сырьем для получения других лекарственных средств, таких как салицилат натрия, метилсалицилат, фенолсалицилат (салол), салициламид, ацетилсалициловая кислота (аспирин).



Ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, метилсалицилат и салициламид применяются в медицине в качестве анальгетических, противовоспалительных и жаропонижающих средств. Фенилсалицилат используется как антисептическое средство при заболеваниях кишечника.

23.4. Аминокислоты

Аминокислотами называют производные карбоновых кислот, в углеводородном радикале которых один или несколько атомов водорода замещены на аминогруппу.

В зависимости от природы углеводородного радикала, с которым связана карбоксильная группа, аминокислоты подразделяют на алифатические и ароматические. Алифатические аминокислоты по взаимному расположению аминогруппы и карбоксильной группы подразделяют на α -, β -, λ -, δ - и так далее аминокислоты.

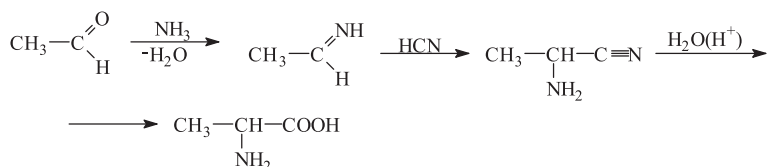
23.4.1. Способы получения аминокислот

Существуют многочисленные способы получения аминокислот, из которых наиболее важными являются нижеприведенные.

• **Аммонолиз галогенокарбоновых кислот.** При взаимодействии галогенокарбоновых кислот с аммиаком атом галогена замещается на аминогруппу. Ввиду доступности α -галогенокарбоновых кислот этот метод в основном применяется для получения α -аминокислот:

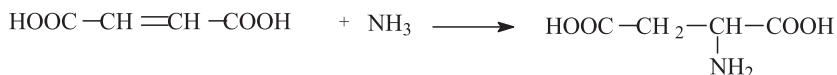


• **Действие аммиака и синильной кислоты на альдегиды (синтез Штекера).** Способ применяется для синтеза α -аминокислот. При взаимодействии альдегидов с аммиаком вначале образуется альдимин, который в присутствии циановодородной кислоты превращается в α -аминотрифтл. Образовавшийся нитрил легко гидролизуется до кислоты:

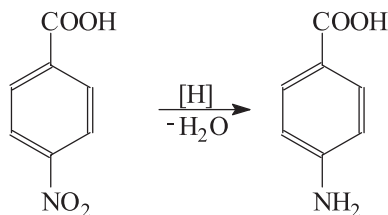


• **Присоединение аммиака к α , β -ненасыщенным кислотам.**

При действии аммиака на α , β -ненасыщенные кислоты образуются β -аминокислоты. Присоединение аммиака протекает против правила Марковникова:



• **Восстановление нитробензойных кислот.** При восстановлении нитробензойных кислот в условиях реакции Зинина образуются соответствующие аминокислоты:

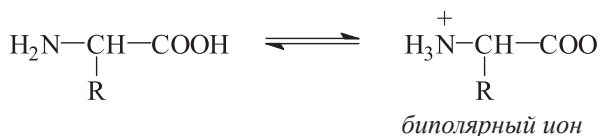


p-нитробензойная кислота *p*-аминобензойная кислота

23.4.2. Физические и химические свойства аминокислот

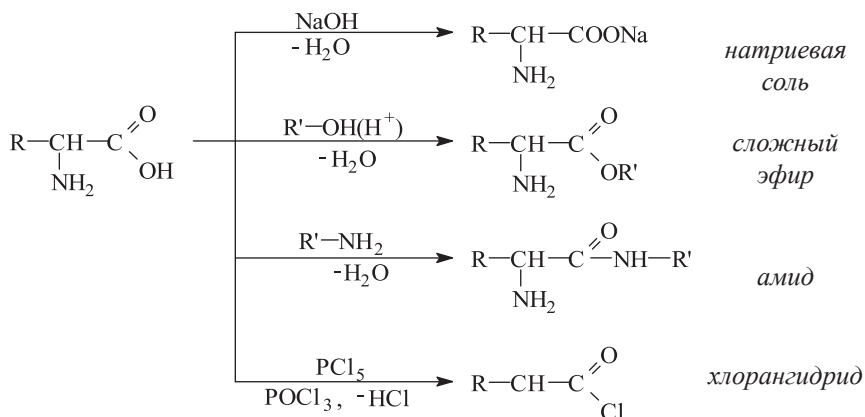
Аминокислоты представляют собой белые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, хорошо растворимые в воде.

Вследствие наличия в структуре кислотного центра (COOH) и основного центра (NH₂) аминокислоты кристаллизуются в виде внутренних солей, получивших название биполярные ионы, или цвитер-ионы

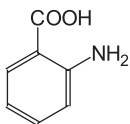


В химическом отношении аминокислоты проявляют свойства карбоновых кислот и первичных аминов.

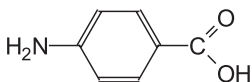
По карбоксильной группе они образуют функциональные производные карбоновых кислот – соли, сложные эфиры, амиды, галогенангидриды:



С участием аминогруппы аминокислоты образуют соли с минеральными кислотами, реагируют с азотистой кислотой, алкилируются и ацилируются:

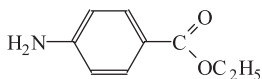


Антрациловая (о-аминобензойная) кислота – применяется в производстве красителей и лекарственных средств.

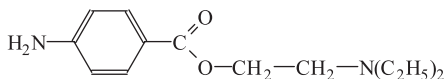


п-Аминобензойная кислота (ПАБК) – входит в состав фолиевой кислоты – фактор роста для некоторых микроорганизмов.

Сложные эфиры ПАБК широко применяются в медицине в качестве местноанестезирующих средств, например:



анестезин



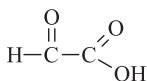
новокаин

23.5. Оксокислоты

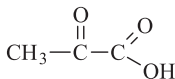
Оксокислотами называют органические соединения, которые содержат в своем составе карбоксильную и карбонильную (*альдегидную, кетонную*) группу. Для них применяют также названия «оксокарбоновые кислоты», «альдегидо- и кетокислоты». В зависимости от расположения функциональных групп различают α -, β -, γ - и другие оксокарбоновые кислоты.

Многие оксокислоты являются важными метаболитами, участвующими в обмене веществ. Биологическая роль α -оксокислот заключается также в том, что они являются интермедиатами в биосинтезе α -аминокислот в живых организмах.

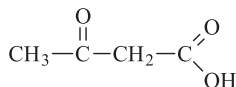
В названиях альдегидо- и кетонкислот наличие карбонильной группы обозначают префиксом **оксо-**. Для некоторых оксокислот укоренились тривиальные названия (пировиноградная, мезоксалевая). Для оксокислот, участвующих в биохимических циклах в живых организмах, используются традиционно сложившиеся в биохимической литературе названия – ацетоуксусная, щавелевоуксусная, кетоглутаровая и др.:



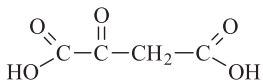
Глиоксильная кислота
Оксоэтановая кислота



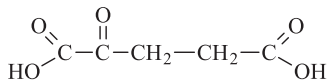
Пировиноградная кислота
2-Оксопропановая кислота



Щавелевоуксусная кислота
2-Оксобутандиовая кислота



Ацетоуксусная кислота
3-Оксобутановая кислота



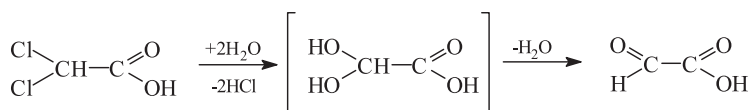
α -Кетоглутаровая кислота
2-Оксопентандиовая кислота

23.5.1. Способы получения

Способы получения оксокислот весьма разнообразны, многие из них специфичны для какой-либо одной группы оксокислот или даже одного соединения. Существуют и некоторые общие методы синтеза.

• **Гидролиз геминальных дигалогенкарбоновых кислот.**

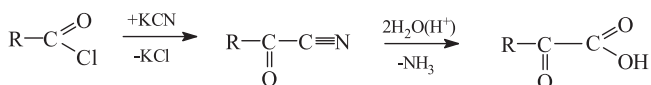
Оксокислоты разных типов могут быть получены гидролизом дигалогенозамещенных кислот. Ограничением в применении способа часто служит малая доступность соответствующей дигалогенозамещенной кислоты. Сравнительно доступной является дихлороуксусная кислота, гидролизом которой получают простейшую альдегидокислоту – глиоксальную:



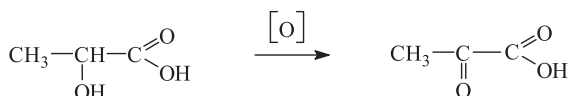
Дихлороуксусная кислота

Глиоксиловая кислота

• **Гидролиз оксонитрилов.** α -Оксокислоты также получают гидролизом α -оксонитрилов, которые, в свою очередь, синтезируют из ацилгалогенидов и солей циановодородной кислоты:



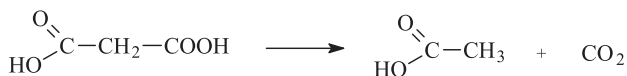
• **Окисление α -гидроксикислот.** Гидроксикислоты, содержащие первичную гидроксильную группу, при окислении в мягких условиях образуют альдегидокислоты, гидроксикислоты со вторичной гидроксигруппой – кетокислоты:



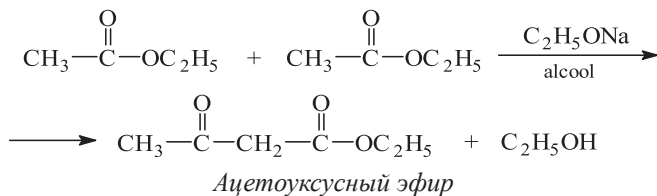
Молочная кислота

Пировиноградная кислота

β -Оксокислоты не могут быть получены в свободном состоянии, потому что они очень нестабильны. Например, формилуксусная кислота расщепляется очень легко:



Стабильными являются сложные эфиры β -оксокислот. В качестве основного способа получения эфиров β -оксокислот используется реакция сложноефирной конденсации, например, получение этилового эфира ацетоуксусной кислоты конденсацией этилацетата в условиях реакции Кляйзена:

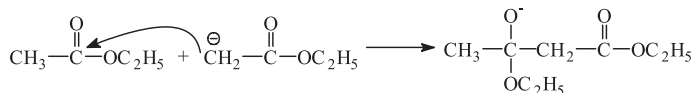


Механизм реакции Кляйзена напоминает альдольную конденсацию с участием α -углеродного атома карбонильного соединения:

1. Образование карбаниона (сильный нуклеофил):

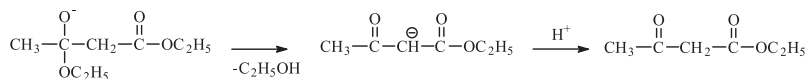


2. Нуклеофильное присоединение карбаниона:



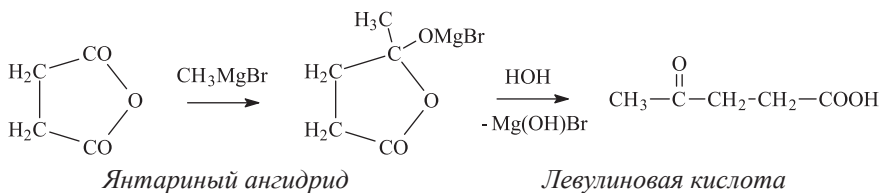
Алкоксид-ион

3. Стабилизация алкоксид-иона с образованием ацетоуксусного эфира:



Ацетоуксусный эфир

γ - и δ -Оксокислоты получают из циклических ангидридов при взаимодействии с реактивами Гриньяра, например:

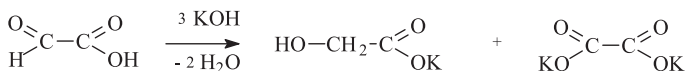


23.5.2. Химические свойства

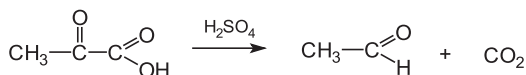
Реакционная способность оксокислот обусловлена наличием в их структуре карбоксильной и альдегидной или кетонной групп.

По карбоксильной группе они образуют функциональные производные – соли, сложные эфиры, амиды и др.; по карбонильной группе – вступают в реакции нуклеофильного присоединения, свойственные альдегидам и кетонам, в частности, образуют гидразоны, оксимы, циангидрины и т. д.

Альдегидокислоты легко окисляются, образуя дикарбоновые кислоты. Глиоксиловая кислота при обработке щелочью вступает в реакцию окисления-восстановления (реакция Канницаро):

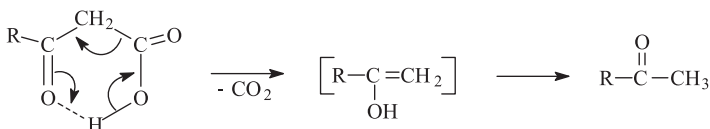


Оксокислоты обладают и рядом специфических свойств: α - и β -оксокислоты сравнительно легко подвергаются декарбоксилированию:

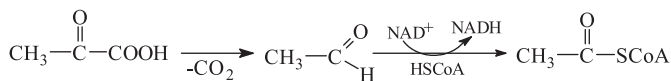


Пировиноградная кислота *Уксусный альдегид*

Очень легко подвергаются декарбоксилированию β -оксокислоты. Предполагается, что процессу декарбоксилирования способствует образование внутримолекулярной водородной связи:

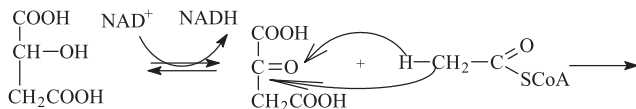


Пировиноградная кислота является продуктом метаболизма и образуется в процессе гликолиза, а при окислительном декарбоксилировании под действием ферментов она превращается в ацетилкофермент А.



ацетилкофермент А

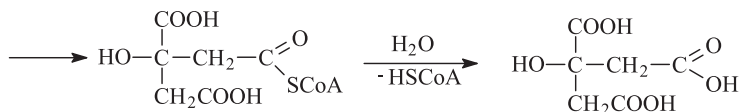
Далее ацетилкофермент А включается в цикл Кребса в процессе биосинтеза лимонной кислоты путем конденсации с щавелевоуксусной кислотой, которая образуется при окислении яблочной кислоты:



Яблочная кислота

Щавелевоуксусная кислота

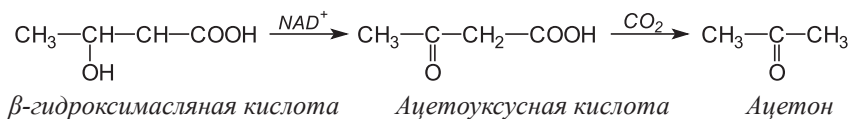
Ацетил-КоА



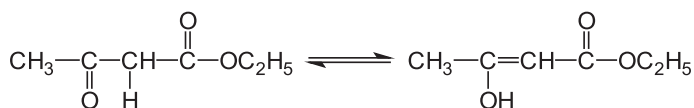
продукт присоединения

лимонная кислота

Ацетоуксусная кислота образуется при окислении β -гидрокси-масляной кислоты, а при декарбоксилировании образует ацетон.



Большую роль в теоретической и практической органической химии имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты (ацетоуксусный эфир), который оказался смесью молекул двух видов, способных переходить друг в друга. На его примере впервые было показано явление кето-енольной таутомерии.

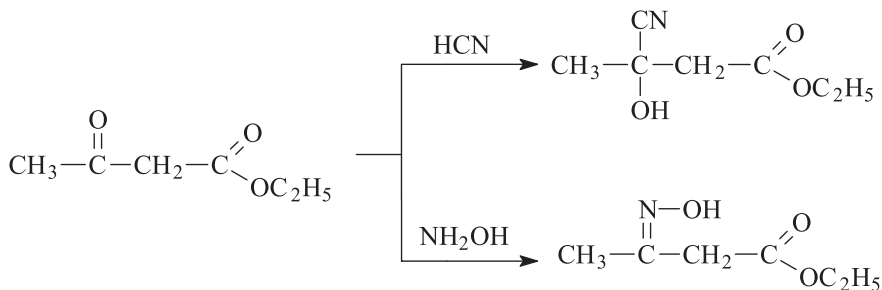


Кетоформа (93%) *Ацетоуксусный эфир* *Енольная форма (7%)*

Таутомерия – это сосуществование изомерных форм, находящихся в равновесии и способных переходить друг в друга.

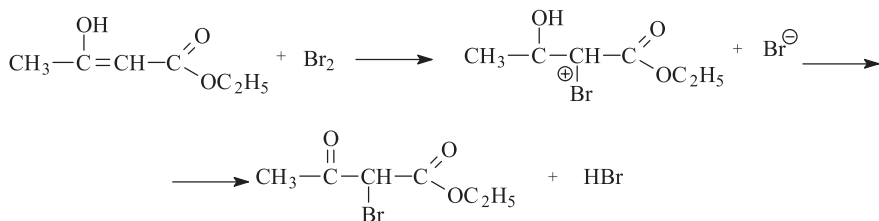
В химических превращениях ацетоуксусный эфир в зависимости от природы реагента ведет себя как кетон или енол.

С участием кетонной формы ацетоуксусный эфир вступает в реакцию присоединения HCN или NaHSO₃.



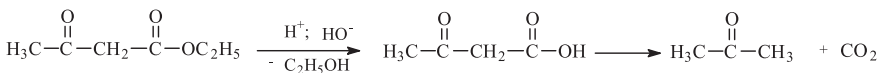
Наличие енольной формы доказывается способностью обесцвечивать бромную воду и образованием фиолетового окрашивания с хлоридом железа (III).

Присоединение брома по месту двойной связи идет своеобразно, с образованием бромпроизводного кетонной формы:

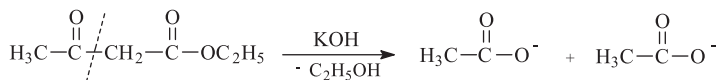


Характерным свойством ацетоуксусного эфира является способность к кетонному и кислотному расщеплению.

Кетонное расщепление ацетоуксусного эфира происходит при нагревании в присутствии разбавленных растворов кислот или щелочей. В этих условиях ацетоуксусный эфир гидролизуеться по сложноэфирной группе с образованием этилового спирта и ацетоуксусной кислоты, которая легко декарбоксилируется, образуя ацетон (кетон):

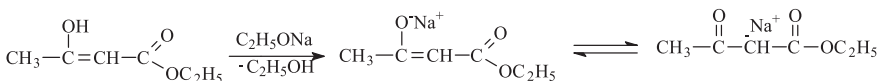


Под действием концентрированных растворов щелочей гидролитическому расщеплению подвергаются сложноэфирная группа и углерод-углеродная связь C2 – C3. В результате реакции образуются молекула этилового спирта и две молекулы соли уксусной кислоты. Эта реакция называется кислотным расщеплением ацетоуксусного эфира:

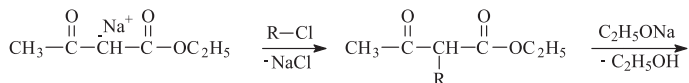


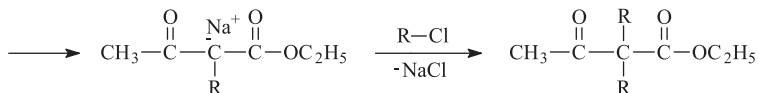
Ацетоуксусный эфир используется в органическом синтезе для получения различных кетонов и карбоновых кислот.

Ацетоуксусный эфир представляет собой слабую кислоту, и при действии металлического натрия или этоксида натрия образует натрийацетоуксусный эфир.



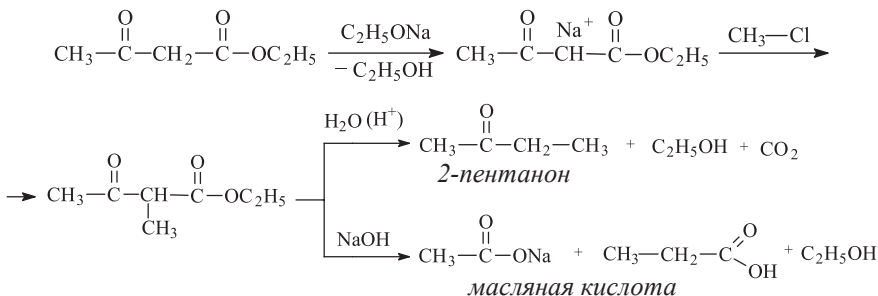
Натрийацетоуксусный эфир легко реагирует с галогеналканами:





Способность ацетоуксусного эфира, а также его алкил- и диалкилпроизводных к расщеплению составляет основу многих органических синтезов.

Рассмотрим, например, как из ацетоуксусного эфира можно получить 2-пентанон или масляную кислоту. С этой целью под действием этоксида натрия ацетоуксусный эфир сначала превращают в натрийацетоуксусный эфир, который затем алкилируют хлорэтаном и подвергают кетонному или кислотному расщеплению:



Ацетоуксусный эфир широко применяется в синтезе различных гетероциклических соединений, лекарственных веществ и красителей. Используется также в качестве ароматизатора пищевых продуктов.

24. α -АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ

В состав большинства белков входит около 20 различных α -аминокислот общей формулы, за исключением пролина и гидроксипролина:



В номенклатуре α -аминокислот чаще применяют тривиальные названия: *глицин*, *аланин*, *валин*, *лейцин* и др. В биохимии используют также трехбуквенные сокращения тривиальных названий: *глицин* – *Гли*, *аланин* – *Ала*, *валин* – *Вал* и др. систематические названия для природных α -аминокислот практически не применяют.

По химической природе остатка, связанного с α -аминокислотным фрагментом $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, α -аминокислоты делятся на алифатические, ароматические и гетероциклические. В гетероциклических α -аминокислотах пролине и оксипролине α -аминокислотный фрагмент входит в состав гетероцикла.

Существует несколько принципов классификации α -аминокислот, среди которых – классификация по структуре и природе радикала R, по количеству карбоксильных и аминогрупп и др.

24.1. Классификация и номенклатура α -аминокислот

1. Алифатические моноаминокарбоновые кислоты:

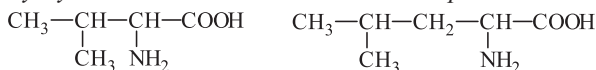


Глицин (Гли)

Аланин (Ала)

α -Аминоуксусная кислота

α -Аминопропионовая кислота

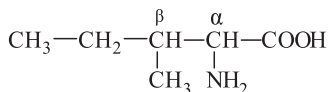


Валин (Вал)

*Лейцин (Лей)**

α -Аминоизовалериановая кислота

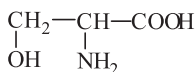
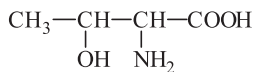
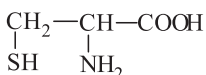
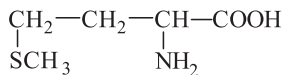
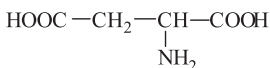
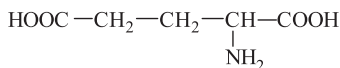
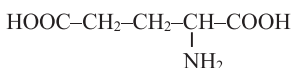
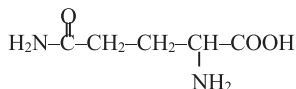
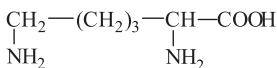
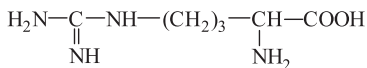
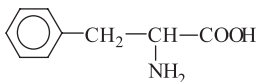
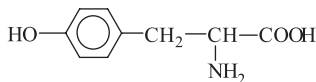
α -Аминокапроновая кислота



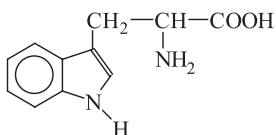
*Изолейцин (Иле)**

α -Амино- β -метилвалериановая кислота

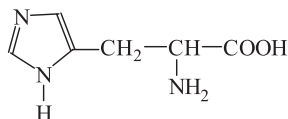
Аминокислоты, отмеченные звездочкой, являются незаменимыми.

II. Гидроксиаминокислоты (нейтральные, полярные):*Серин (Сер)**α-амино-β-гидроксипропионовая кислота**Треонин (Тре)***α-амино-β-гидроксимасляная кислота***III. Серосодержащие аминокислоты (тиоаминокислоты):***Цистеин (Цис)**α-амино-β-тиопропионовая кислота**Метионин (Мет)**α-амино-β-метиотиомасляная кислота***IV. Моноаминодикарбоновые кислоты (кислые, аминокислоты и их нейтральные амиды):***Аспарагиновая кислота (Асп)
α-аминоянтарная кислота**Амид аспарагиновой кислоты
аспарагин (Аспн)**Глутаминовая кислота (Глу)
α-аминоглутаровая кислота**Амид глутаминовой кислоты
глутамин (Глн)***V. Диаминомонокрбоновые кислоты (основные аминокислоты):***Лизин (Лиз)***α-ε-диаминокапроновая кислота**Аргинин (Арг)***α-амино-δ-гуанидиновалериановая кислота***VI. Ароматические аминокислоты:***Фенилаланин (Фен) ***α-амино-β-фенилпропионовая кислота**Тирозин (Тир) ***α-амино-β-гидроксифенилпропионовая кислота*

VII. Гетероциклические аминокислоты:

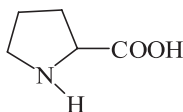


Триптофан (Три) *
α-амино-β-индолилпропионовая
кислота



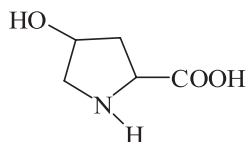
Гистидин (Гис) *
α-амино-β-имидазолпропионовая
кислота

Иминокислоты:



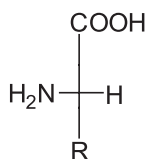
Пролин (Про)

α-пирролидин карбоновая кислота

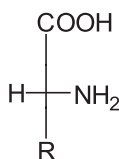


Гидроксипролин

Все α-аминокислоты, за исключением глицина, содержат хиральный α-углеродный атом и могут существовать в виде стереоизомеров (энантиомеров). Для обозначения конфигураций при хиральном центре применяют D,L-систему:



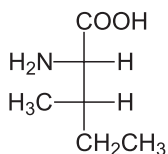
L – α-Аминокислота



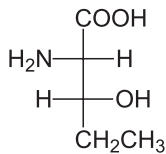
D – α-Аминокислота

α-Аминокислоты, входящие в состав белков животных и человека, имеют L-конфигурацию. Аминокислоты D-ряда встречаются лишь в небелковых компонентах растений и грибов, а также синтезируются микроорганизмами.

Некоторые аминокислоты, встречающиеся в белках, содержат по два хиральных центра и могут существовать в виде двух пар энантиомеров.



L-Изолейцин



L-Треонин

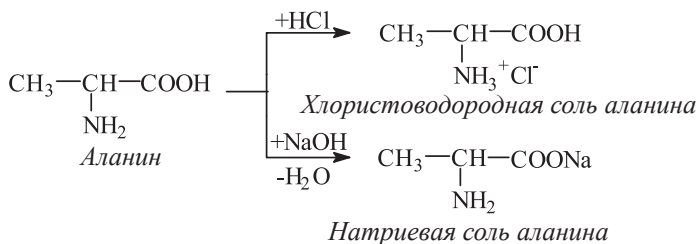
Использование α -аминокислот L -ряда для биосинтеза белков имеет важнейшее значение в формировании их пространственной структуры и проявлении биологической активности.

24.2. Физические и химические свойства

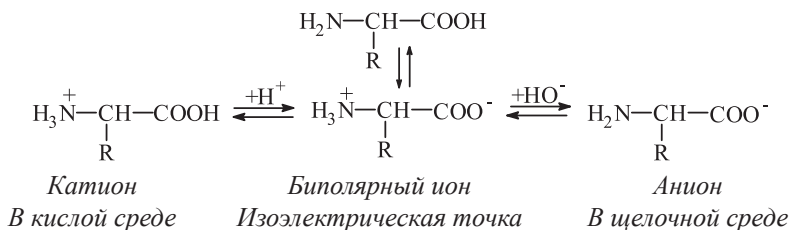
α -Аминокислоты представляют собой кристаллические вещества, не имеющие четких температур плавления и разлагающиеся при температуре свыше 200°C . Они нерастворимы в неполярных органических растворителях, но заметно растворимы в воде. В кристаллическом состоянии и водных растворах аминокислоты находятся в виде биполярных ионов (цвиттер-ионов, внутренних солей).

24.2.1. Кислотно-основные свойства

α -Аминокислоты содержат кислую карбоксильную и основную аминогруппу, поэтому они ведут себя как амфотерные соединения, могут образовывать соли как со щелочами, так и с кислотами, например:



Однако привычное написание формул аминокислот как соединений, содержащих amino- и карбоксильную является условным и не отражает их истинного строения. И в кристаллическом состоянии, и в среде, близкой к нейтральной, аминокислоты существуют в виде внутренней соли – **диполярного иона**, называемого также **цвиттер-ионом**. В сильнокислой среде ($\text{pH} 1-2$) в аминокислотах полностью протонирована аминогруппа и не диссоциирована карбоксильная группа. В сильнощелочной среде ($\text{pH} > 12$), напротив, свободна аминогруппа и полностью ионизирована карбоксильная:

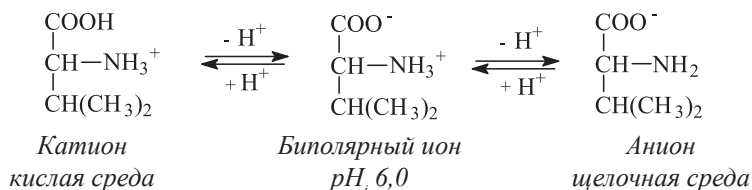


В зависимости от числа кислотных и основных функциональных групп α -аминокислоты разделяют на:

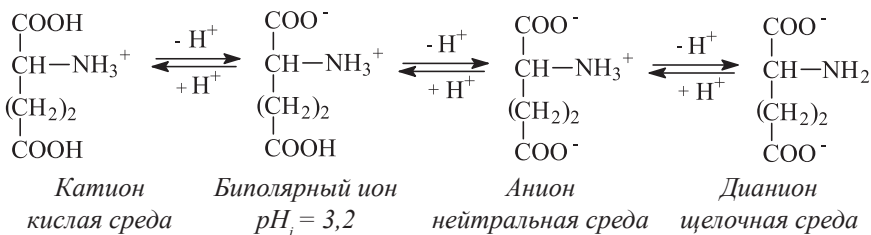
- нейтральные (одна карбоксильная и одна аминогруппа);
- кислые (одна аминогруппа и две карбоксильные группы);
- основные (две аминогруппы и одна карбоксильная).

Для каждой аминокислоты существует определенное значение pH, называемое **изоэлектрической точкой** (обозначается pI или pH_i). Значение pH раствора, при котором молекула α -аминокислоты находится в виде биполярного иона, и суммарный заряд молекулы равен нулю, называется **изоэлектрической точкой**. Для алифатических аминокислот это значение составляет 6,0, т. е. находится в слабокислой области. Это объясняется тем, что кислотность группы $-\text{NH}_3^+$ в диполярном ионе выше основности группы $-\text{COO}^-$.

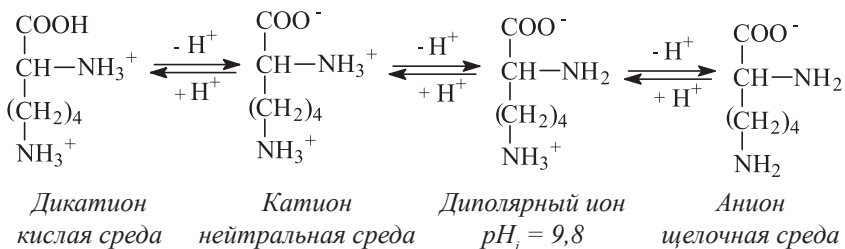
Схему ионного равновесия алифатических моноаминомоно-карбоновых кислот на примере валина можно представить следующим образом:



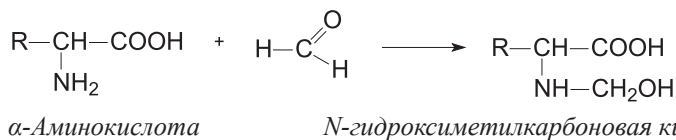
В моноаминодикарбоновых кислотах изоэлектрическая точка находится в кислой среде, например, для глутаминовой кислоты $\text{pH}_i = 3,2$:



В диаминомонокарбоновых кислотах изоэлектрическая точка находится в щелочной среде, например, для лизина $\text{pH}_i = 9,8$:



Реакция составляет основу количественного определения α -аминокислот *методом формольного титрования по Сёрсенсену*.

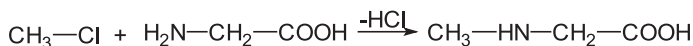


Реакция используется для определения количества карбоксильных групп аминокислот путем титрования со щелочью в присутствии формальдегида. Метод называется *методом Зеренсена*.

• **Реакции N – алкилирования α -аминокислот**

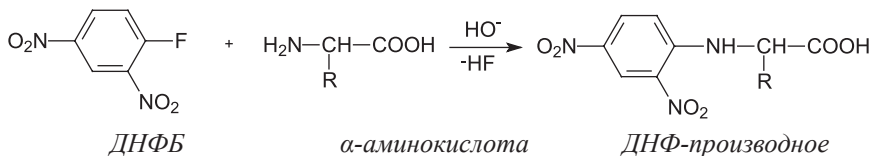
Аминогруппа проявляет нуклеофильные свойства, и аминокислоты с алкилгалогенидами, другими алкилирующими реагентами дают N-алкилпроизводные, т.е. продукты замещения атомов водорода аминогруппы на радикалы алкил.

Например, глицин с метилхлоридом дает N-метилглицин.



В организмах реакция метилирования проходит в присутствии ферментов метилтрансфераз и имеет большое биологическое значение.

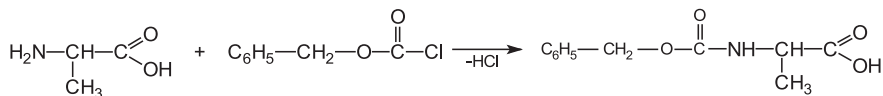
Взаимодействие с 2,4-динитрофторбензолом (реактив Сенгера) используется для установления строения пептидов. При взаимодействии α -аминокислот с 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ) образуется N-динитрофенильное производное (ДНФ-производное):



Эта реакция проводится обычно не с самими аминокислотами, а с пептидами или белками, от которых затем отщепляют ДНФ-производное аминокислоты. Окрашенные в желтый цвет производные анализируют хроматографическими методами

• **Реакция N-ацилирования α -аминокислот**

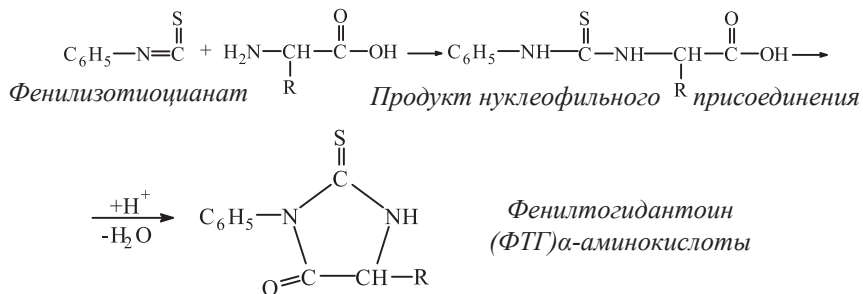
При взаимодействии α -аминокислот с ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот образуются N-ацильные производные, которые относительно легко разрушаются до исходных α -аминокислот. Именно поэтому реакция ацилирования используется для блокирования (защиты) аминогруппы при синтезе пептидов. В качестве ацилирующих агентов используют бензоксикарбонилхлорид:



Бензоксикарбонилхлорид

• **Взаимодействие α -аминокислот с фенилизотиоцианатом (реакция Эдмана).**

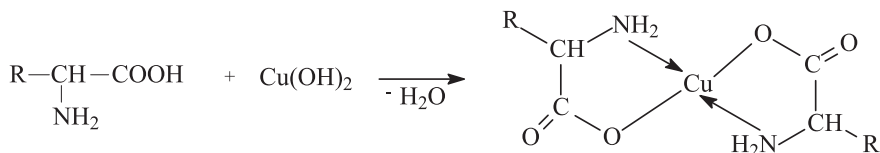
Эта реакция широко используется при установлении строения пептидов и белков. Она идет в несколько этапов, основной из которых является нуклеофильное присоединение фенилизотиоцианата к аминогруппе аминокислоты с последующим нуклеофильным замещением и с образованием циклического замещенного амида – фенилтиогидантоина данной аминокислоты:



Реакция используется для установления строения пептидов (*деградация по Эдману*).

• **Образование комплексных солей**

Характерной особенностью α -аминокислот является способность образовывать прочные хелаты – комплексные соли с ионами тяжелых металлов:



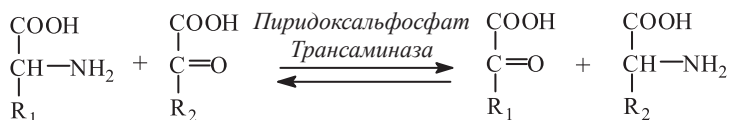
Незначительная растворимость и интенсивная окраска хелатов меди (II) позволяет использовать их в аналитической практике для обнаружения α -аминокислот.

24.2.3. Биологически важные реакции аминокислот

Наиболее важными реакциями α -аминокислот, протекающими в процессах метаболизма, являются реакции *трансаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования и гидроксिलирования* и др.

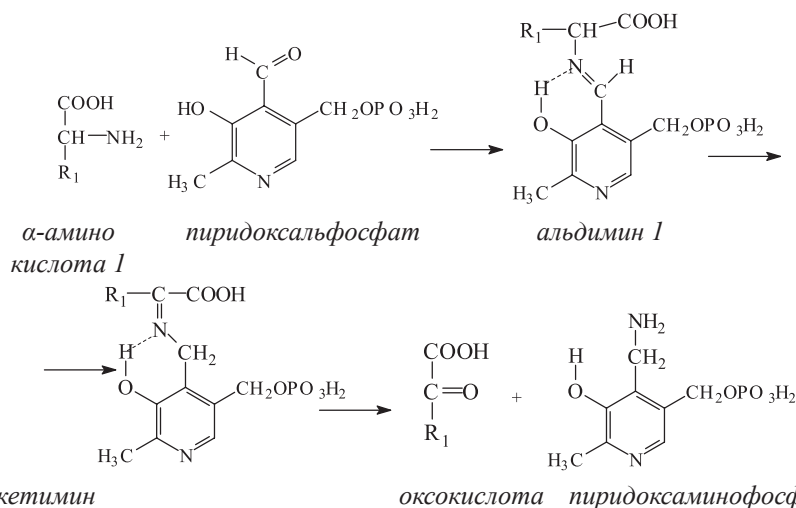
• Трансаминирование α -аминокислот

Реакция трансаминирования состоит в переносе аминогруппы от донорной α -аминокислоты к акцепторной α -оксокислоте. При этом аминокислота превращается в оксокислоту, а акцепторная оксокислота превращается в аминокислоту. Эта реакция обратимая и катализируется ферментами *трансаминаз* и коферментом – *пиридоксальфосфатом*:

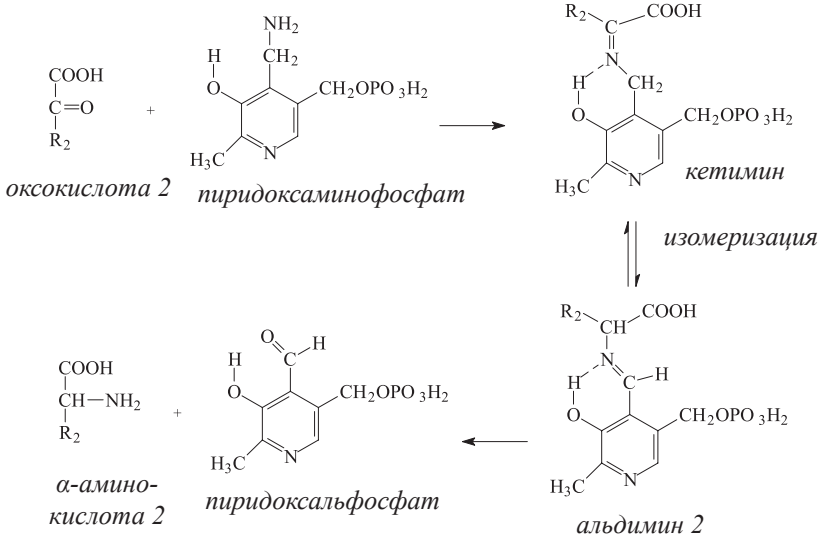


Донорная *Акцепторная* *α -Оксокислота* *α -Аминокислота*
 α -аминокислота *α -оксокислота*

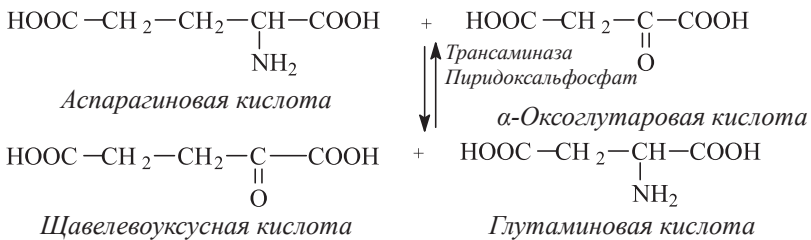
Трансляторная роль аминогруппы от донорной аминокислоты к α -оксокислоте принадлежит коферменту пиридоксальфосфат, который, взаимодействуя с аминокислотой, образует промежуточный альдимин в соответствии с механизмом:



Далее пиридоксаминофосфат переносит аминогруппу в акцепторную оксокислоту аминокислоты:

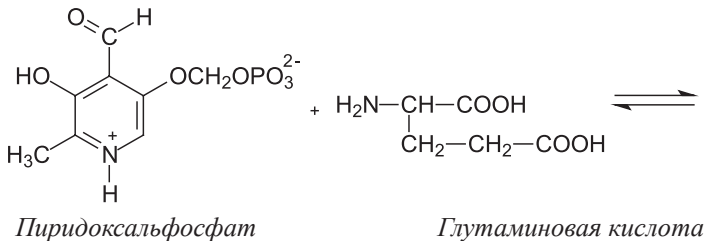


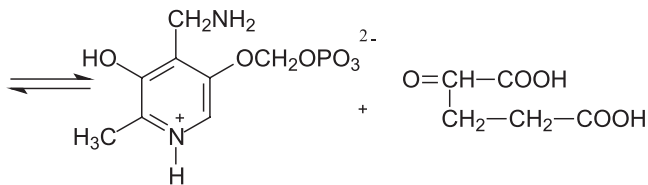
Примером такой реакции является получение глутаминовой кислоты из α -оксоглутаровой кислоты:



В итоге реакция трансминирования представляет собой обратимый процесс обмена амино- и оксогрупп:

- донорная α -аминокислота с пиридоксальфосфатом образует α -оксокислоту и пиридоксаминфосфат;

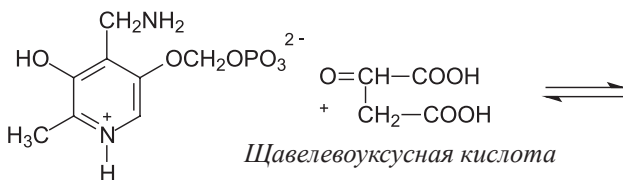




Пиридоксаминофосфат

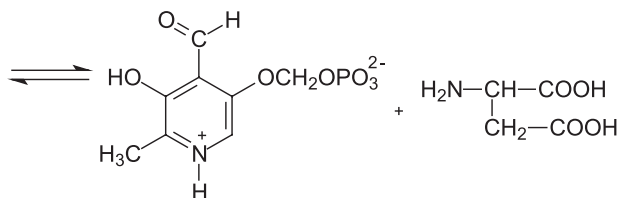
аспарагиновая кислота

• акцепторная α -оксокислота с пиридоксаминофосфатом образует α -аминокислоту и пиридоксальфосфат.



Пиридоксаминофосфат

Щавелевоуксусная кислота



Пиридоксальфосфат

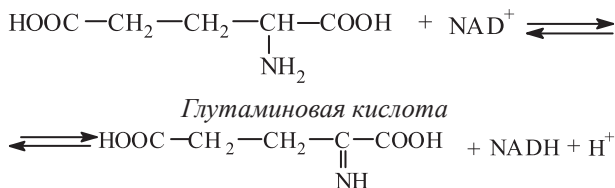
Аспарагиновая кислота

В качестве промежуточных продуктов на начальных этапах обеих стадий реакции образуются имины.

• Окислительное дезаминирование α -аминокислот

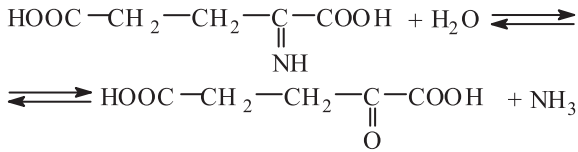
Окислительное дезаминирование α -аминокислот осуществляется с участием ферментов дегидрогеназ и кофермента NAD^+ или NADP , при этом аминокислота превращается в α -оксокислоту.

Например, при окислительном дезаминировании глутаминовой кислоты образуется α -оксоглутаровая кислота. На первой стадии реакции осуществляется дегидрирование (окисление) глутаминовой кислоты, а на второй стадии происходит гидролиз:



Глутаминовая кислота

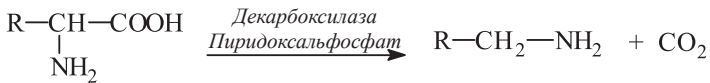
 α -Иминоглутаровая кислота



α-Оксоглутаровая кислота

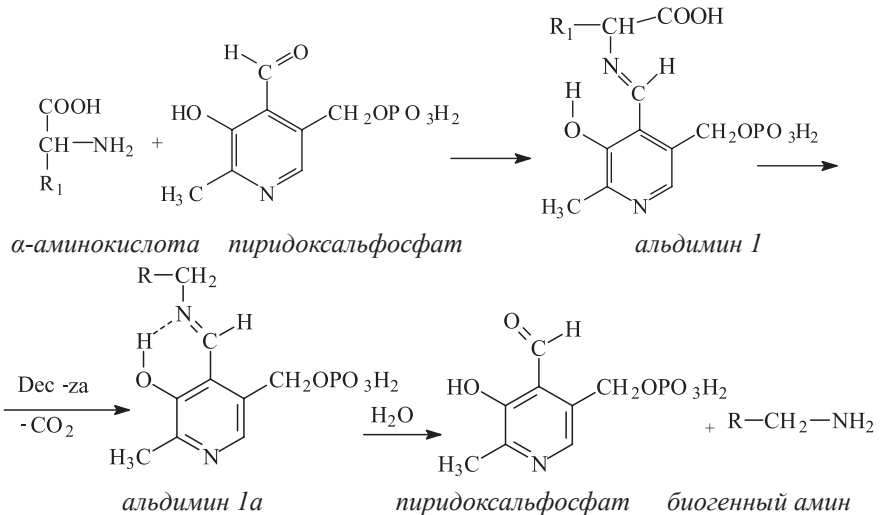
• **Декарбоксилирование α-аминокислот**

В реакции декарбоксилирования α-аминокислоты теряют карбоксильную группу, превращаясь в биогенные амины. Реакция происходит при действии ферментов *декарбоксилаза* и *кофермента пиридоксальфосфата* во всех видах организмов:

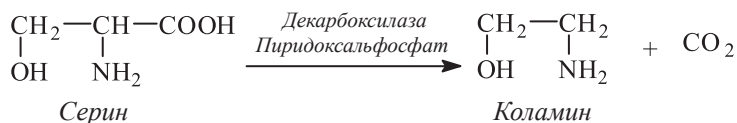


Биогенный амин

Роль пиридоксальфосфата заключается во взаимодействии с аминокислотой и образующийся промежуточный альдимин подвергается декарбоксилированию:

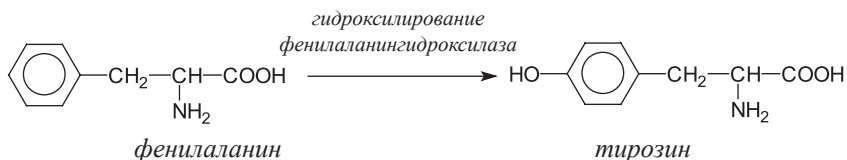


Большое биологическое значение имеет декарбоксилирование многих природных α-аминокислот – *серина, цистеина, лизина, триптофана, гистидина, аспарагиновой кислоты* и др. Например:



• Гидроксилирование α -аминокислот

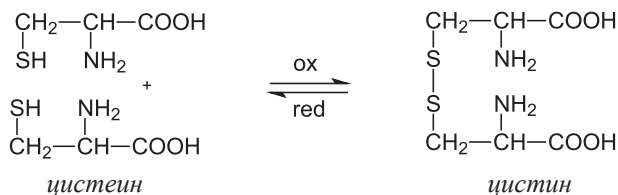
В организме осуществляется реакция гидроксилирования углеводородных радикалов некоторых аминокислот, которая не имеет аналогий вне организма, например, образование тирозина из фенилаланина:



Под действием гидроксилазы в организме образуются 5-гидрокси-лизин и 4-гидроксипролин, важные биогенные амины – дофамин, норадреналин, адреналин, а также триптофан превращается в серотонин.

• Окисление тиольных групп

При окислении тиольных групп двух молекул цистеина образуется молекула цистина, дисульфидная связь которого при восстановлении разрывается с образованием двух молекул цистеина.



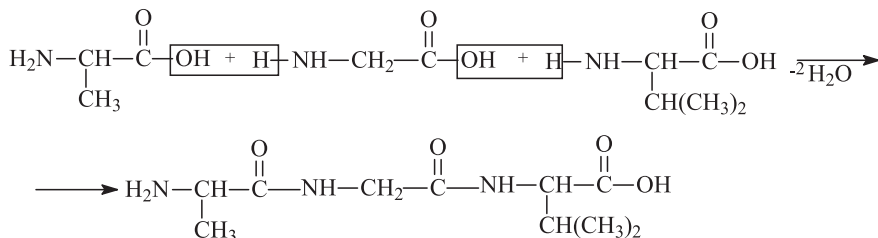
Такие взаимные превращения цистеиновых и цистиновых остатков обеспечивает ряд важных окислительно-восстановительных процессов в клетке. Благодаря способности цистеина легко окисляться он выполняет важную роль в антиоксидантной защите организма при воздействии веществ с высокой окислительной способностью.

Цистеин используется в фармацевтической практике в качестве стабилизатора лекарственных препаратов.

24.3. Строение пептидов и белков

Пептиды – это продукты поликонденсации α -аминокислот, содержащие от двух до ста остатков аминокислот, соединенных между собой амидной группой $\begin{array}{c} \text{—C—NH—} \\ || \\ \text{O} \end{array}$, называемой **пептидной связью**.

Например, при конденсации α -аланина глицина и валина образуется трипептид – аланилглицилвалин:

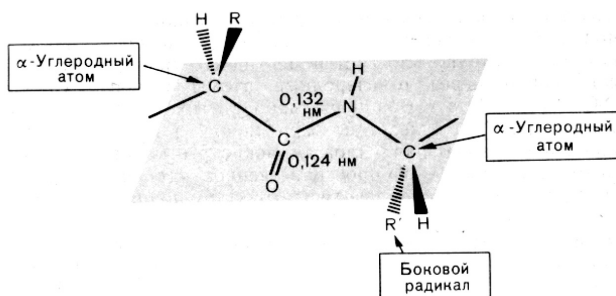


Сокращенная трехбуквенная запись: Ала-Гли-Вал

Если три молекулы участвуют, то образуется трипептид, если участвуют до 10 молекул α -аминокислот, то образуется олигопептид, от 10 до 50 остатков – полипептид, свыше 50 остатков принято называть белками. В пептидах отмечают N-концевой аминокислотный остаток (N-концевая аминокислота, имеющая свободную аминогруппу), который принято писать с левой стороны формулы и C-концевой аминокислотный остаток (C-концевая аминокислота со свободной карбоксильной группой), который пишут с правой стороны.

Аминокислоты, участвующие в образовании пептида, получают в названии окончание – ил, а C-концевая аминокислота сохраняет своё первоначальное тривиальное название: Пример: Гли-Ала-Цис – Глицил-аланил-цистеин.

В составе пептидной (амидной) группы атом углерода находится в состоянии Sp^2 гибридизации. Неподделенная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с π -электронами двойной связи $\text{C}=\text{O}$. Таким образом, пептидная группа представляет собой трехцентровую p - π сопряженную систему:



Все атомы, образующие сопряженную систему пептидной группы (C, O и N), находятся в одной плоскости. Наличие плоской сопряженной

системы в пептидной группе является причиной затруднения вращения вокруг связи C-N. Таким образом, электронное строение предопределяет достаточно жесткую *плоскую* структуру пептидной группы.

24.3.1. Первичная структура пептидов и белков

В настоящее время известно существование четырех уровней структуры белковых молекул (первичная, вторичная, третичная, четвертичная).

Под *первичной структурой* понимают порядок или последовательность расположения аминокислотных остатков в полипептидной цепи.

Изменение аминокислотной последовательности приводит к нарушению или исчезновению биологической активности белка. Белки отличаются от пептидов более сложным уровнем структуры. В структурной организации белков, кроме первичной, различают вторичную, третичную и четвертичную структуры.

Вторичной структурой белка называют пространственное расположение (пространственную укладку) атомов основной полипептидной цепи.

Различают два типа вторичной структуры белков – *α-спираль* и *складчатую β-структуру*.

Полипептидная цепь, имеющая тот или иной тип вторичной структуры, способна определенным образом скручиваться в пространстве, что и определяет *третичную структуру* белка, то есть, общую форму полипептидной цепи. Третичная структура, кроме водородных связей, стабилизируется ионными (между дополнительными карбоксильными и аминогруппами) и ковалентными (дисульфидные мостики в цистине) связями, а также гидрофобным взаимодействием (вандерваальсовы силы притяжения между неполярными боковыми группами аминокислотных остатков).

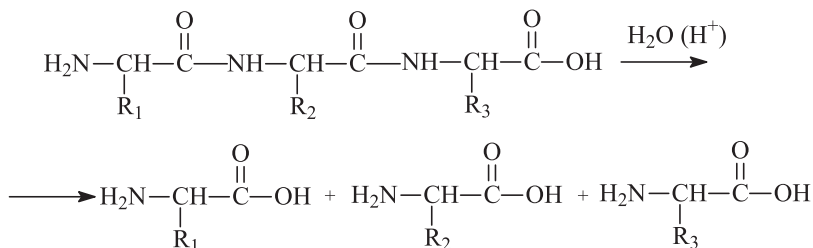
Третичная структура белка формируется также под влиянием водной среды клетки, что связано со способностью воды гидратировать некоторые гидрофильные боковые группы аминокислотных остатков и смещать вовнутрь белковой молекулы гидрофобные группы.

Четвертичная структура белка относится к макромолекулам, в состав которых входят несколько полипептидных цепей (субъединиц), связанных между собой нековалентными связями.

Для проявления пептидом специфических функций в организме необходимо воссоздать лишь его первичную структуру, а в случае белка – воспроизвести все его конформационные особенности.

Выяснение структуры пептидов и белков является главнейшей проблемой органической и биологической химии. Для этого решаются две задачи: определение аминокислотного состава и аминокислотной последовательности пептидной цепи.

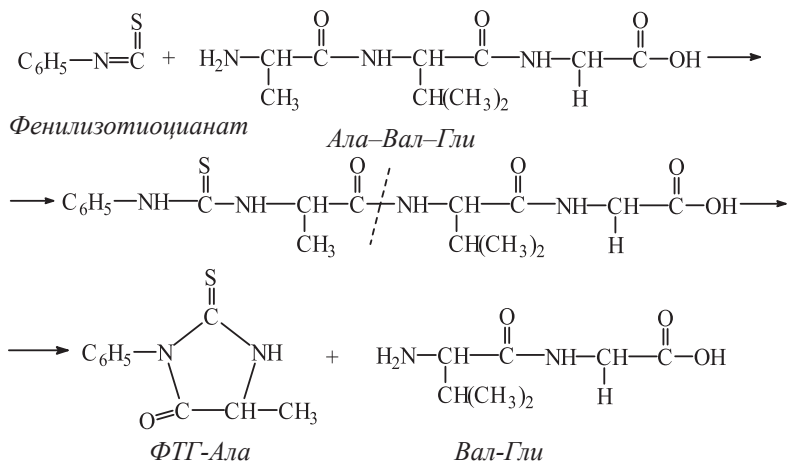
Аминокислотный состав (количественный и качественный) выясняется путем анализа гидролизатов. Установлено, что при кипячении в 6М соляной кислоте гидролизуются все пептидные связи (полный гидролиз):



Определение вида аминокислот проводят хроматографическим методом. В настоящее время используются автоматические аминокислотные анализаторы.

После определения аминокислотного состава приступают к определению аминокислотной последовательности, т.е. первичной структуры пептидов и белков. Для решения этой задачи используют два метода: частичный гидролиз и определение N-концевых аминокислот.

Наиболее изученным методом определения N-концевых аминокислот является метод Эдмана, основанный на реакции N-концевой аминокислоты с фенилизотиоцианатом. В мягких условиях происходит отщепление N-концевой аминокислоты в виде фенилтиогидантоинового производного, которое идентифицируется хроматографическим методом. Операция повторяется многократно:

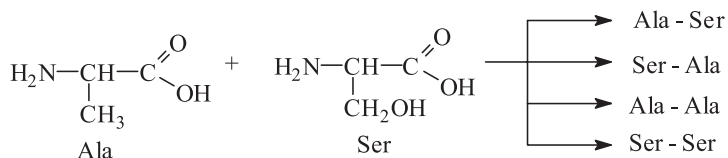


ФТГ производные аминокислот идентифицируют хроматографическими методами. Несмотря на ряд ограничений достаточная воспроизводимость метода позволяет использовать его в автоматическом приборе – секвенаторе.

24.3.2. Химический синтез пептидов

Строение пептида считается доказанным, если осуществлен его синтез. Как известно, основу синтеза пептидов представляет процесс образования пептидной (амидной) связи между карбоксильной группой одной α -аминокислоты и аминогруппой другой.

В процессе синтеза возникают сложности, связанные с необходимостью соединять остатки α -аминокислот в определенной последовательности. Например, при взаимодействии аланина и серина возможно образование четырех дипептидов:



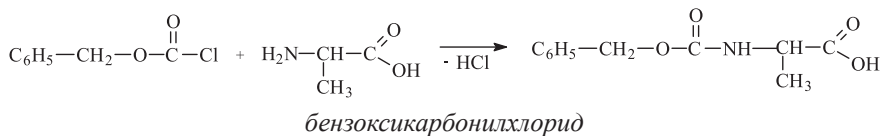
Поэтому для проведения целенаправленного синтеза следует создать такие условия, при которых одна из аминокислот реагировала по карбоксильной группе, а другая – по аминогруппе. С этой целью осуществляют защиту функциональных групп ($-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$), не принимающих участия в образовании пептидной связи. Защитные группы выбирают таким образом, чтобы затем каждую из них независимо друг от друга можно было легко удалить, не разрушая при этом пептидной связи.

Для защиты аминогрупп используют реакцию ацилирования, чаще всего бензоксикарбонилхлоридом. Важным свойством карбобензоксигрупп является то, что они надежно защищают хиральный центр аминокислот от рацемизации. Карбобензоксигруппу удаляют каталитическим гидрогенолизом. Для защиты карбоксильной группы используют реакцию этерификации.

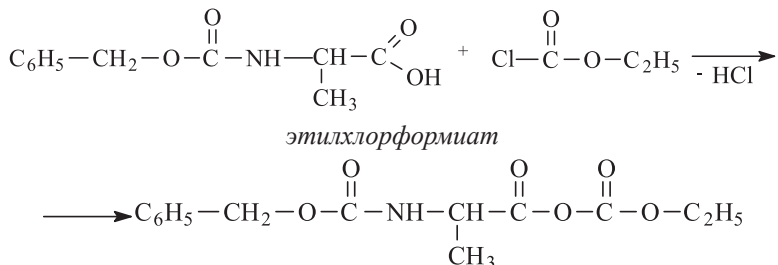
С целью повышения эффективности процесса амидирования, осуществляют активацию карбоксильной группы N-замещенной аминокислоты путем превращения ее в хлорангидрид или в смешанный ангидрид (чаще взаимодействием с этилхлорформиатом).

В качестве примера приведем синтез дипептида *Ала-Сер* (аланил-серина)

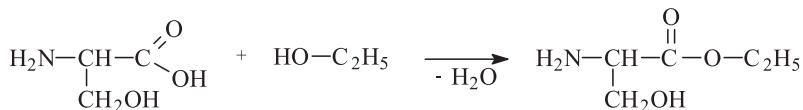
1. Защита аминогруппы в аланине бензоксикарбонилхлоридом:



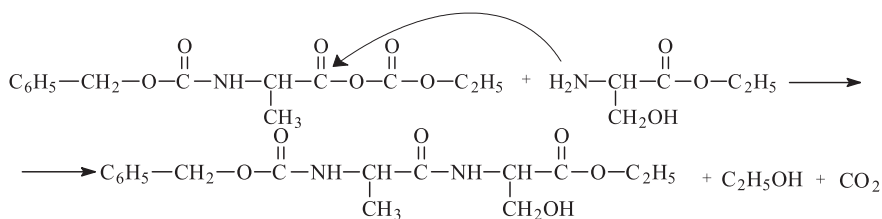
2. Активация карбоксильной группы в аланине превращением в ангидрид при помощи этилхлорформиата:



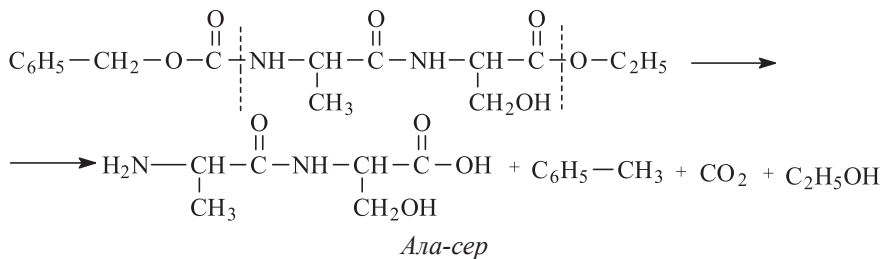
3. Защита карбоксильной группы в серине превращением в сложный эфир:



4. Образование пептидной связи:



5. Удаление защиты:



Синтез пептидов согласно приведенной схеме достаточно сложный и трудоемкий.

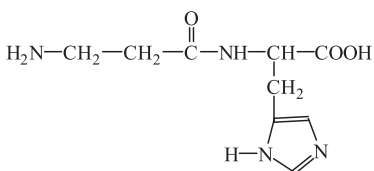
В 1962 году Роберт Брюс Меррифилд предложил более совершенный метод получения пептидов, так называемый твердофазный синтез. Сущность последнего состоит в том, что полипептидная цепь наращивается на твердом носителе без выделения промежуточных продуктов синтеза. Пептид, фиксированный на носителе, после каждой стадии тщательно промывают от избытка реагентов и побочных продуктов.

В настоящее время твердофазный синтез пептидов проводят в специальных синтезаторах, где все этапы осуществляются автоматически с запрограммированной подачей соответствующих α -аминокислот.

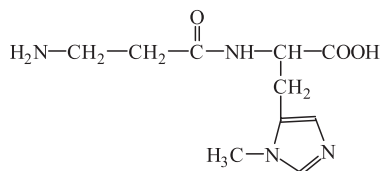
24.3.3. Представители природных пептидов

Пептиды в организме имеют самостоятельное значение или встречаются как продукты распада белков. В структурном отношении они очень разнообразны; содержат циклические фрагменты, разветвленные цепи и т.д. Пептидную природу имеют многие ферменты, антибиотики, токсины, гормоны и др.

Дипептиды. Представителями являются *карнозин* и *ансерин*. В их состав входит остаток необычной аминокислоты – β -аланин (структурный изомер α -аланина)



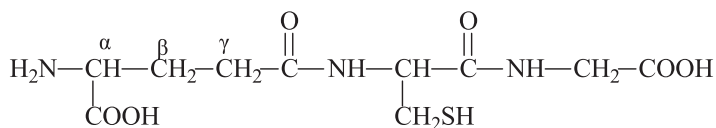
карнозин
(β -аланил-*L*-гистидин)



ансерин
(β -аланил-*N*-метил-*L*-гистидин)

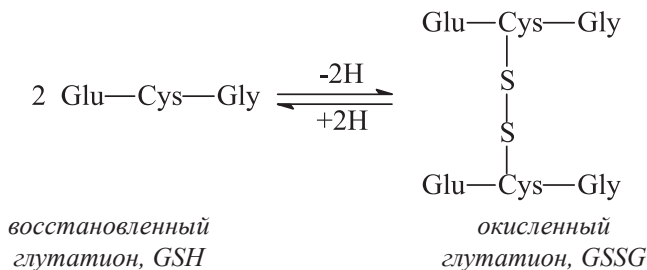
Они могут выполнять буферные функции при физиологических значениях pH за счет наличия имидазольного кольца с $\text{pK}_a \approx 6$.

Трипептиды. Один из наиболее распространенных представителей является глутатион.



Глутатион γ -Глутамилцистеинглицин (γ -Glu-Cys-Gly)

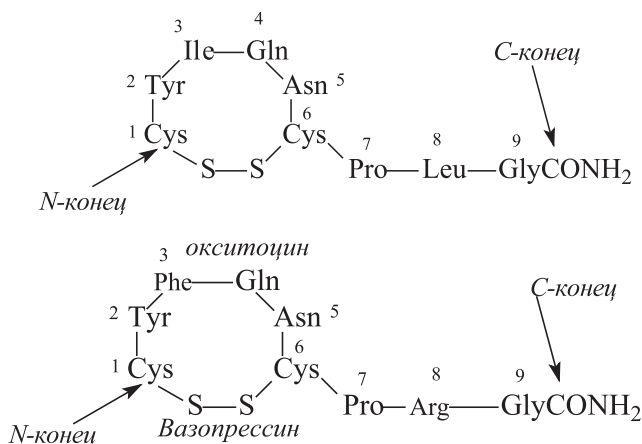
Глутатион участвует в ряде окислительно-восстановительных процессов. Наличие цистеина в составе глутатиона обуславливает возможность существования последнего как в восстановленной, так и окисленной формах.



Пептидные гормоны

Большое значение имеет группа пептидов, проявляющих гормональное действие, т.е. регулирующих химические процессы в организме.

Окситоцин и *вазопрессин* содержат по 9 аминокислотных остатков, т.е. являются нонапептидами. Они имеют близкую первичную структуру и различаются только двумя остатками аминокислот: вместо изолейцина (3) и лейцина (8) в окситоцине, в вазопрессине содержатся остатки фенилаланина (3) и аргинина (8).



Окситоцин содержится только в женском организме и вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки.

Вазопрессин содержится и в женском, и в мужском организмах. Он регулирует минеральный обмен и баланс жидкости. Установлено, что вазопрессин относится к числу мощных стимуляторов запоминания.

25. УГЛЕВОДЫ

Термин «углеводы» предложен на основании данных элементного состава первых представителей этого класса соединений, так как было установлено, что их молекулы состоят из атомов углерода, водорода и кислорода, причем соотношение атомов водорода и кислорода такое же, как в молекуле воды $[C_x(H_2O)_y]$.

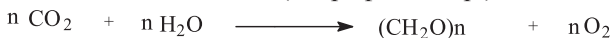
Дальнейшее изучение строения этих соединений и открытие веществ с составом, не отвечающим указанной эмпирической формуле (метилпентоза, дезоксисахара), показали, что отнесение их к «гидратам углерода» является лишь формальным, но принятое название «углеводы» сохранилось.

Углеводы (сахара, карбогидраты) – обширная группа природных и синтетических соединений, являющихся по химическому строению полигидроксильными веществами, содержащими альдегидную или кетонную группы, или образующие их в результате гидролиза.

Углеводы (сахара) составляют основную массу органических веществ нашей планеты. В растительном и животном мире они широко распространены главным образом в виде различных производных и значительно реже – в свободном виде.

Углеводы наряду с белками и липидами являются важнейшими химическими соединениями живых организмов, входящими в состав всех клеток тканей. В организме животных и человека углеводы имеют большое значение как источник запасной энергии в метаболических процессах, структурные компоненты внутриклеточных структур, составные элементы ряда жизненно важных веществ (нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины и др.).

В природе углеводы образуются в результате фотосинтеза, осуществляемого растениями с участием оксида углерода (IV), воды и поглощающих солнечный свет пигментов (хлорофилл и др.).



Для растений одни виды углеводов служат строительным материалом, выполняя опорную функцию (целлюлоза), другие – источником резервной энергии (крахмал, инулин). Для человека и животных углеводы являются продуктами питания с высокой энергетической ценностью. В организме крахмал, дисахариды, а в некоторых случаях и целлюлоза под влиянием ферментов распадаются с образованием в основном глюкозы, которая окисляется в тканях до оксида углерода (IV) и воды с выделением энергии.

Углеводы делят на простые и сложные, в зависимости от количества моносахаридных единиц, связанных в молекулу.

*Простые углеводы, или **моносахариды** (монозы), не способны гидролизываться.*

Сложные углеводы при гидролизе образуют моносахариды. Слож-

ные углеводы, в свою очередь, хотя и условно, подразделяют на **олигосахариды**, образующие при гидролизе от двух до десяти молекул моносахаридов, и **полисахариды (полиозы)**, гидролизующиеся с образованием более десяти молекул моносахаридов.

25.1. Моносахариды

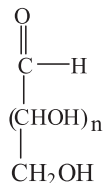
Моносахариды (монозы) – полигидроксильные соединения, содержащие альдегидную или кетонную группы.

Моносахариды, за исключением глюкозы и фруктозы, редко встречаются в природе в свободном виде. В основном они входят в состав олиго- и полисахаридов, гликозидов, гликолипидов, нуклеозидов и других высокомолекулярных соединений.

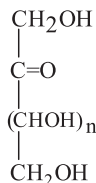
25.1.1. Классификация, строение и стереоизомерия моносахаридов

Моносахариды классифицируют с учетом двух признаков – характера оксогруппы (альдегидная или кетонная) и длины углеродной цепи.

Все моносахариды имеют общую формулу $C_nH_{2n}O_n$ и представляют собой **полигидроксиальдегиды (альдозы)** или **полигидроксикетоны (кетозы)**.



альдозы ($n = 1, 2, 3$)

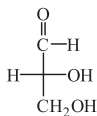


кетозы ($n = 1, 2, 3$)

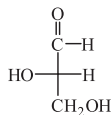
По числу атомов углерода в молекуле моносахариды делятся на триозы ($C_3H_6O_3$), тетразы ($C_4H_8O_4$), пентозы ($C_5H_{10}O_5$), гексозы ($C_6H_{12}O_6$) и т.д. Из них в природе наибольшее распространение имеют пентозы и гексозы.

Все моносахариды содержат один или более асимметричных атомов углерода. Например, в альдогексозе присутствуют 4 хиральных атома и, следовательно, этой формуле $\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_n-\text{COH}$ соответствуют 16 стереоизомеров (согласно формуле $N=2^n$), т.е. 8 пар энантиомеров.

Относительная конфигурация моносахаридов определяется по сравнению с конфигурационным стандартом – глицериновым альдегидом:

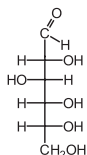


D – Глицериновый альдегид

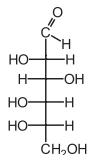


L – Глицериновый альдегид

Принадлежность к стереохимическому D- или L-ряду определяется по конфигурации четвертого атома углерода в пентозах и пятого атома углерода в гексозе. Для изображения стереоизомеров моносахаридов используются проекционные формулы Фишера. Например:



D – Глюкоза

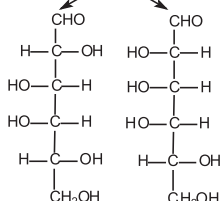
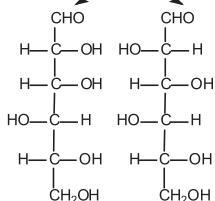
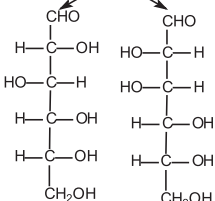
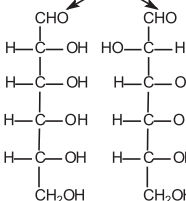
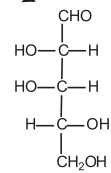
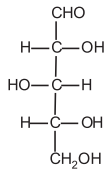
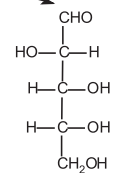
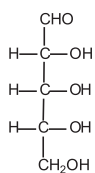
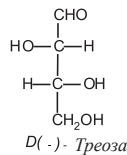
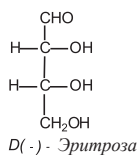
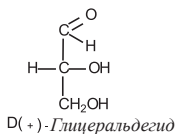


L – Глюкоза

D-глюкоза и L-глюкоза являются энантиомерами.

подавляющее большинство природных моносахаридов принадлежит к D-ряду.

Серия D альдоз

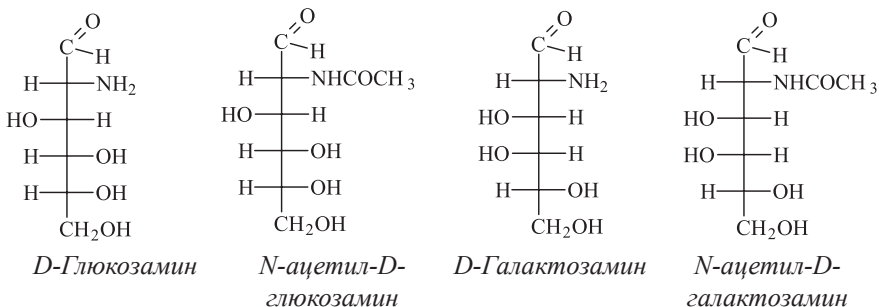


D(+)-Алоза D(+)-Альтроза D(+)-Глюкоза D(+)-Манноза D(+)-Гулоза D(+)-Идоза D(+)-Галактоза D(-)-Талоза

Пространственные изомеры моносахаридов, отличающиеся конфигурацией одного или нескольких атомов углерода и не являющиеся зеркальными изомерами (энантиомерами), называются *диастереомерами*. Так, D-глюкоза и D-галактоза, D-манноза и D-глюкоза, D-манноза и D-галактоза составляют пары диастереомеров.

Диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, называются *эпимерами*. Например, D-глюкоза и D-галактоза, а также D-глюкоза и D-манноза составляют пары эпимеров. Таким образом, эпимерия является частным случаем диастереомерии.

В природе встречаются производные моносахаридов, содержащие вместо гидроксильной группы аминогруппу. Важнейшими представителями аminosахаров являются D-глюкозамин, D-галактозамин и их ацильные производные:



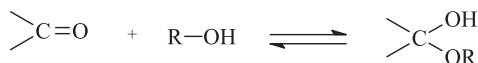
25.1.2. Цикло-оксо-таутомерия моносахаридов

Приведенные выше проекционные формулы Фишера представляют собой оксоформы моносахаридов со свободной карбонильной группой.

Однако при более глубоком изучении их строения было установлено, что ряд свойств моносахаридов не согласуется с существовавшими представлениями. Так, оказалось, что моносахариды, являясь альдегидами, не дают некоторых характерных реакций на альдегидную группу. В частности, они не образуют при обычных условиях гидросульфитные производные, не дают окрашивания с фуксинсернистой кислотой.

При нагревании моносахаридов со спиртами в присутствии сухого хлороводорода в реакцию вступает только одна гидроксильная группа углевода, хотя, исходя из линейной структуры, в этих условиях должно образоваться соединение типа простого эфира по всем гидроксильным группам. Не имеет объяснения характерное для моносахаридов явление *мутаротации* – изменение величины оптического вращения свежеприготовленных растворов. Для объяснения этих фактов было высказано предположение о циклическом строении моносахаридов.

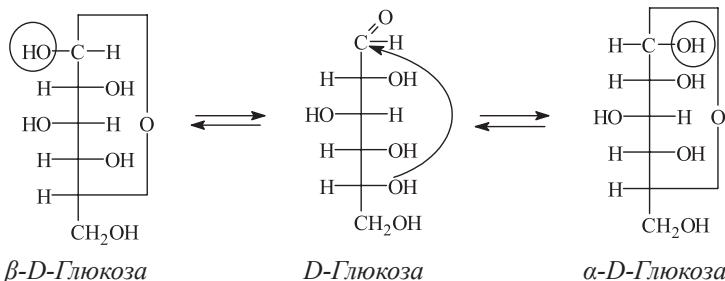
Как известно, альдегиды реагируют со спиртами с образованием полуацеталей:



Моносахариды, являясь полигидроксиальдегидами или полигидроксикетонами, образуют циклические полуацетали в результате внутримолекулярного взаимодействия карбонильной и пространственно сближенной с ней спиртовой групп. Причем, в соответствии с теорией напряжения циклов, наиболее благоприятно взаимодействие, если оно приводит к образованию пяти- или шестичленных циклов.

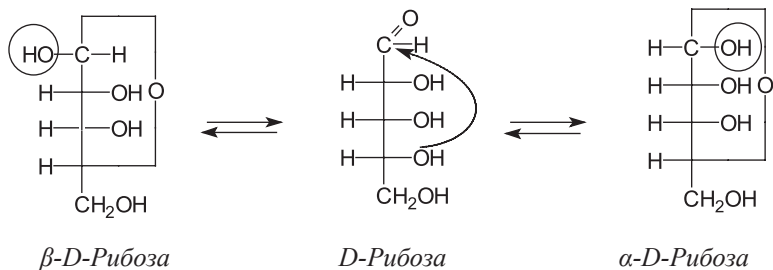
У альдогексоз (глюкоза, манноза, галактоза) в реакцию с карбонильной группой преимущественно вступает гидроксильная группа у пятого атома углерода, так как при этом образуется устойчивый шестичленный цикл. Такой цикл называют *пиранозным*, а образующуюся полуацетальную гидроксильную группу – *гликозидной*.

Например, для D-глюкозы оксо- и циклические формы можно представить:



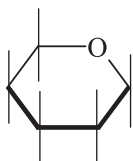
Образование циклического полуацетала приводит к появлению нового хирального центра, так как асимметричным становится С-1, входивший ранее в оксогруппу. Этот хиральный центр называют *аномерным*, а соответствующие два стереоизомера – α - и β -*аномерами*.

В случае пентоз и фруктозы чаще всего в реакцию внутримолекулярной циклизации вступает гидроксильная группа у С-4, и при этом образуется также устойчивый пятичленный цикл, называемый *фуранозным*. Например:

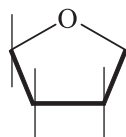


Приведенные выше изображения циклических форм моносахаридов называются формулами Колли – Толленса. Однако они громоздки и неудобны. Циклическое строение моносахаридов удобнее изображать с помощью перспективных формул Хеуорса (1929 г.). Было предложено изображать циклические формы моносахаридов в виде плоских многоугольников, расположенных перпендикулярно плоскости рисунка. Атом кислорода в цикле располагается за плоскостью рисунка, причем в пиранозном цикле – в правом верхнем углу, в фуранозном – вверху.

Символы атомов углерода в цикле обычно опускаются.

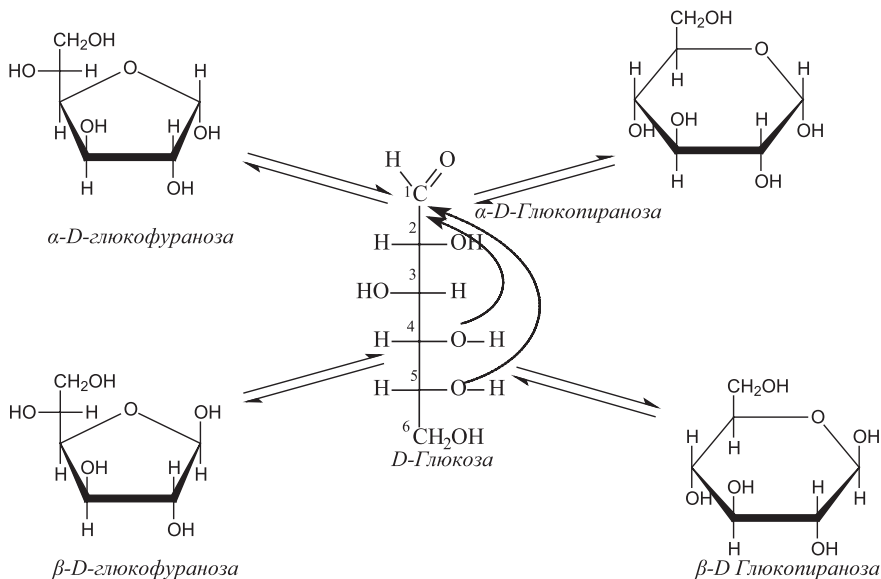


пиранозный цикл

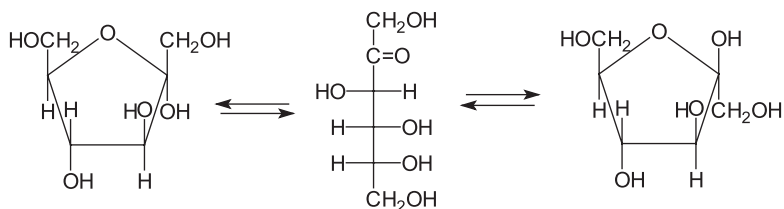


фуранозный цикл

Существование такого равновесия между оксоформой и циклическими формами называется *цикло-оксо-таутомерией*. Например, цикло-оксо-таутомерия D-глюкозы изображается формулами Хеуорса следующим образом:



Аналогичные таутомерные превращения происходят в водных растворах со всеми моносахаридами. Например, D-фруктоза существует в виде смеси таутомеров, среди которых преобладают фуранозные формы:

 *α -D-Фруктофураноза**D-Фруктоза* *β -D-Фруктофураноза*

Необходимо учитывать, что все заместители, находящиеся в проекции Фишера слева от линии углеродной цепи, располагают над плоскостью в формулу Хеурса; соответственно заместители, находящиеся справа – под плоскостью.

Способность моносахаридов к цикло-оксо-таутомерии объясняет выявленное задолго до установления их строения явление мутаротации.

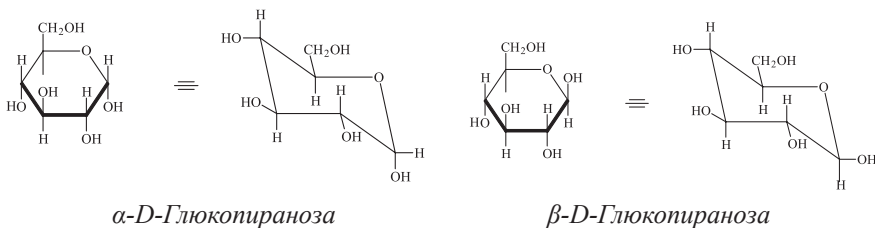
Мутаротация – самопроизвольное изменение величины оптического вращения свежеприготовленных растворов оптически активных соединений. В свежеприготовленном водном растворе глюкозы наблюдается уменьшение угла оптического вращения с $+112,2^\circ$ до установления постоянного значения $+52,5^\circ$. Химической основой этого процесса является цикло-оксо-таутомерия.

Как известно, кристаллическая глюкоза представляет собой α -D-глюкопиранозу, которая имеет удельное вращение $+112,2^\circ$. При растворении в воде эта форма через альдегидную группу превращается в другие таутомерные формы, между которыми достигается состояние равновесия. В равновесной системе находятся все пять таутомерных форм, но преобладает β -D-глюкопираноза, имеющая угол вращения $+18,7^\circ$. Внешним проявлением этого процесса является постепенное уменьшение угла вращения до установления постоянной величины $+52,5^\circ$, характерной для равновесной смеси таутомеров.

Конформации моносахаридов. Фуранозные формы моносахаридов имеют практически плоское пространственное строение, а, следовательно, заместители в пятичленном цикле вынуждены находиться в нестабильной заслоненной конформации.

Для пиранозных циклов наиболее предпочтительной, отвечающей минимуму энергии, является форма «кресло», в которой заместители находятся в конформации, близкой к заторможенной. Поэтому фуранозные формы моносахаридов термодинамически менее выгодны, чем пиранозные.

Следует отметить, что из двух возможных типов конформации «кресло» пиранозных форм более устойчивой является та, у которой максимальное количество объемных заместителей (группа -ОН и особенно – CH_2OH) находится в экваториальных положениях.



У β-D-Глюкопиранозы, например, полуацетальный гидроксил занимает экваториальное, а у α-аномера – аксиальное положение.

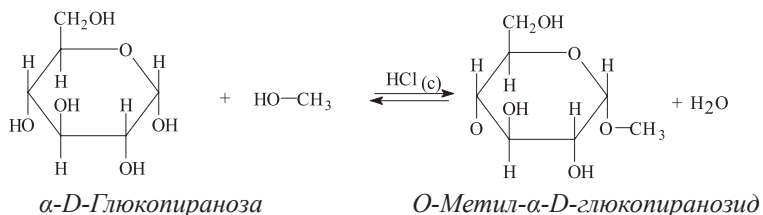
25.1.3. Физические и химические свойства моносахаридов

Моносахариды – твердые гигроскопичные вещества, легко растворимые в воде, труднорастворимые в этаноле и практически нерастворимые в диэтиловом эфире, бензоле, диоксане. Значительная часть моносахаридов является кристаллическими веществами. Водные растворы моносахаридов имеют, как правило, сладкий вкус и нейтральную реакцию.

Являясь полигидроксикарбонильными соединениями, моносахариды проявляют химические свойства карбонильных соединений, многоатомных спиртов, а также циклических полуацеталей.

• *Образование и гидролиз гликозидов*

Моносахариды как циклические полуацетали взаимодействуют со спиртами в условиях кислотного катализа и образуют ацетали, называемые *гликозидами*. Например, D-глюкоза с метиловым спиртом в присутствии сухого HCl образует O-метилглюкозид, при этом в реакцию вступает только полуацетальный гидроксил:



Названия гликозидов образуют из названий моносахаридов, заменяя суффикс *-оза* на *-озид* (фруктозид, галактозид, рибозид, глюкозид и т. д.). В зависимости от размера цикла (пиранозный, фуранозный), гликозиды делятся на пиранозиды и фуранозиды. α- и β-аномерам моносахаридов соответствуют α- и β-гликозиды.

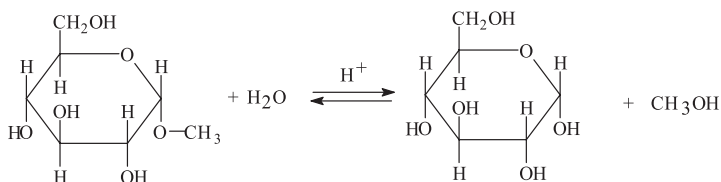
Неуглеводную часть молекулы гликозида называют *агликоном*.

Химическая связь между аномерным атомом углерода моносахарида и агликоном в гликозиде называется **гликозидной**.

В данном случае агликоном является радикал метил. Гликозиды широко распространены в природе и многие из них играют важную роль в процессах жизнедеятельности (полисахариды, нуклеотиды, сердечные гликозиды и др.)

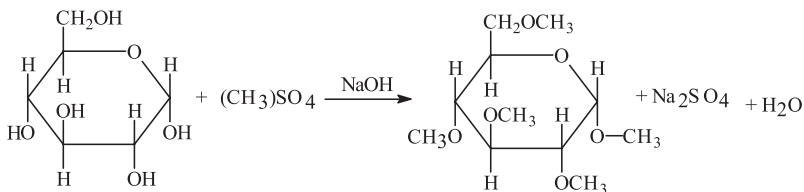
Гликозиды как ацетали легко гидролизуются в кислой среде, распадаясь на исходный углевод и агликон, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде.

Например:



O-Метил- α -D-Глюкопиранозид α -D-Глюкопираноза

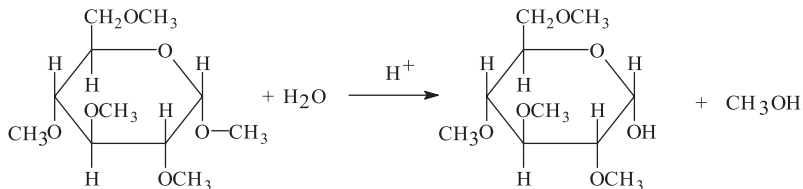
• **Алкилирование.** При взаимодействии моносахаридов с галогеналканами или диметилсульфатом $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ в реакцию вступают все гидроксильные группы, включая полуацетальный гидроксил. В результате реакции образуются гликозиды, алкилированные по всем гидроксильным группам.



α -D-Глюкопираноза

O-Метил- α -D-2,3,4,6-тетраметил-
глюкопиранозид

Такие соединения в кислой среде гидролизуются только по гликозидной связи. Образовавшиеся простые эфиры по остальным гидроксильным группам гидролизу не подвергаются.

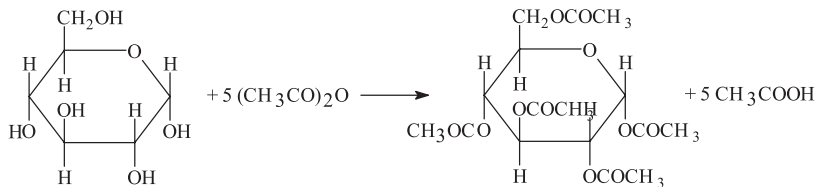


O-Метил- α -D-2,3,4,6-тетраметил-
глюкопиранозид

α -D-2,3,4,6-тетраметил-
глюкопираноза

• Образование сложных эфиров

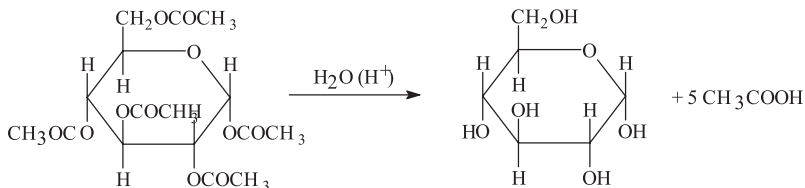
Гидроксильные группы моносахаридов легко этерифицируются, образуя сложные эфиры. Наиболее часто проводят ацилирование уксусным ангидридом:



α-D-Глюкопираноза

Пентаацетил-α-D-Глюкоза

Сложные эфиры моносахаридов легко гидролизуются, давая соответствующие моносахариды:

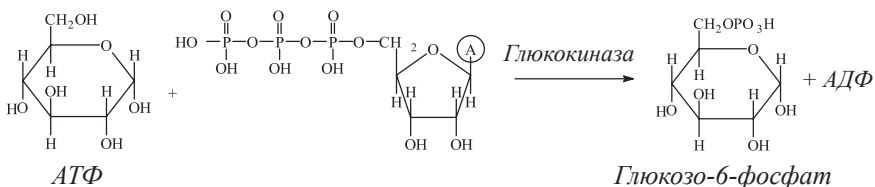


Пентаацетил-α-D-глюкоза

α-D-Глюкопираноза

Среди сложных эфиров моносахаридов важное значение имеют эфиры фосфорной кислоты. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и играют большую роль в обмене веществ. Фосфаты рибозы и дезоксирибозы входят в состав нуклеиновых кислот, фосфаты *D*-глюкозы и *D*-фруктозы принимают участие в обмене углеводов, пирофосфорные эфиры моносахаридов участвуют в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Фотосинтез, брожение и другие биологические процессы также осуществляются с участием фосфатов моносахаридов.

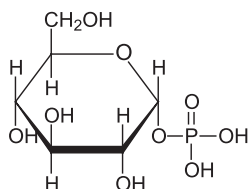
В живых клетках важную роль имеет реакция фосфорилирования моносахаридов с образованием эфиров фосфорной кислоты (фосфатов). Например, реакция фосфорилирования глюкозы протекает с участием АТФ:



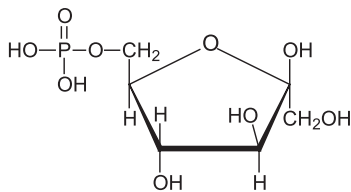
АТФ

Глюкозо-6-фосфат

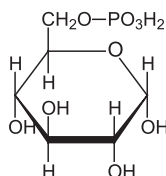
Ниже приведены некоторые фосфаты моносахаридов, играющие важную роль в обмене веществ.



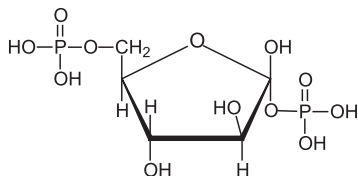
Глюкозо-1-фосфат



Фруктозо-6-фосфат



Глюкозо-6-фосфат

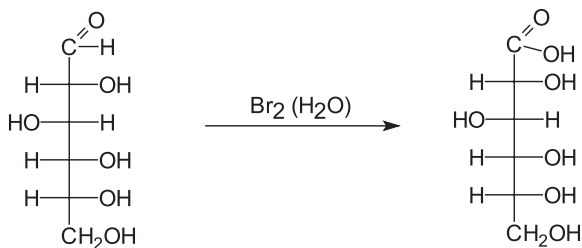


Фруктозо-1,6-дифосфат

• Окисление и восстановление моносахаридов

Окисление является важной реакцией в химии моносахаридов. В зависимости от силы окислителя и условий окисления образуются различные продукты.

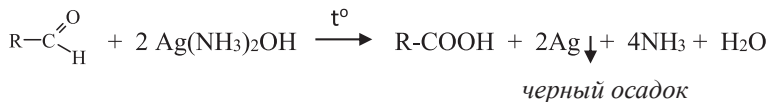
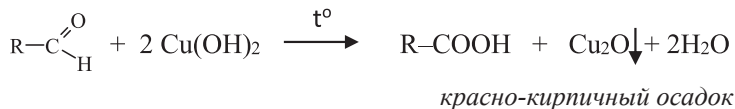
При действии мягких окислителей, например брома в воде, окисляется только альдегидная группа моносахаридов и образуются альдоновые (гликоновые) кислоты. Например, окисление глюкозы:

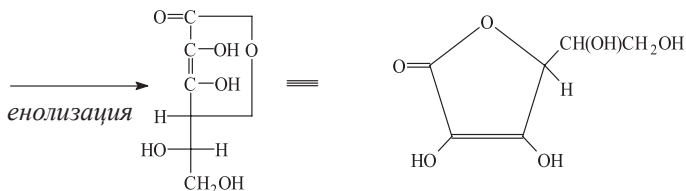
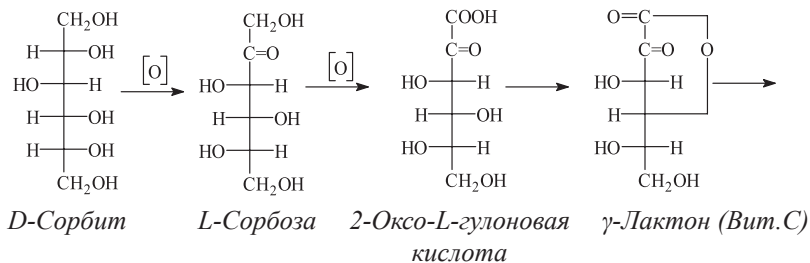


D-Глюкоза

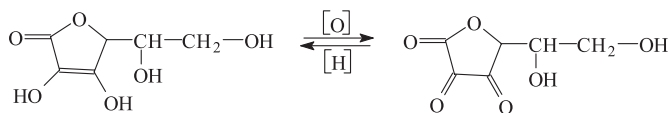
D-Глюконовая кислота

Реакции окисления моносахаридов гидроксидом меди (II) или оксидом серебра используются как качественные реакции для обнаружения альдоз:

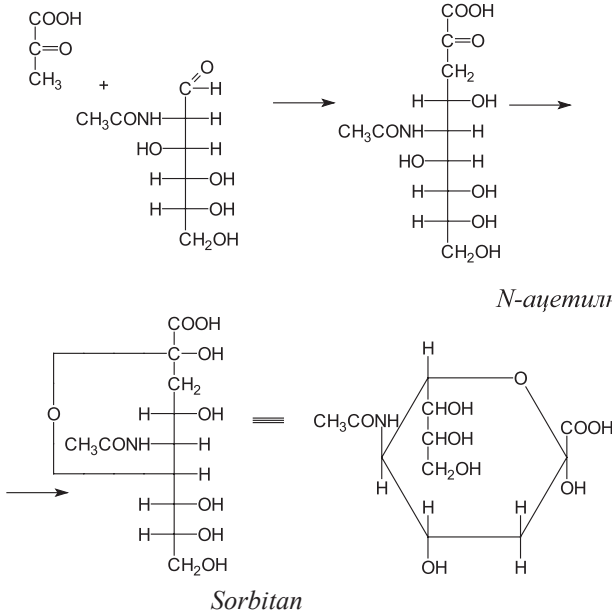


*L-аскорбиновая кислота (Вит. С)*

Аскорбиновая кислота обладает сильными восстановительными свойствами и легко окисляется, образуя дегидроаскорбиновую кислоту, которая, в свою очередь, легко восстанавливается. Этот процесс обеспечивает некоторые окислительно-восстановительные процессы, протекающие в организме:

*Аскорбиновая кислота**Дегидроаскорбиновая кислота*

Важное место среди производных аминмоносахаридов занимает нейраминовая кислота и ее производные – сиаловые кислоты. В свободном состоянии они содержатся в спинномозговой жидкости. Например, N-ацетилнейраминовая кислота получается в результате альдольной конденсации пировиноградной кислоты и N-ацетил-D-маннозамина:



Сиаловые кислоты являются компонентами специфических веществ крови и тканей; входят в состав ганглиозидов мозга.

26. ОЛИГО- И ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды широко распространены в природе и представляют собой полимерные соединения, которые получаются в результате реакции поликонденсации моносахаридов. Они выполняют различные биологические функции, из которых можно отметить структурную, например, целлюлоза в растениях, и функцию энергетического резерва («депо»), например, крахмал в растениях и гликоген у животных и человека.

26.1. Олигосахариды. Дисахариды

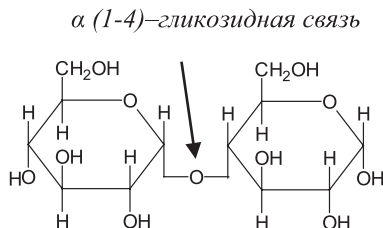
Олигосахариды представляют собой углеводы, содержащие от двух до десяти моносахаридных остатков, соединенных между собой гликозидной связью.

Простейшими представителями олигосахаридов являются дисахариды с общей формулой $C_{12}H_{22}O_{11}$, которые делятся на *восстанавливающие* и *невосстанавливающие*.

26.1.2. Восстанавливающие дисахариды

В восстанавливающих дисахаридах гликозидная связь образуется за счет полуацетальной (гликозидной) гидроксильной группы одного и любой спиртовой гидроксильной группы (чаще у с-4) другого моносахарида. При этом в молекуле остается одна свободная полуацетальная гидроксильная группа, вследствие чего дисахарид сохраняет способность к цикло-оксо-таутомерии и, следовательно, обладает восстанавливающими свойствами. В свежеприготовленных растворах таких дисахаридов наблюдается явление мутаротации. Представителями восстанавливающих дисахаридов является *мальтоза*, *целлобиоза*, *лактоза*.

α -Мальтоза. Мальтоза образуется при неполном гидролизе крахмала и состоит из двух остатков α -D-глюкопиранозы (α -D-глюкозы), связанных $\alpha(1-4)$ -гликозидной связью. Формула Хеуорса для α -D-мальтозы выглядит следующим образом:

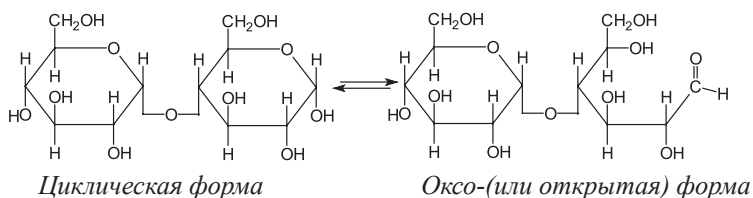


α -D-глюкопиранозил-1,4- α -D-глюкопираноза

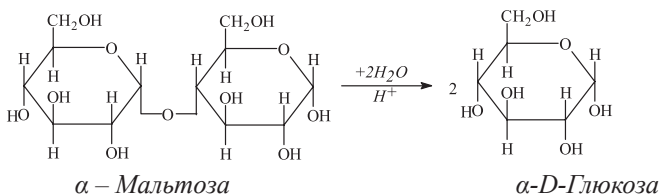
Таким образом, α -D-мальтоза может быть названа как O- α -D-глюкопиранозил-1,4- α -D-глюкопираноза.

Для мальтозы характерны все реакции присущим моносахаридам, в частности, глюкозы.

Мальтоза легко образует гликозиды, простые и сложные эфиры. Благодаря присутствию свободного аномерного гидроксила у одного из остатков глюкозы она может окисляться, тем самым проявлять восстановливающие свойства, в частности, в щелочной среде при нагревании с сульфатом меди (II) дает пробу Троммера, восстанавливая гидроксид меди (II). Благодаря наличию свободного аномерного гидроксила мальтоза, как и остальные восстанавливающие дисахариды, существует в цикло-оксо-таутомерных формах.

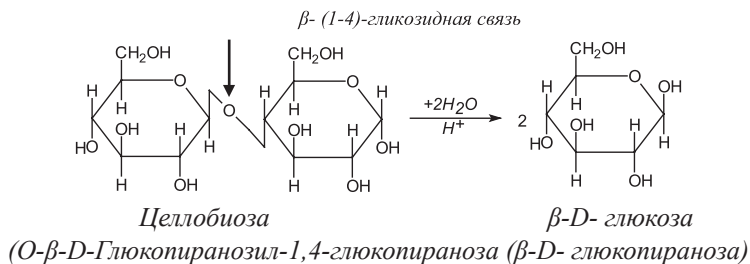


В кислой среде при нагревании или при действии фермента мальтаза, мальтоза гидролизуется с разрывом гликозидной связи, образуя две молекулы α -D-глюкозы:



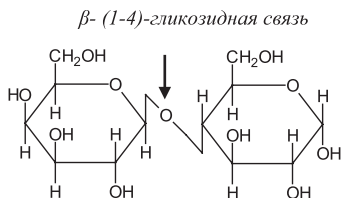
Целлобиоза. Целлобиоза является дисахаридом, который получается при неполном гидролизе целлюлозы. Состоит из двух остатков β -D-глюкозы, связанных β (1-4)-гликозидной связью.

Целлобиоза является восстанавливающим дисахаридом и обладает такими же свойствами, как и мальтоза, существуют в цикло-оксо-таутомерных формах, а при гидролизе дает две молекулы β -D-глюкозы:



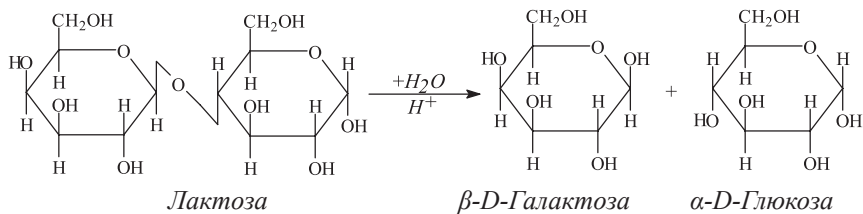
Лактоза: Лактоза является одним из самых распространенных в природе дисахаридов животного происхождения. В молоке содержится до 5–7% лактозы. Состоит лактоза из остатков β -D-галактозы и D-глюкозы, связанных между собой β (1-4) – гликозидной связью.

Гликозидная связь связывает между собой β C-1 углеродный атом галактозы и четвертый атом углерода глюкозы. Лактоза имеет следующее строение:



O- β -D-галактопиранозил-, 4- α -D-глюкопираноза

Лактоза существует в виде α - и β -аномеров, обладает восстанавливающими свойствами, при гидролизе распадается на β -D-галактозу и α -D-глюкозу:

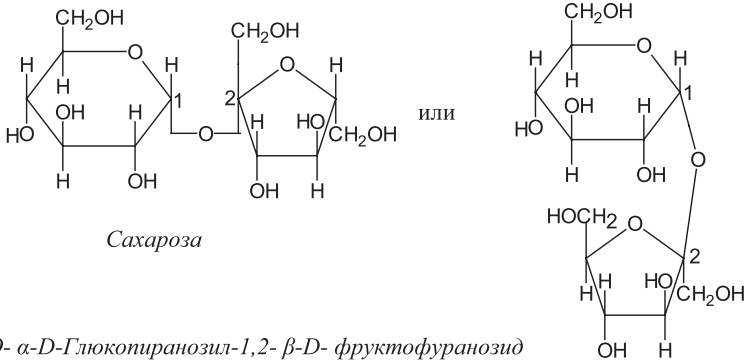


26.1.3. Невосстанавливающие дисахариды

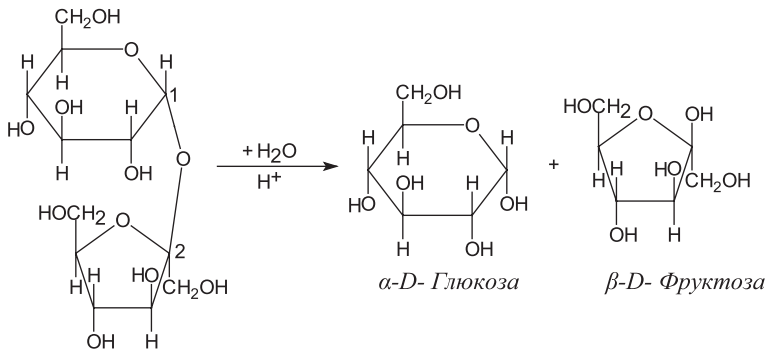
В молекулах невосстанавливающих дисахаридов *гликозидная связь образуется за счет полуацетальных гидроксильных групп обоих моносахаридов*. Такие дисахариды *не имеют в своем составе свободного полуацетального гидроксила*, поэтому в растворах они существуют только в циклической форме, их растворы не мутаротируют и *не обладают восстанавливающими свойствами*. Невосстанавливающие дисахариды не дают реакций по альдегидной группе и гликозидному гидроксилу. Они способны лишь к образованию простых и сложных эфиров. Представителем невосстанавливающих дисахаридов является *сахароза*.

Сахароза. Сахароза – это обычный сахар, получаемый из сахарной свеклы и сахарного тростника, является самым распространенным дисахаридом в природе, в небольших количествах встречается во всех

растениях и служит как источник энергии и углерода. Сахароза состоит из остатков α -D-глюкозы и β -D-фруктозы, связанных между собой $\alpha,\beta(1-2)$ -гликозидной связью. В сахарозе нет свободных полуацетальных (аномерных) гидроксильных групп. Поэтому сахароза не способна существовать в виде цикло-оксо-таутомерных форм, не проявляет восстановляющих свойств и является невозстанавливающим дисахаридом. Формула Хеурса для сахарозы имеет следующий вид:



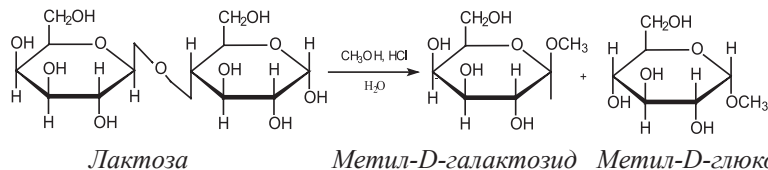
При кислотном или ферментативном гидролизе сахарозы образуется α -D-глюкоза и β -D-фруктоза:



При этом происходит изменение знака удельного вращения, то есть, характерное для сахарозы вращение плоскости поляризации вправо $+66,5^\circ$ изменяется на левое вращение $-39,5^\circ$. В связи с изменением в процессе гидролиза сахарозы знака удельного вращения гидролиз сахарозы получил название «*инверсии*». Отсюда образующаяся в процессе гидролиза смесь равных количеств D-глюкозы и D-фруктозы называется *инвертным сахаром*. Инвертный сахар является основной составной частью пчелиного меда.

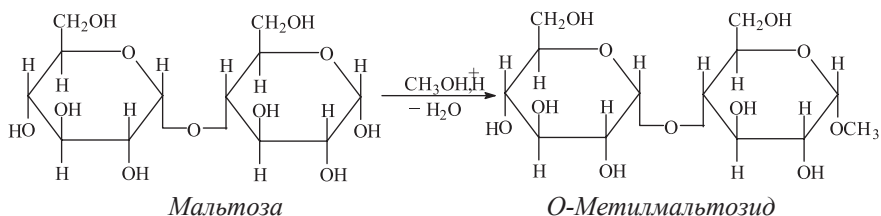
26.1.4. Химические свойства дисахаридов

Главное значение реакции гидролиза это установление качественно и количественного моносахаридного состава анализируемого олигосахарида. Для этой же цели чаще применяют *метанолиз* – нагревание с 0,5-1,0 М раствором хлороводорода в метаноле. Анализ в этом случае подлежат образующиеся метилгликозиды.

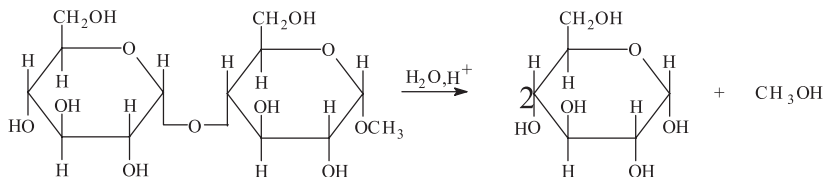


Дисахариды вступают в реакции, характерные для моносахаридов, например, образуют простые и сложные эфиры, а мальтоза, целлобиоза и лактоза окисляются, восстанавливая реактив Феллинга, а также образуют гликозиды.

Образование гликозидов по Фишеру в ряду восстанавливающих дисахаридов крайне затруднено параллельно протекающей в тех же условиях реакцией метанолиза. Однако в определенных условиях образуются гликозиды олигосахаридов:



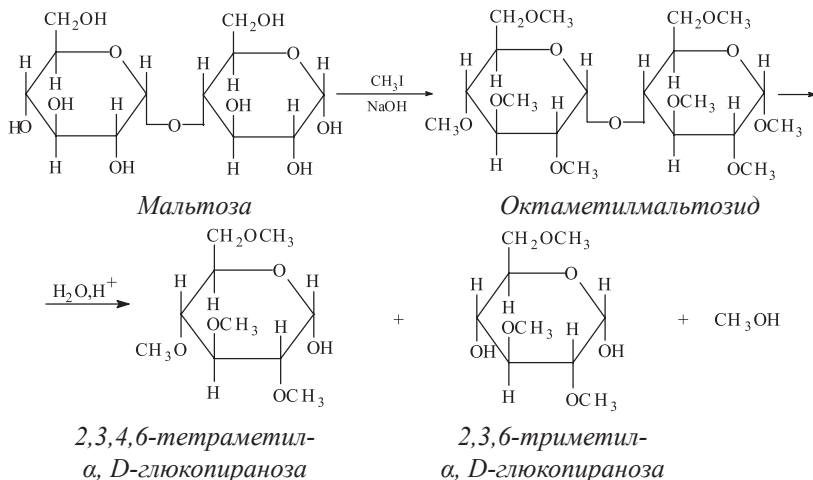
Гидролиз гликозидов протекает в условиях кислотного катализа, например, при гидролизе метилмальтозида образуются две молекулы D-глюкозы и метанол:



Олигосахариды легко образуют простые и сложные эфиры.

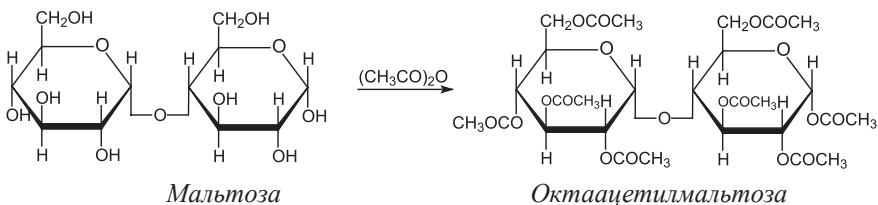
Полностью метилированные олигосахариды служат удобным объектом в структурном анализе методом метилирования.

Пример определения структуры мальтозы иллюстрирует данный подход:

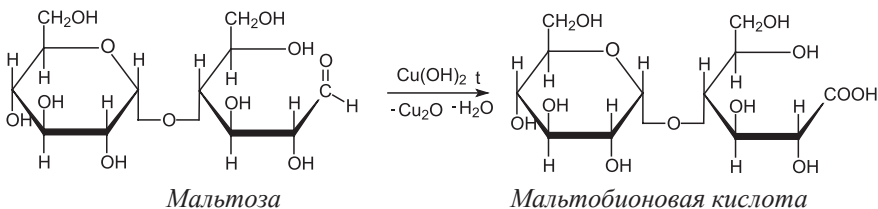


При этом важно отметить, что при гидролизе продуктов полного метилирования дисахаридов, расщепляются только гликозидные связи и образуются соответствующие частично метилированные моносахариды.

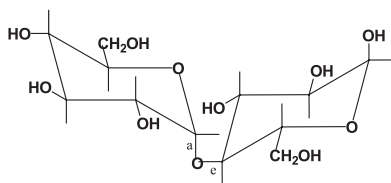
Сложные эфиры образуются ацилированием также при участии всех гидроксильных групп.



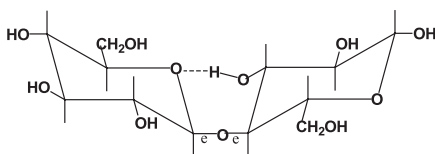
Восстанавливающие дисахариды вступают в реакции с участием альдегидной группы, дают положительные реакции на пробу Тромера и с реактивом Толленса:



Целлобиоза и мальтоза имеют разное пространственное строение. В молекуле мальтозы α -гликозидная связь расположена аксиально, а в молекуле целлобиозы β -гликозидная связь – экваториально.



Мальтоза



Целлобиоза

Такая пространственная структура мальтозы является причиной клубкообразного строения амилозы (составная часть крахмала), а пространственная структура целлобиозы – причиной линейного строения целлюлозы.

26.2. Полисахариды

Полисахариды представляют собой природные полимерные соединения, которые можно рассматривать как продукты поликонденсации моносахаридов (альдоз или кетоз).

Чаще всего полисахариды состоят из нескольких сотен и даже тысяч моносахаридных остатков, образующих линейные или разветвленные полимерные цепи.

Гликозидные связи в полисахаридах, как правило, образуются за счет гликозидного гидроксила одного и спиртового гидроксила другого моносахаридных остатков. В большинстве своем эти связи возникают между С-1 и С-2, С-1 и С-3 или С-1 и С-6.

На конце полисахаридной цепи находится восстанавливающий остаток моносахарида, но поскольку его доля в молекуле ничтожна, то полисахариды с большой молекулярной массой практически не обладают восстанавливающей способностью.

Полисахариды по своему моносахаридному составу могут быть разделены на *гомополисахариды*, построенные из остатков какого-либо моносахарида, и *гетерополисахариды*, построенные из остатков различных моносахаридов, чаще из двух моносахаридов или их производных.

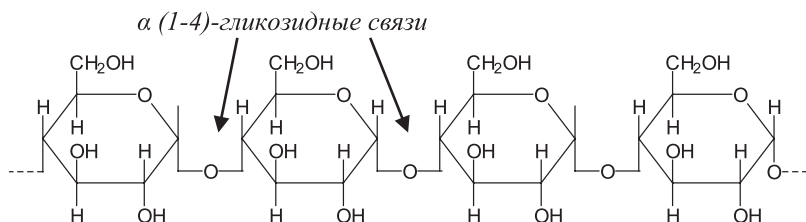
26.2.1. Гомополисахариды

Важнейшими природными гомополисахаридами являются: *крахмал*, *гликоген*, *целлюлоза*, *декстраны*.

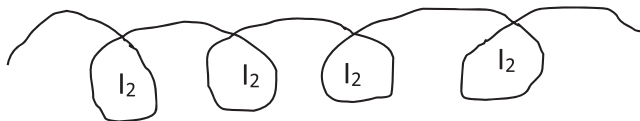
Крахмал. Крахмал представляет собой полисахарид, который образуется при фотосинтезе в растениях и откладывается в корнях, клубнях, и семенах.

Откладываясь в растительных клетках в виде гранул, крахмал представляет собой смесь двух полисахаридов – *амилозы* (10–20%) и *амило-*

пектина (80–90%). Оба компонента состоят из α -D-глюкозных остатков. Амилоза обладает линейной структурой, в которой все остатки глюкозы соединены посредством α (1–4)-гликозидных связей. Фрагмент макромолекулы амилозы можно представить следующим образом:

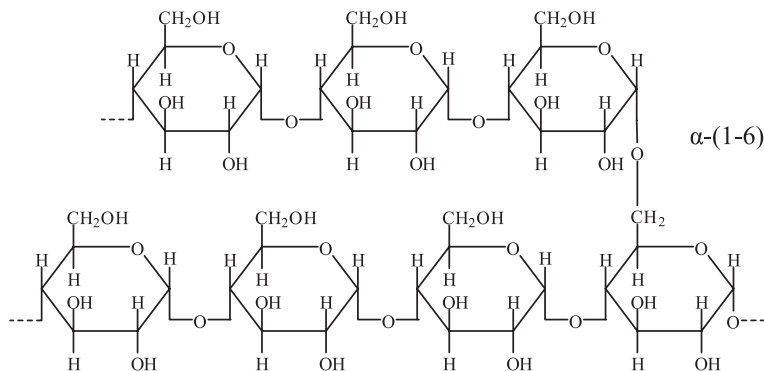


Вторичная структура макромолекулы амилозы представляет собой неразветвленную цепь, в которой остатки α -D-глюкозы закручены в виде спирали, включающей около шести глюкозных единиц на один виток.



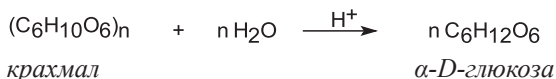
Пустоты, образовавшиеся внутри такой спирали, могут вместить молекулы йода, что приводит к образованию комплекса интенсивно синего цвета, служащего качественной реакцией на крахмал. Степень поликонденсации амилозы составляет около 400–1000.

Амилопектин представляет собой разветвленный полисахарид со степенью поликонденсации около 6000. В основной цепи глюкозные остатки соединены α -(1–4)-гликозидной связью, а боковые цепи присоединены к основной цепи α -(1–6) связями. Между точками разветвления располагаются 20–25 глюкозных остатков:



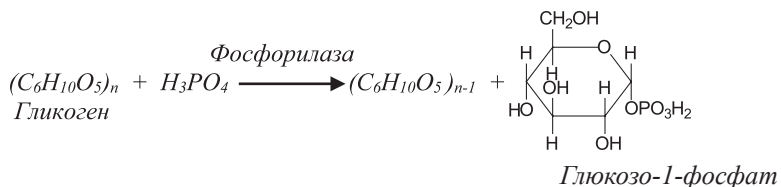
Фрагмент амилопектина с одной точкой разветвления

Полный кислотный гидролиз крахмала дает α -D-глюкозу:



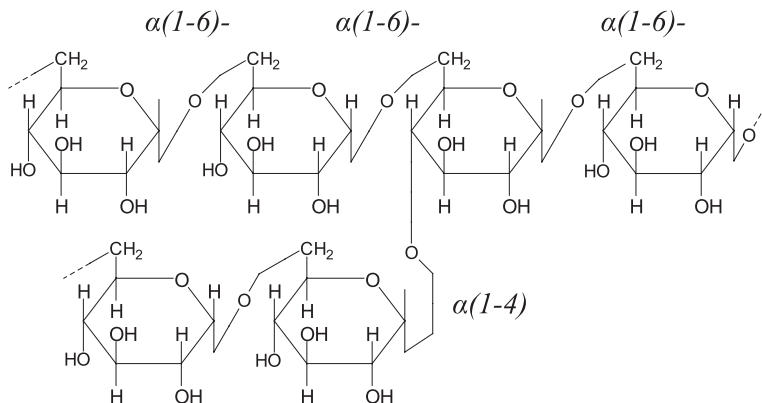
Гликоген. Гликоген является запасным полисахаридом организма животных и человека и выполняет ту же функцию, что и крахмал в растительных клетках. У высших животных и человека больше всего гликогена в виде гранул содержат клетки печени и мышц. По своей первичной химической структуре гликоген напоминает амилопектин, однако гликоген сильнее разветвлен, и макромолекула значительно больше по своим размерам. В гликогене точки разветвления встречаются через каждые 8–10 остатков α -D-глюкозы вдоль α (1–4) цепи.

В организме в присутствии фермента фосфорилаза гликоген распадается с образованием глюкозо-1-фосфата:



Декстраны. Декстраны представляют собой полисахариды, образующиеся в результате жизнедеятельности некоторых микроорганизмов. Между собой в основной цепи они связаны α (1-6)-гликозидными связями, а боковые цепи присоединены к основной цепи α (1-4) или α (1-3)-гликозидными связями.

Фрагмент макромолекулы декстрана можно представить, как показано ниже:

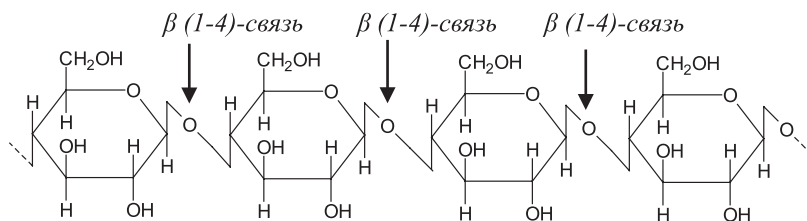


Макромолекулы декстранов сильно разветвлены. Растворы декстранов после частичного кислотного гидролиза используются в качестве заменителей плазмы крови.

Целлюлоза. Целлюлоза – самый распространенный в природе гомополисахарид. Она распространена в растительном мире в качестве основного структурного компонента клеточной стенки.

В древесине содержится 50–70% целлюлозы, содержание её в хлопке составляет 98–99 %.

Целлюлоза представляет собой линейный, неразветвленный полисахарид, состоящий из остатков β -D-глюкозы, связанных между собой β (1-4)-гликозидной связью, как показано в приведенном фрагменте:



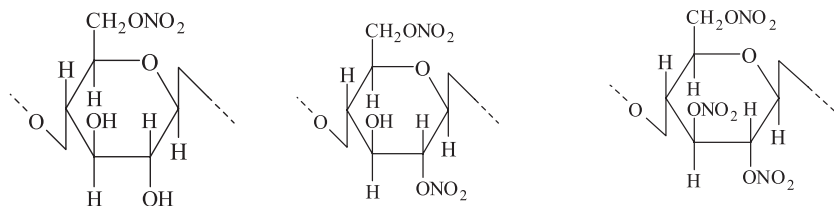
Фрагмент макромолекулы целлюлозы

Целлюлоза не усваивается организмом человека и высшими животными (за исключением жвачных), так как их пищеварительные соки не содержат ферменты, способные расщеплять β (1-4)-гликозидные связи.

Значение производных целлюлозы

Наличие трех свободных гидроксильных групп каждом глюкозидном остатке целлюлозы дает возможность получать ее сложные эфиры.

Так, при обработке целлюлозы смесью азотной и серной кислот образуются нитраты:



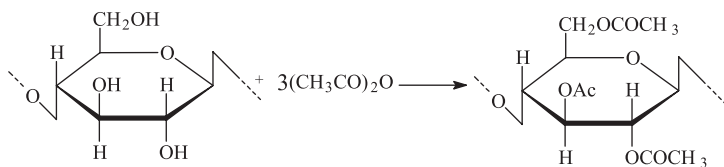
Мононитроцеллюлоза

Динитроцеллюлоза

Тринитроцеллюлоза

Эти эфиры имеют практическое значение. Смесью моно- и динитратов целлюлозы под названием коллоксилин используется в производстве пластмасс, целлулоида, нитроэмалей и нитролаков. Тринитроцеллюлоза, называемая *пироксилином*, относится к взрывчатым веществам и применяется при изготовлении бездымного пороха.

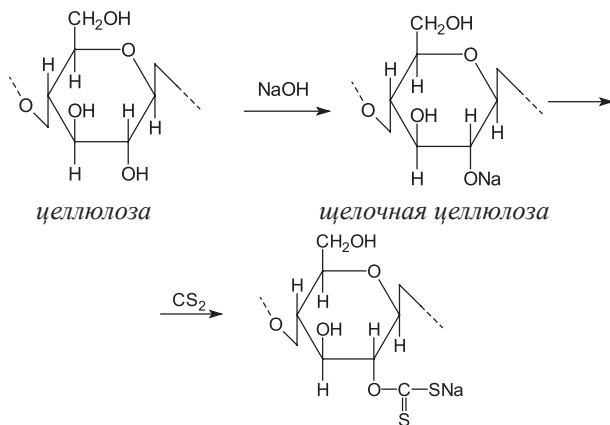
При действии на целлюлозу уксусного ангидрида получают ацетаты целлюлозы.



Триацетат целлюлозы

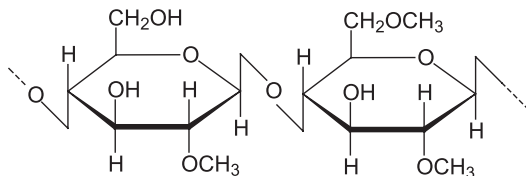
Ацетаты целлюлозы используются в производстве текстильных материалов (ацетатного волокна), кино- и фотопленок, сигаретных фильтров, различных мембран. Они находят применение и в изготовлении готовых лекарственных форм.

При обработке целлюлозы сероуглеродом в водном растворе гидроксида натрия образуется растворимый в воде продукт – ксантогенат целлюлозы, который используется для получения вискозы и целлофана.



ксантогенат целлюлозы

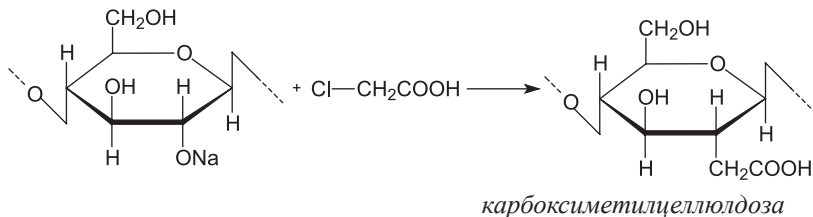
Метилированная целлюлоза со степенью замещения 1,5-2 под названием метилцеллюлоза обладает поверхностно-активными свойствами, а при высыхании растворов образует прочные пленки.



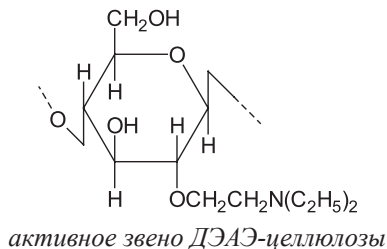
Метилцеллюлоза (степень замещения 1,5)

Метилцеллюлоза находит широкое применение как загуститель и стабилизатор различных материалов, включая фармацевтические составы. Ее используют при изготовлении суспензий, эмульсий, гидрофобных мазей и линиментов.

Карбоксиметилцеллюлоза получается в результате действия хлоруксусной кислоты на целлюлозу:



Карбоксиметилцеллюлоза в виде натриевой соли применяется в аналогичных целях, что и метилцеллюлоза, кроме этого нашла применение в качестве катионита за счет карбоксильной группы. В качестве анионита используется другое производное целлюлозы – диэтиламиноэтилцеллюлоза (сокращенно – ДЭАЭ-целлюлоза):



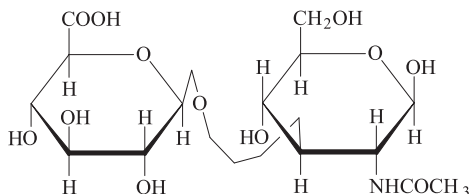
26.2.2. Гетерополисахариды

К гетерополисахаридам относятся полисахариды, построенные из остатков двух различных моносахаридов или их производных (мукополисахариды). К ним относятся *гиалуроновая кислота*, *хондроитин-сульфаты*, *гепарин*.

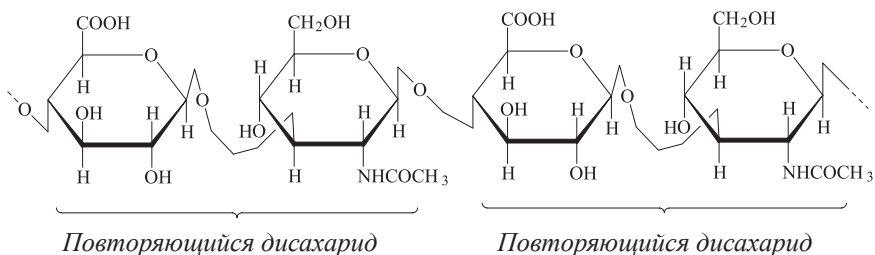
Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота – это гетерополисахарид, имеющий важное значение для высших организмов. Основные функции гиалуроновой кислоты в соединительной ткани состоят в связывании воды и регуляции проницаемости ткани, в создании барьеров на пути проникновения в ткани микробов.

По химической структуре гиалуроновая кислота представляет собой линейный, неразветвленный полимер, образованный дисахаридными

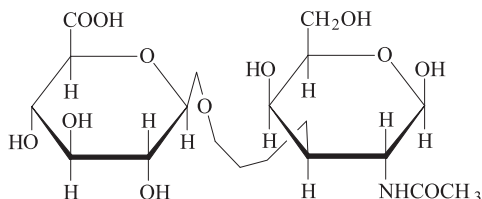
повторяющимися звеньями, состоящими из остатков β -D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил- β -D-глюкозамина, соединенных $\beta(1-3)$ гликозидной связью:



В макромолекуле гиалуроновой кислоты дисахаридные фрагменты соединены между собой $\beta(1-4)$ гликозидной связью. Таким образом, гликозидные связи $\beta(1-3)$ и $\beta(1-4)$ чередуются вдоль цепи полисахарида. Строение фрагмента макромолекулы гиалуроновой кислоты можно представить следующим образом:

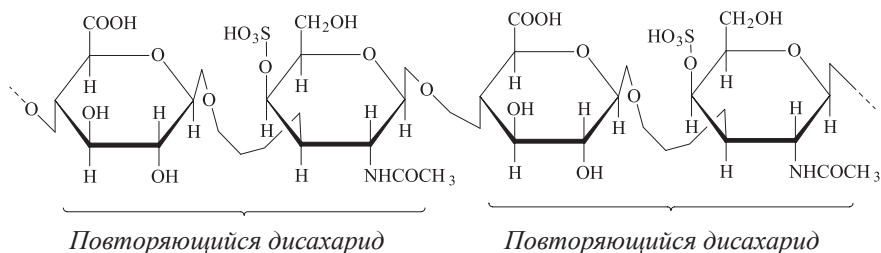


Хондроитинсульфаты – один из главных компонентов хряща. Они содержатся также в коже, сухожилиях, костях. Повторяющимся звеном хондроитинсульфатов является D-глюкуроновая кислота и N-ацетил-D-галактозамин, соединенные между собой $\beta(1-3)$ гликозидной связью:



Макромолекула хондроитинсульфатов представляет собой неразветвленную полимерную цепь, в которой дисахаридные фрагменты связаны между собой $\beta(1-4)$ гликозидной связью. Сульфатная группа образует эфирную связь с гидроксильной группой N-ацетил-D-галактозамина либо в положении 4 (хондроитин-4-сульфат), либо в положении 6 (хондроитин-6-сульфат).

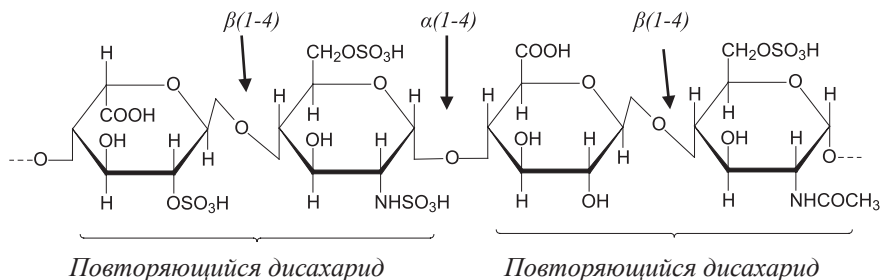
Фрагмент макромолекулы хондроитин-4-сульфата:



Углеводные цепи хондроитинсульфатов содержат до 150 дисахаридных остатков, присоединенных в организме О-гликозидными связями к гидроксильным группам остатков аминокислот, входящих в белковую часть молекулы.

Гепарин. Гепарин является мощным природным антикоагулянтом, который в ничтожно малых количествах задерживает свертывание (коагуляцию) крови, связывая участвующую в этом процессе фермент тромбокиназу. В связи с этим его широко применяют в медицине как средство для предотвращения тромбозов, также в качестве стабилизатора при переливании крови.

Макромолекула гепарина состоит из дисахаридных повторяющихся единиц, образованных остатками сульфатированного α -D-глюкозамина и двух уруновых кислот – D-глюкуроновой и L-идуроновой, соединенных $\beta(1-4)$ -гликозидной связью. Соседние повторяющиеся дисахаридные звенья соединены $\alpha(1-4)$ -гликозидными связями, как показано ниже:



Как видно из формулы представленного фрагмента, дополнительные SO_3H группировки сообщают макромолекуле гепарина высокий отрицательный заряд, тем самым существенно увеличивают его полианионный и антикоагуляционный характер.

27. АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Гетероциклическими соединениями называют органические вещества, содержащие циклы, в состав которых помимо атомов углерода входят один или несколько атомов других элементов – **гетероатомов**.

Гетероциклические соединения классифицируют в зависимости от размера цикла, природы и числа гетероатомов, а также степени насыщенности цикла.

По размеру цикла различают трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленные гетероциклы. В зависимости от природы гетероатома гетероциклические соединения подразделяют на кислород-, азот- и серосодержащие.

27.1. Номенклатура

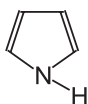
Для гетероциклических соединений применяют тривиальные и систематические названия.

По систематической номенклатуре для обозначения гетероатомов O, S и N используют префиксы *окса-* для кислорода, *туа-* для серы, и *аза-* для азота. Размер цикла обозначается суффиксами *ол-* для пятичленных и *ин-* для шестичленных циклов. Если гетероцикл содержит несколько гетероатомов, их называют в последовательности: *окса-*, *туа-*, *аза-*.

• Пятичленные гетероциклы:



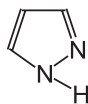
Фуран
Оксол



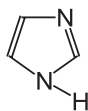
Пиррол
Азол



Тиофен
Тиол



Пиразол
1,2-диазол



Имидазол
1,3-диазол



Тиазол
1,3-Тиазол

• Шестичленные гетероциклы:



Пиридин
Азин



Пиримидин
1,3-Диазин



Пирраин
1,4-Диазин

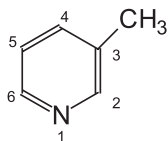


Оксазин
4Н-1,4-оксазин

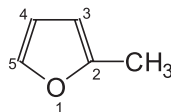


Тиазин
4Н-1,4-тиазин

Нумерацию атомов в гетероцикле обычно начинают с гетероатома и проводят в направлении, чтобы заместители получили возможно меньшие номера.

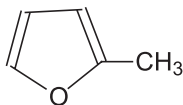
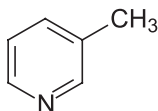
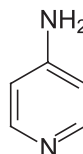


3-метилпириимидин

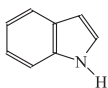


2-метилфуран

В пятичленных и шестичленных гетероциклах с одним гетероатомом применяют номенклатуру буквами α , β , γ :

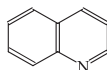
 α -метилфуран β -метилпиридин γ -аминопиридин

Большую группу составляют гетероциклические соединения с конденсированными циклами:



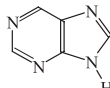
Индол

Бензопиррол



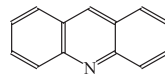
Хинолин

Бензопиридин



Пурин

Имидазопиридин



Акридин

Дибензопиридин

27.2. Ароматичность гетероциклов

Особый интерес представляет тот факт, что подавляющее большинство гетероциклических систем, входящих в состав важнейших природных биологически активных веществ, обладают ароматичностью.

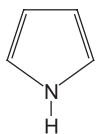
Как известно, признаком ароматичности соединения является наличие плоской циклической системы, имеющей замкнутую цепь сопряжения, содержащую $(4n + 2)$ π -электронов.

Ароматичность пятичленных гетероциклов с двумя π -связями обусловлена тем, что в сопряжение с π -электронами двойных связей вступает неподеленная пара электронов гетероатома N, O или S. В результате образуется замкнутая сопряженная система, в которой число обобщенных электронов соответствует правилу Хюккеля $(4n + 2)$.

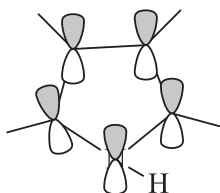
Важнейшей пятичленной гетероциклической ароматической системой является пиррол, кольцо которого входит в состав многих биологически важных соединений, в частности, гемоглобина и хлорофила.

В молекуле **пиррола** атомы углерода и атом азота находятся в состо-

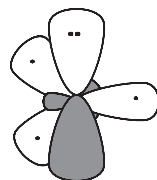
янии sp^2 -гибридизации. За счет sp^2 -гибридных орбиталей каждый атом, входящий в состав цикла, образует три σ -связи, расположенные в плоскости кольца. При этом у атомов углерода и атома азота остается по одной негибридизованной p_z -орбитали, которые расположены параллельно друг другу в плоскости, перпендикулярной плоскости кольца. Каждая из p_z -АО атомов углерода имеет один электрон, а на p_z -орбитали атома азота находится неподеленная пара электронов. При перекрывании p_z -орбиталей образуется единое шестиэлектронное облако, охватывающее все атомы цикла.



Пиррол



Молекулярно-орбитальная модель



Пиррольный азот

Таким образом молекула пиррола представляет собой плоский цикл, содержащий шесть π -электронов, которые образуют ароматический секстет. Такая ароматическая система как пиррол является π -электроноизбыточной (на пять атомов цикла приходится шесть π -электронов) и ведет себя очень активно в реакциях электрофильного замещения, характерных для ароматических соединений. Аналогично ведут себя и такие пятичленные гетероциклы, как тиофен, фуран и другие.

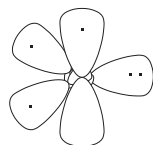
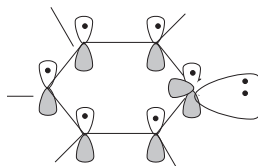
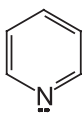
Атом азота в sp^2 -гибридизации, имеющий электронную конфигурацию, в которой неподеленная пара электронов занимает негибридизованную p -атомную орбиталь, называется **пиррольным**.

Аналогично образуется сопряженная система и в других пятичленных гетероциклах с двумя π -связями, в частности, в молекулах **фурана** и **тиофена**. Как и атом азота в пирроле, гетероатомы ($-O$ - и $-S$ -) вносят в ароматический секстет неподеленную пару p -электронов. По аналогии с пирролом:

Гетероатом, вносящий в π -электронную систему два электрона, занимающих p -атомную орбиталь, и образующий с другими атомами только σ -связи, принято называть **гетероатомом пиррольного типа**.

В ряду шестичленных гетероциклов ароматические свойства характерны для структур, представляющих собой гетероциклические аналоги бензола. Так, в молекуле **пиридина** все атомы углерода и атом азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Замкнутая шести π -электронная система образована пятью p -орбиталями атомов углерода (по одной от

каждого) и p -орбиталью атома азота. То есть, в молекуле пиридина, как и в молекуле бензола, каждый атом цикла вносит в ароматический секстет по одному p -электроному.

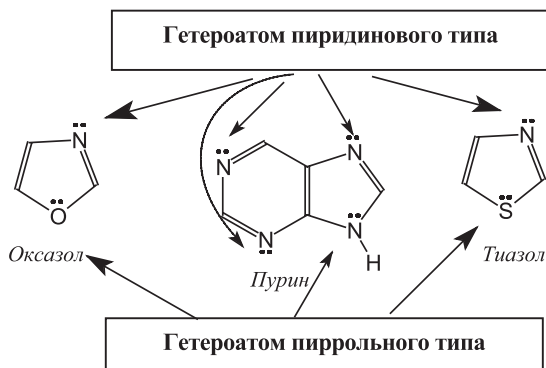


Пиридин Молекулярно-орбитальная модель Пиридиновый азот

Атом азота в sp^2 -гибридизации, имеющий электронную конфигурацию, в которой неподделенная пара электронов занимает sp^2 -гибридизованную орбиталь и не участвует в образовании ароматического секстета, называется **пиридиновым**.

Пиридин отвечает критериям ароматичности и является ароматическим соединением. Вследствие смещения подвижной π -электронной плотности в пиридине к более электроотрицательному атому азота, пиридин становится π -электронодефицитной системой и менее реакционно-способной в реакциях электрофильного замещения.

Гетероатом пиридинового типа, обладая большей электроотрицательностью по сравнению с атомом углерода, понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца.



Деление гетероатомов на атомы пиррольного и пиридинового типов позволило ввести понятия « π -избыточности» и « π -дефицитности» гетероароматических соединений.

Гетероциклы, в молекулах которых гетероатом является донором неподделенной пары электронов и, следовательно, увеличивает электронную плотность на углеродных атомах ароматического цикла, называют

π-избыточными. К ним относят пятичленные гетероароматические соединения, содержащие гетероатомы пиррольного типа (фуран, пиррол, тиофен и др.).

Гетероциклы, в молекулах которых гетероатом понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца, называют *π-дефицитными*. К *π-дефицитным* гетероциклическим системам относят гетероциклы, содержащие гетероатомы пиридинового типа (пиридин, пиримидин, пиазин и др.).

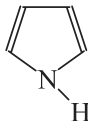
27.3. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом можно рассматривать как производные бензола, в котором группировка $-CH=CH-$ замещена на гетероатомом.

Важнейшими представителями этих гетероциклов являются пиррол, фуран, тиофен.



Фуран



Пиррол

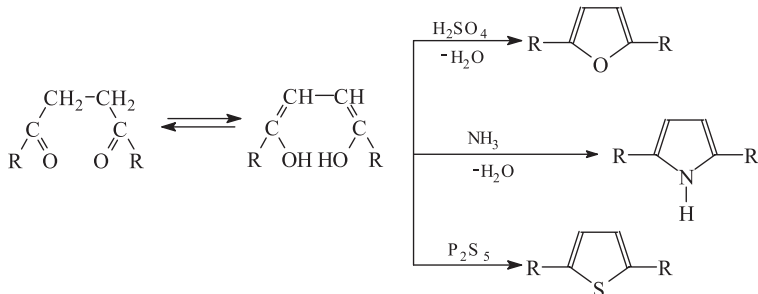


Тиофен

27.3.1. Способы получения

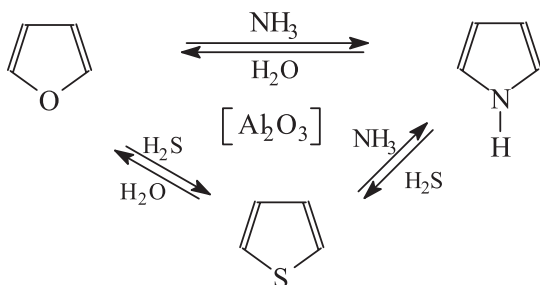
• *Циклизация 1,4-дикарбонильных соединений (синтез Паалле-Кнорра)*

Для получения фурана и его производных на 1,4-дикарбонильные соединения действуют водоотнимающими реагентами (концентрированная H_2SO_4 , P_2O_5), для синтеза пиррола и его гомологов – аммиаком, для получения тиофена и его производных применяют пентасульфид фосфора P_2S_5 .



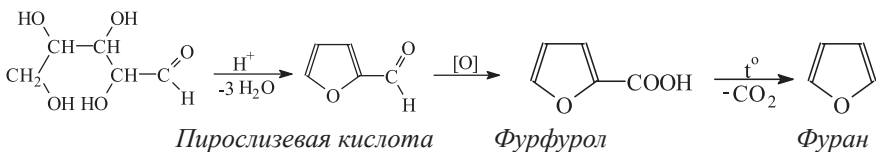
• **Взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена (цикл реакции Юрьева)**

Реакции взаимных превращений фурана, пиррола и тиофена были открыты в 1936 году российским химиком-органиком Ю.К. Юрьевым. При каталитическом действии оксида алюминия и нагревании (~450 °С) фуран в присутствии аммиака превращается в пиррол, а в присутствии сероводорода – в тиофен. Под действием воды в этих условиях пиррол и тиофен образуют фуран. Аналогично тиофен в присутствии аммиака превращается в пиррол, а пиррол в присутствии сероводорода – в тиофен.

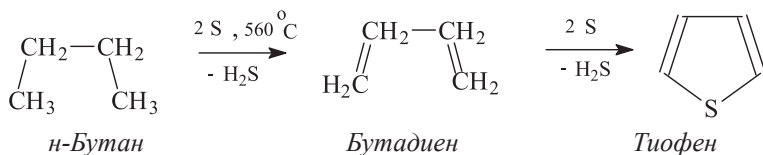


Следует отметить, что из приведенных реакций с хорошим выходом протекают превращения фурана в пиррол и тиофен.

• **Получение фурана из альдопентоз.** В промышленности фуран получают из альдопентоз. При нагревании с водоотнимающими средствами альдопентозы циклизуются, образуя фурфурол, который окислением переводят в пироглизовую кислоту, и далее, путем термического декарбонирования, – в фуран:



• **Получение тиофена.** В промышленности тиофен получают в результате парофазной циклизации бутана или бутадиена с серой при высокой температуре:

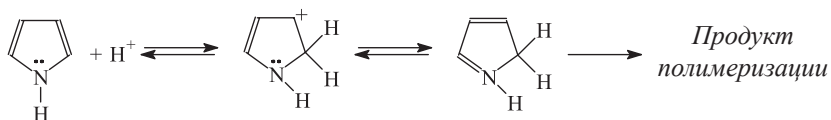


27.3.2. Химические свойства

Реакционная способность пиррола, фурана и тиюфена определяется наличием в их структуре цикла с π -электроноизбыточной ароматической системой. Однако степень ароматичности указанных гетероциклов ниже, чем у бензола, и зависит от природы гетероатома. Поскольку электроотрицательность атома серы меньше электроотрицательности атомов азота и кислорода, доля участия неподеленной пары электронов атома серы в образовании ароматического секстетта молекулы тиюфена больше, чем атома азота в пирроле и атома кислорода в фуране. Поэтому из приведенных гетероциклов тиюфен по своему химическому поведению в наибольшей степени напоминает бензол, а фуран имеет наименее выраженный ароматический характер. В некоторых реакциях фуран ведет себя как ненасыщенное (диеновое) соединение.

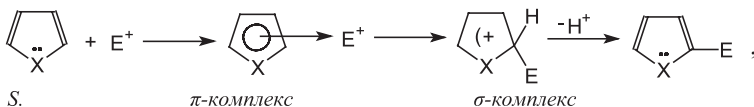
Вследствие электроотрицательности гетероатома в молекулах пиррола, фурана и тиюфена, в отличие от бензола, электронная плотность распределена неравномерно, в частности, на атомах углерода в α -положении плотность выше, чем в β -положении, что определяет направленность протекания реакций электрофильного замещения.

• **Взаимодействие с минеральными кислотами.** В присутствии сильных минеральных кислот пиррол и фуран осмоляются, образуя полимерные продукты темного цвета. Это свойство получило название ацидофобность.



Введение в фурановое и пиррольное ядро электроноакцепторных заместителей ($-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$) приводит к снижению ацидофобности этих соединений. Тиюфен не проявляет ацидофобность, так как имеет устойчивую ароматическую структуру, которая не разрушается при действии сильных минеральных кислот.

• **Реакции электрофильного замещения.** Являясь π -избыточными ароматическими системами, пиррол, фуран и тиюфен легко вступают в характерные для ароматических соединений реакции электрофильного замещения. Эти реакции протекают значительно легче, чем у бензола. в первую очередь замещается атом водорода при α -углеродном атоме и только в случае, если это положение занято, замещение протекает в β -положении. Такая направленность замещения обусловлена тем, что при участии α -углеродных атомов образуется более устойчивый σ -комплекс, благодаря большей возможности для делокализации положительного заряда:

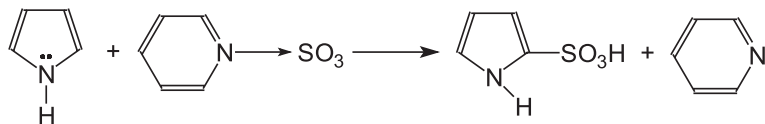


а) Нитрование. Нитрование фурана и пиррола, учитывая их кислотофобность, проводят не самой азотной кислотой, а продуктом взаимодействия азотной кислоты с уксусным ангидридом – ацетилнитратом $\text{CH}_3\text{COONO}_2$. Тиофен неацидофобен, поэтому его можно пронитровать азотной кислотой в мягких условиях, однако чаще в реакции нитрования тиофена также применяют ацетилнитрат. В результате нитрования образуются α -нитросоединения.



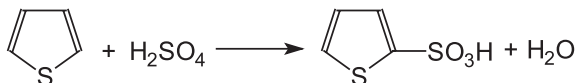
где: $X=N, O, S$

в) Сульфирование. Для сульфирования фурана и пиррола (*ацидофобные гетероциклы*) в качестве электрофильного реагента вместо серной кислоты применяют комплекс пиридина с оксидом серы (VI) – *пиридин-сульфотриоксид* $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{SO}_3$.

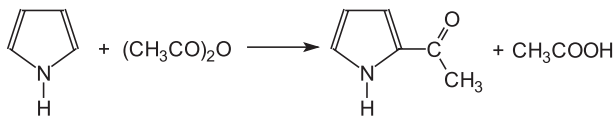


Пирол- α -сульфокислота

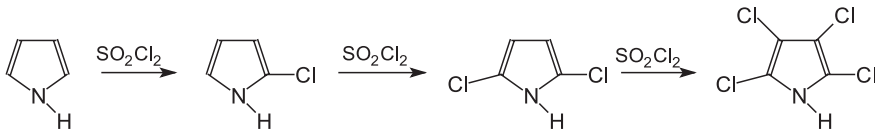
Тиофен легко сульфируется серной кислотой. Реакция протекает на холоде, почти с количественным выходом. В данной реакции тиофен значительно более реакционноспособен, чем бензол, который с серной кислотой в указанных условиях не реагирует. Данную реакцию используют при очистке технического бензола от примеси тиофена.



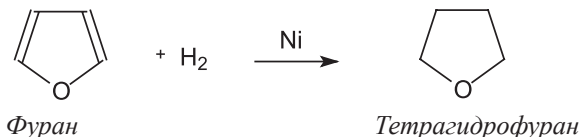
с) Ацилирование. Для ацилирования фурана и пиррола в качестве электрофильных реагентов используют ангидриды кислот в присутствии кислот Льюиса – S_nCl_4 или ZnCl_2 . Тиофен ацилируется не только ангидридами, но и хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии хлорида алюминия. Замещение осуществляется по α -положению.

*α-Ацетилпиррол*

д) Галогенирование. Пиррол реагирует с галогенами легко образуя тетрагалоген-пирролы. При действии на пиррол сульфурилхлорида SO_2Cl_2 происходит постепенное замещение:

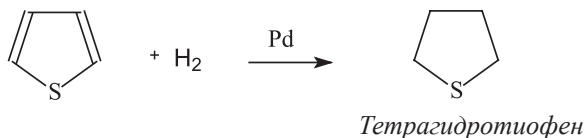


е) Реакции восстановления. Фуран присоединяет водород при высокой температуре и давлении в присутствии катализатора с образованием насыщенного гетероцикла – тетрагидрофурана:

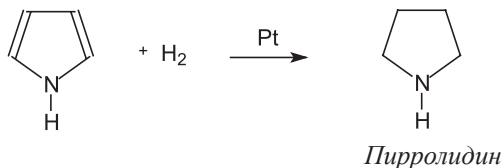


По химическому строению тетрагидрофуран представляет собой циклический простой эфир. Это мало реакционноспособное соединение широко используется в органическом синтезе как растворитель.

Присоединение водорода к тиофену в присутствии палладиевого катализатора происходит значительно легче, чем к фурану:

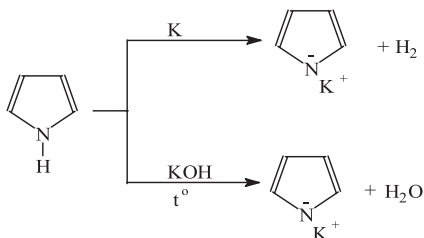


Пиррол, в отличие от фурана и тиофена, гидрируется легче. Полное восстановление пиррольного цикла происходит при гидрировании над платиновым катализатором и приводит к образованию тетрагидропиррола (пирролидина):

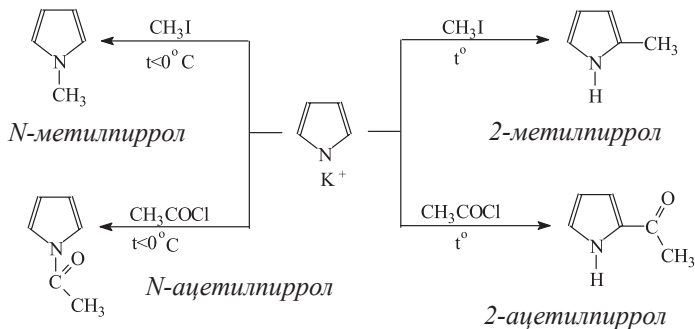


Пирролидин является типичным представителем вторичных циклических аминов и относится к насыщенным соединениям. Пирролидиновый цикл входит в состав многих природных соединений (алкалоиды *никотин*, *кокаин*, *атропин* и другие).

г) Специфические свойства пиррола. Являясь слабой кислотой, пиррол взаимодействует с металлическим калием или гидроксидом калия и образует соли:



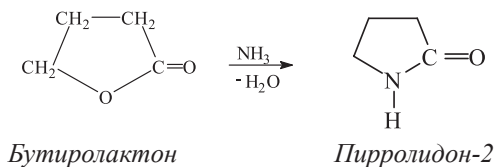
Соли пиррола являются реакционноспособными соединениями и широко применяются в органическом синтезе для введения в молекулу пиррола алкильных и ацильных заместителей. Направление реакций алкилирования и ацилирования зависит от температуры:



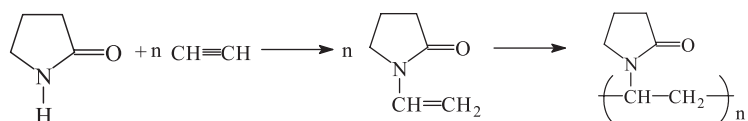
27.3.3. Важнейшие производные пиррола, фурана и тиафена

• Производные пиррола

Пирролидон-2 является лактамом γ -аминомасляной кислоты. Образуется в результате взаимодействия бутиролактона с аммиаком:



При конденсации пирролидона-2 с ацетиленом образуется N-винилпирролидон, который при полимеризации образует поливинилпирролидон (ПВП).



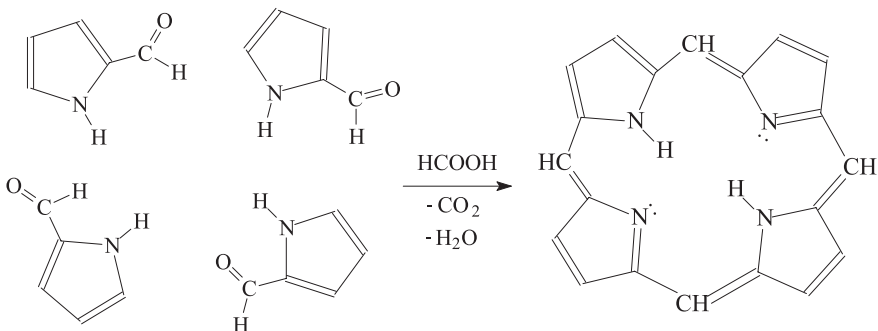
Пирролидон-2

N-винилпирролидон-2

Поливинилпирролидон

Низкомолекулярный ПВП образует водные растворы, которые применяются для приготовления кровезаменители «Гемодеза». Среднемолекулярный ПВП используют в фармацевтической промышленности для получения биорастворимых полимеров, которые обеспечивают продолжительное действие лекарственных веществ (продолжающий эффект).

Порфин – кристаллическое вещество темно-красного цвета. По химической структуре представляет собой тетрапиррольную макроциклическую сопряженную систему, в природе не встречается, получается нагреванием α -пиррольальдегида с муравьиной кислотой:

 α -Пиррольальдегид

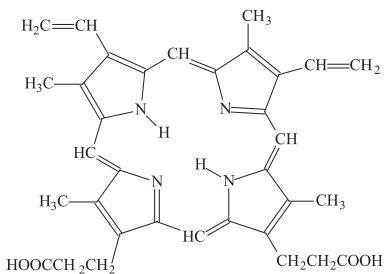
Порфин

Порфин является ароматическим соединением. Он имеет плоское строение молекулы, содержит замкнутую сопряженную систему с числом π -электронов – 26 (11 π -связей и 2 пары неподеленных электронов при атомах азота), что отвечает правилу Хюккеля ($4n + 2$, $n = 6$).

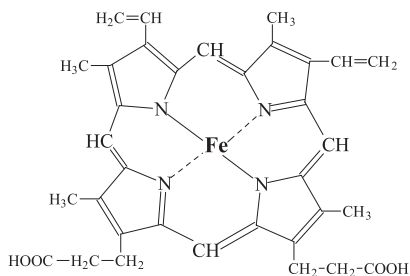
В природе встречаются ацильные производные порфина, которые получили общее название «порфирины». В виде комплексов с металлами порфирины входят в состав таких важных природных соединений, как гемоглобин и хлорофилл.

Гемоглобин – это красящее вещество крови, содержащееся в эритроцитах. Он представляет собой сложный белок, состоящий из белка гло-

бина и небелковой части – гема. По химической структуре гем является комплексом порфина с Fe (II).



Порфирин

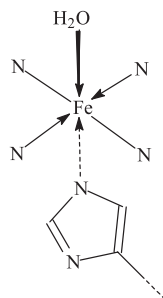
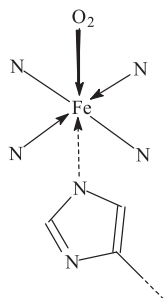


Гем

В 1929 году Ганс Эйген Фишер установил строение гемина и осуществил его синтез.

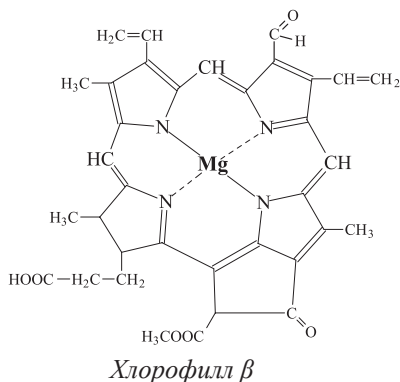
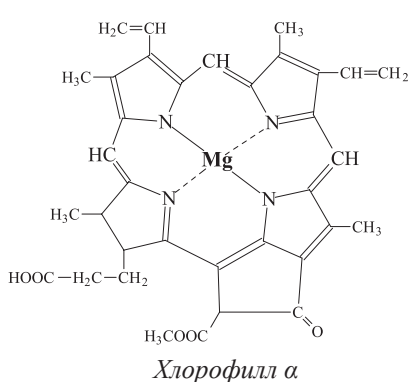
Гем, координационно связанный с глобином (за счет координационной связи между Fe^{2+} и имидазольным фрагментом гистидина белковой молекулы), образует гемоглобин.

Гемоглобин в организме выполняет роль переносчика кислорода из легких в ткани. Молекула кислорода обратимо реагирует с гемоглобином с образованием оксигемоглобина.



Некоторые вещества, в частности оксид углерода (II) и соли циановодородной кислоты, образуют с гемоглобином более стабильные комплексы, чем кислород, и тем самым блокируют действие гемоглобина. Такие соединения относятся к дыхательным ядам.

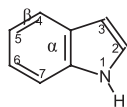
Частично гидрированный порфиновый цикл, координационно связанный с магнием, входит в состав зеленого пигмента растений – хлорофилла. Из растений выделены хлорофилл α и хлорофилл β .



Витамин B_{12} (цианокобаламин). В основе структуры витамина B_{12} лежит макроцикл, состоящий из четырех частично гидрированных пиррольных ядер, в котором атомы азота образуют координационный комплекс с атомом кобальта и цианид-ионом. Вследствие наличия цианогруппы, связанной с кобальтом, витамин B_{12} называют также *цианокобаламином*.

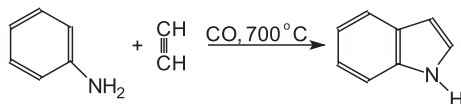
В настоящее время витамин B_{12} получают в промышленном масштабе микробиологически. Он применяется в медицинской практике для лечения анемий, заболеваний нервной системы и печени.

Индол. Молекула индола представляет ароматическую конденсированную систему, состоящую из пиррольного и бензольного колец. Нумерацию атомов в индоле начинают с гетероатома азота, атомы углерода в пиррольном цикле обозначают также буквами α и β .



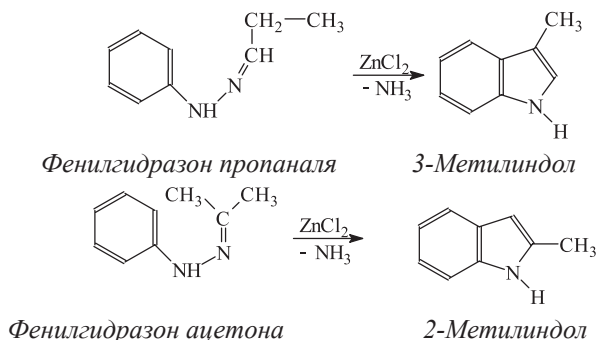
Индол содержится в небольших количествах в каменноугольной смоле. Синтетическими методами получения индола являются:

а) Конденсация анилина с ацетиленом:

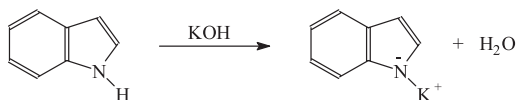


в) Синтез производных индола по Э. Фишеру (1886 г.)

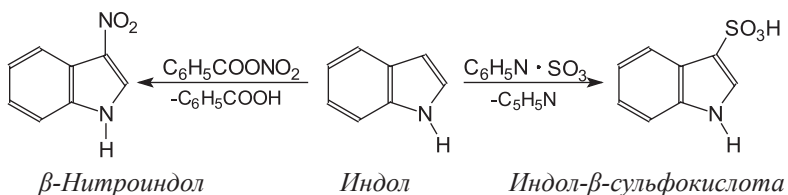
Реакция состоит в нагревании фенилгидразонов альфатических альдегидов или кетонов (за исключением формальдегида и ацетальдегида) с хлористым цинком до 180-200°C:



Индол является ароматическим соединением. По химическим свойствам напоминает пиррол. В реакциях с сильными основаниями проявляет себя как слабая NH-кислота.

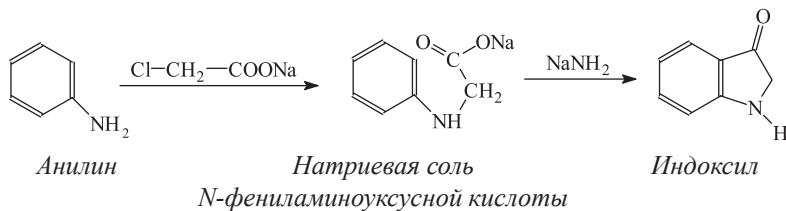


В реакциях электрофильного замещения в молекуле индола более реакционноспособным является гетероциклическое кольцо, но в отличие от пиррола заместитель направляется в β-положение. Это можно объяснить тем, что образование σ-комплекса по β-положению является для индола более выгодным процессом (в сравнении с α-положением), поскольку в этом случае положительный заряд может быть делокализован без нарушения ароматической системы бензольного ядра. Так, при нитровании индола бензоилнитратом и сульфировании пиридинсульфотриоксидом образуются соответствующие β-замещенные продукты:

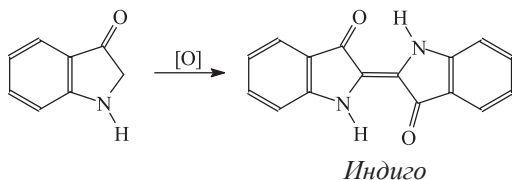


• Важнейшие производные индола

Индоксил – в промышленности получают взаимодействием анилина с натриевой солью хлоруксусной кислоты. Образующаяся в процессе реакции натриевая соль N-фениламиноуксусной кислоты при нагревании (180-200 °C) с амидом натрия превращается в индоксил:

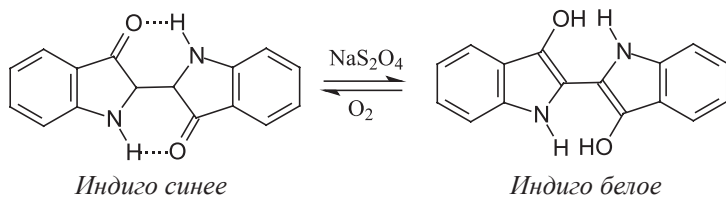


Индоксил легко вступает в реакции, характерные для карбонильных соединений и фенолов. В щелочной среде индоксил легко окисляется кислородом воздуха, образуя синий краситель – *индиго*.



Индиго – один из самых древних органических красителей, отличающийся яркой окраской и высокой светоустойчивостью.

В присутствии восстановителей (глюкоза, натрия дитионат $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) синее индиго легко восстанавливается с образованием бесцветного лейкооснования – белого индиго, которое, в отличие от синего, хорошо растворимо в воде. На воздухе очень легко протекает обратный процесс – белое индиго окисляется до синего.

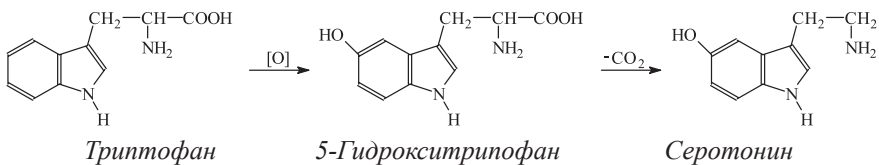


Это свойство индиго используют при крашении тканей. Поскольку синее индиго не растворяется в воде, его вначале восстанавливают $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в белое индиго (растворимую форму) и полученным раствором обрабатывают ткань. Затем на воздухе происходит окисление белого индиго в синее, и ткань при этом окрашивается в синий цвет.

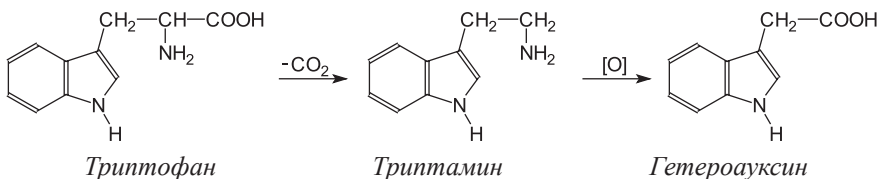
Метод крашения, при котором краситель образуется на ткани из бесцветного соединения, называют *кубовым крашением*, а само индиго относится к *кубовым красителям*.

Триптофан – незаменимая α -аминокислота, входящая в состав белков. В результате окислительного декарбоксилирования триптофана по-

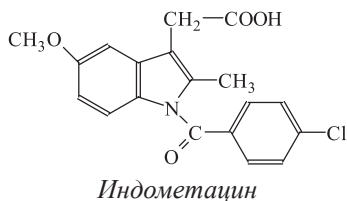
лучается *серотонин* – нейромедиатор, с нарушением обмена серотонина связывают появление симптомов шизофрении.



Продуктом окислительного дезаминирования триптофана является *гетероауксин-β* – индолил уксусная кислота, который оказывает стимулирующее действие на рост растений.

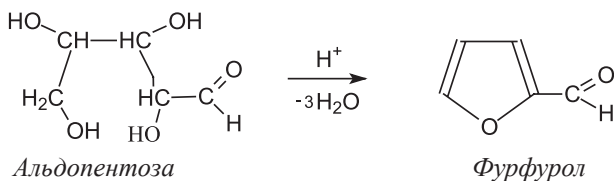


На основе β-индолилуксусной кислоты создан лекарственный препарат индометацин, обладающий сильным противовоспалительным действием:



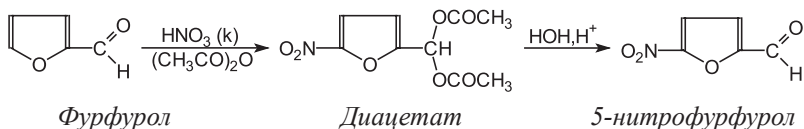
• **Производные фурана.** Важнейшим производным фурана является фурфурол. Бесцветная или слегка желтоватая маслянистая жидкость, имеющая приятный запах свежее испеченного ржаного хлеба. Впервые был выделен из отрубей. Своё название получил от лат. *furfur* – отруби.

В промышленности фурфурол в больших количествах получают кислотным гидролизом полисахаридов пентозанов, содержащихся в сельскохозяйственных отходах (солеме, шелухе подсолнечника, кукурузных кочерыжках, хлопковых коробочках и др.).

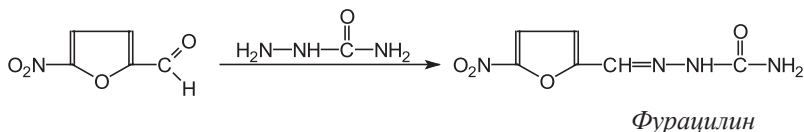


По химическим свойствам фурфурол во многом сходен с ароматическими альдегидами, в частности, с бенальдегидом. Фурфурол вступает во всех химических реакциях по карбонильной группе. Для фурфурола, кроме реакций по альдегидной группе, характерны реакции по фурановому ядру. Фурфурол легко вступает в реакции S_E , при этом наиболее реакционноспособно – положение 5. Вследствие электроноакцепторного влияния альдегидной группы, приводящего к понижению электронной плотности на углеродных атомах фуранового цикла, фурфурол менее ацидофобен, чем фуран.

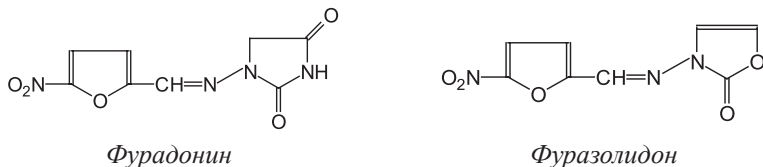
Нитрование фурфурола проводят концентрированной азотной кислотой в среде уксусного ангидрида. В процессе реакции получают ациаль – 5-нитрофурфуролдиацетат, который при гидролизе в присутствии разбавленной серной кислоты образует 5-нитрофурфурол:



5-Нитрофурфурол является исходным веществом для синтеза ряда лекарственных препаратов с антибактериальной активностью. Например, при конденсации 5-нитрофурфурола с семикарбозидом образуется семикарбазон 5-нитрофурфурола, под названием фурацилин.



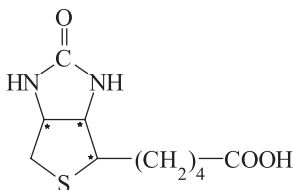
Представителями группы лекарственных препаратов нитрофуранового ряда являются также фурадонин и фуразолидон:



Препараты нитрофуранового ряда обладают высокой антибактериальной активностью. Они находят широкое применение в медицине для лечения гнойных и воспалительных процессов.

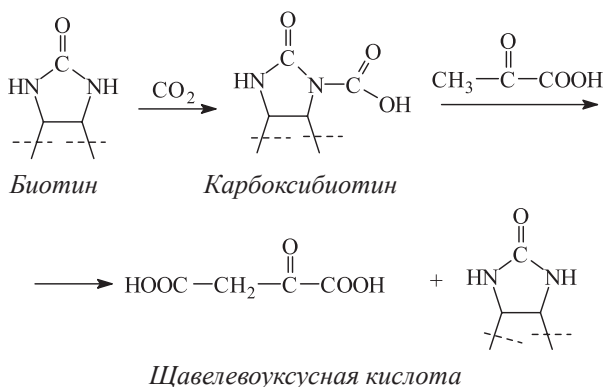
• Производные тиофена

Биотин (Витамин Н). Молекула биотина представляет собой бициклическую систему, в которой тетрагидротиофеновое кольцо, содержа-



шее фрагмент валериановой кислоты, конденсировано с мочевиной.

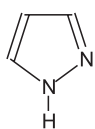
Отсутствие биотина в пище нарушает обмен белков и жиров в организме ведет к кожным заболеваниям. Особенно богаты биотином почки, печень, бобы, картофель. Молекула биотина содержит три хиральных атома углерода, поэтому возможны восемь оптически активных стереоизомеров, однако биологической активностью обладает только природный изомер (+) биотин, который участвует в реакциях переноса карбоксильных групп, например, карбоксилирование пировиноградной кислоты с образованием щавелевоуксусной кислоты:



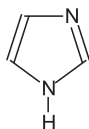
В процессе синтеза оксалоацетата биотин находится в составе пируваткарбоксилазы, что обеспечивает поддержание активности цикла трикарбоновых кислот и глюконеогенеза.

27.4. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

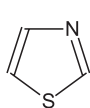
Важнейшими представителями многочисленного класса пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами являются *пиразол*, *имидазол*, *тиазол*, *оксазол* и *изоксазол*.



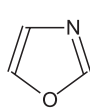
Пиразол



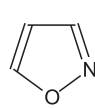
Имидазол



Тиазол



Оксазол

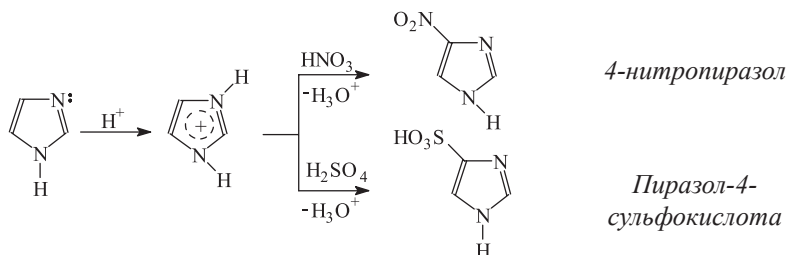


Изоксазол

Поскольку в этих соединениях, по крайней мере, один из двух гетероатомов является азотом, они получили общее название «азолы».

Вначале электрофильный реагент CH_3I атакует атом азота пиридинового типа молекулы пиразола с образованием соли N-метилпиразолия йодида, которая отщепляет HI , образуя конечный продукт реакции. Данная реакция протекает с переносом реакционного центра. Аналогично происходит ацилирование пиразола.

Реакции пиразола с сильными электрофильными реагентами (нитрование, сульфирование, галогенирование) происходят с образованием продуктов замещения по атому углерода в положении 4 (наиболее удаленное от атомов азота положение). Поскольку пиразол не обладает ацидофобными свойствами, нитрование и сульфирование его проводят концентрированными азотной и серной кислотами соответственно. Обе реакции протекают с трудом через стадию образования малоактивного катиона пиразолия:

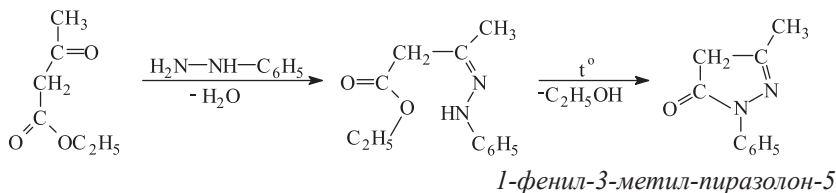


• Важнейшие производные пиразола

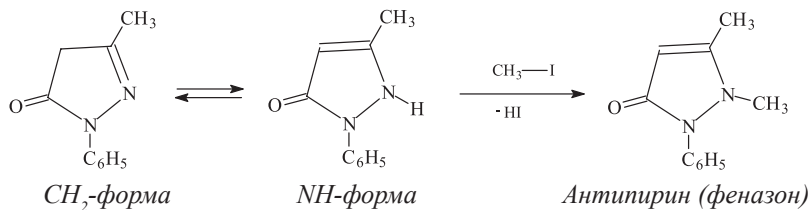
Наиболее известным производным пиразола является пиразолон-5.

Ядро пиразолон-5 входит в структуру ряда синтетических лекарственных препаратов: антипирина, амидопирина и анальгина.

Родоначным веществом этого ряда является 3-метил-1-фенилпиразолон-5, которое было синтезировано из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина (метод Кнорра, 1883 г.):

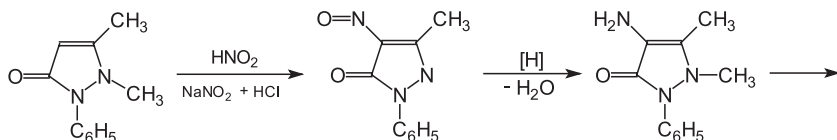


При взаимодействии 1-фенил-3-метилпиразолон-5 с йодистым метилом образуется 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 (антипирин, феназон):

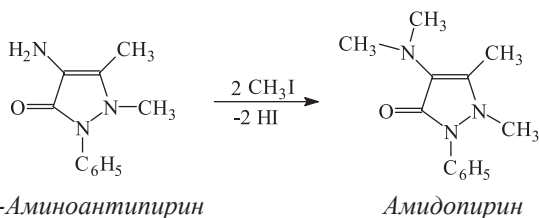


Антипирин (феназон) – бесцветное кристаллическое вещество (t плавления – 114 °С) с горьковатым вкусом, хорошо растворимое в воде. Применяется в медицине как жаропонижающее и болеутоляющее средство.

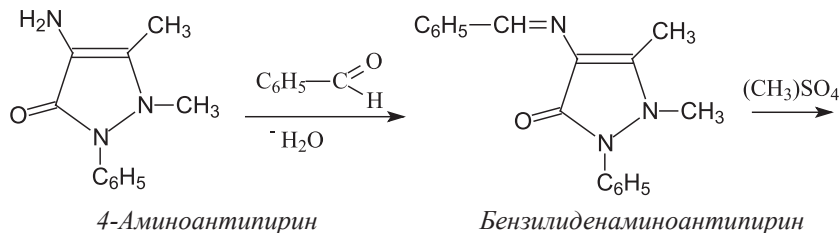
В молекуле антипирина атом водорода при атоме углерода в четвертом положении пиразолинового цикла обладает значительной подвижностью. При действии азотистой кислоты он легко замещается на нитрозогруппу. Последующее восстановление образовавшегося 4-нитрозоантипирина дает 4-аминоантипирин – исходный продукт в синтезе амидопирина и анальгина.

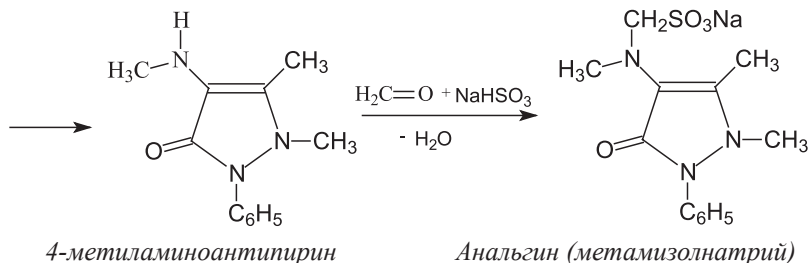


Амидопирин (аминофеназон, 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопирозолон-5) получают метилированием 4-аминоантипирина:



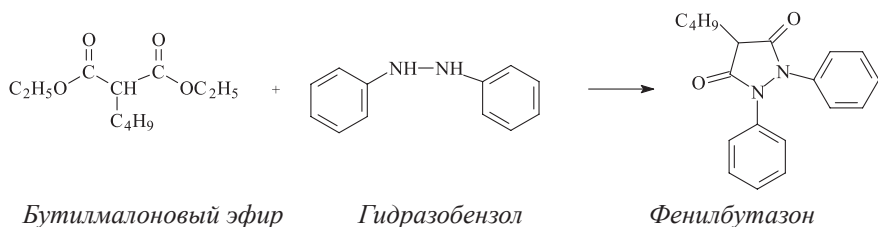
Анальгин (метамизол натрий, 2,3-диметил-1-фенил-4-метиламино-5-пирозолон-5N-метансульфонат натрия) синтезируют по схеме:





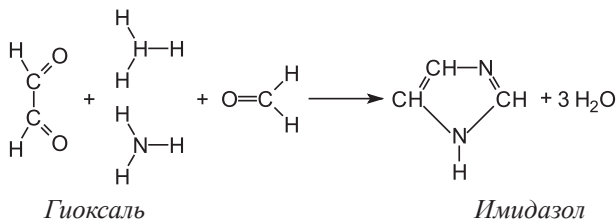
Амидопирин и анальгин (метамизолнатрий) применяют в медицине как жаропонижающие и болеутоляющие средства, причем у амидопирина сильнее выражено жаропонижающее действие, у анальгина – болеутоляющее.

Фенилбутазон (1,2-дифенил-4-бутилпиразолидион-3,5) – лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат из группы бутилпиразолидонов. Оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие. Синтетически получается при конденсации бутилмалонового эфира и гидразобензола:



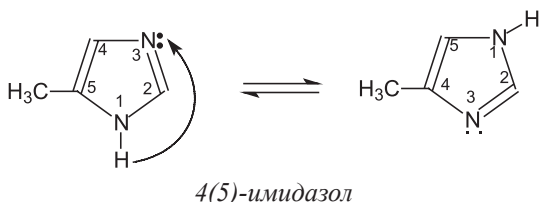
Имидазол (1,3-диазол) является изомером пиразола и представляет собой гетероароматическую систему, в которой атомы азота (пиррольного и пиридинового типа) находятся в положении 1,3.

Имидазол и его производные получают взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений аммиака и альдегидов:

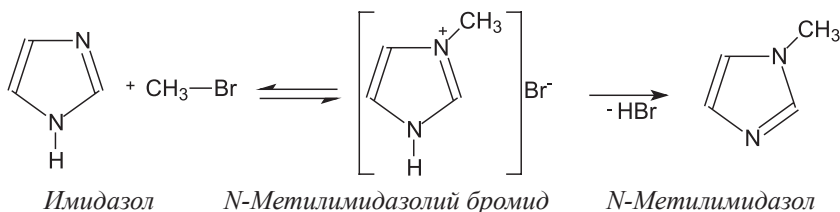


Имидазол как и пиразол является ароматическим соединением, содержащим атом азота пиррольного и пиридинового типа. Следовательно, также проявляет амфотерные свойства, однако имидазол по сравнению с пиразолом является более сильным основанием.

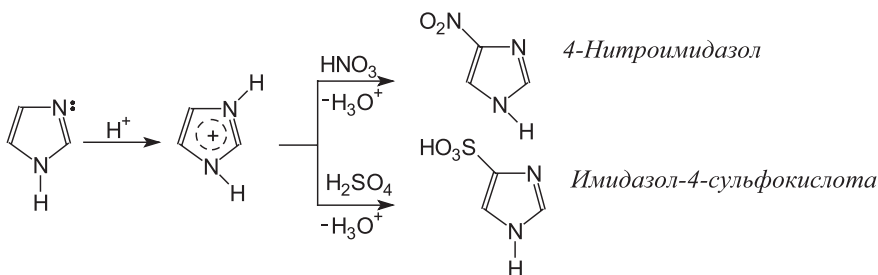
Аналогично пиразолу для имидазола и его гомологов характерна *протропная (азольная) таутомерия*, в результате которой положения 4 и 5-имидазольного цикла являются равноценными:



Подобно пиразолу, имидазол вступает в реакции с электрофильными реагентами. Так, реакции алкилирования и ацилирования имидазола протекают с *переносом реакционного центра*:



Нитрование и сульфирование идет преимущественно по положениям 4 и 5-имидазольного цикла. Эти реакции протекают с большим трудом вследствие образования в кислой среде малоактивного катиона имидазолия.

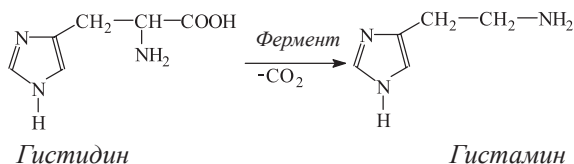


• Важнейшие производные имидазола

Важное значение среди производных имидазола имеют такие природные соединения, как алкалоид пилокарпин, α-аминокислота гистидин и биогенный амин – гистамин.

Хлороводородную соль гистидина применяют в медицине для лечения гепатитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гистидин превращается в гистамин при ферментативном декарбоксилировании.

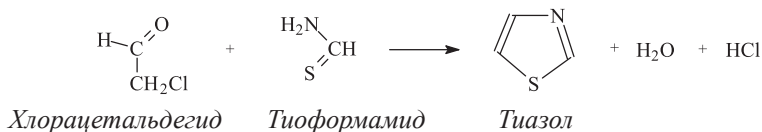


Гистамин является биогенным амином, принимающим участие в регуляции жизненно важных функций организма. Обычно гистамин находится в организме в виде неактивных лабильных комплексов с белками. Свободный гистамин обладает высокой активностью: вызывает спазм гладкой мускулатуры, расширяет капилляры и увеличивает их проницаемость, усиливает секрецию желудочного сока.

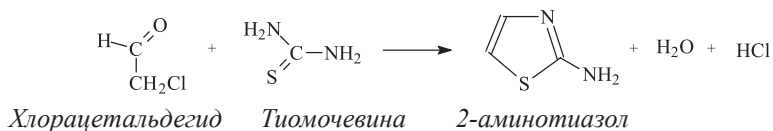
• **Тиазол.** По химическому строению *тиазол* (1,3-тиазол) можно рассматривать как аналог тиофена, в котором группа =СН- в положении 3 замещена на атом азота. Это ароматическое соединение, обладающее основными свойствами.

В природе тиазол в свободном состоянии не найден, но его ядро входит в состав многих природных соединений (витамин В₁, пенициллины и др.).

Тиазол получают из хлорацетальдегида и тиоформамида:

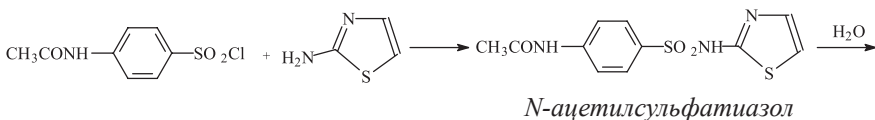


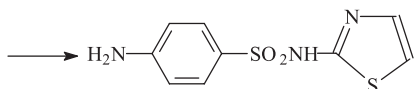
При конденсации хлорацетальдегида с тиомочевинной образуется важное производное тиазола – *2-аминотиазол*:



Ряд производных 2-аминотиазола являются сульфаниламидными препаратами (*сульфатиазол*, *фталазол* и др.), обладающими антибактериальным действием.

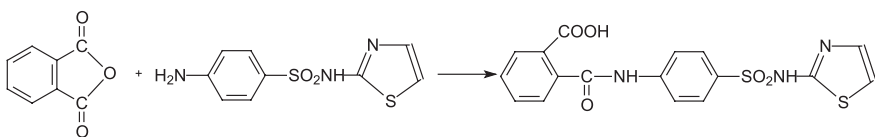
Сульфатиазол получается при конденсации 2-аминотиазола и хлорангидридом N-ацетилсульфаниловой кислоты:





Сульфатиазол

Фталазол можно рассматривать как производное сульфатиазола, у которого один из атомов водорода ароматической аминогруппы замещен остатком фталевой кислоты. Поэтому сырьем для промышленного производства фталазола являются сульфатиазол и фталевый ангидрид.



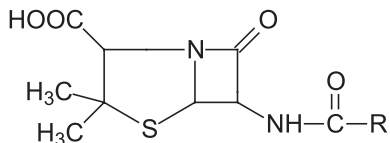
Фталевый ангидрид

Сульфатиазол

Фталазол

Гидрированная форма тиазола – *тиазолидин* входит в состав пенициллинов. Основной структуры пенициллинов является конденсированная гетероциклическая система, состоящая из тиазолидинового и β -лактамного колец.

Общая формула пенициллинов:



В медицинской практике нашли широкое применение:

Бензилпенициллин $R = C_6H_5-CH_2-$.

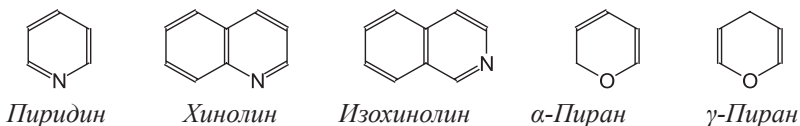
Феноксиметилпенициллин – $R = C_6H_5-O-CH_2-$.

Ампициллин $R = C_6H_5-CH(NH_2)-$.

Препараты группы пенициллина являются ценными антимикробными средствами.

28. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

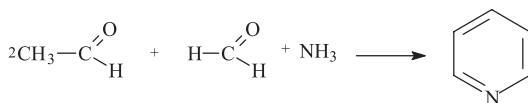
Важнейшими представителями этой группы соединений являются: пиридин, хинолин, α - и γ -пираны.



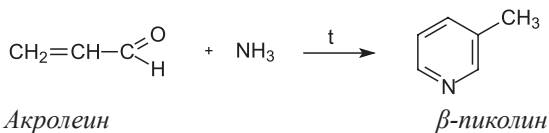
28.1. Группа пиридина

Пиридин и его монометильные производные α -, β - и γ -пиколины содержатся в небольших количествах в каменноугольной смоле (продукт сухой перегонки каменного угля), из которой их выделяют в индивидуальном виде. Известно несколько синтетических методов получения пиридина и его гомологов, наиболее важные из них основаны на реакции конденсации альдегидов с аммиаком.

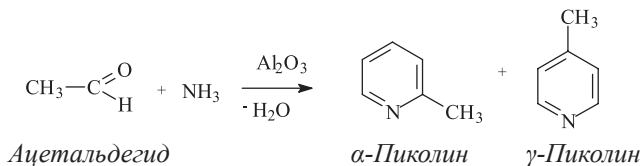
Путем конденсации ацетальдегида и формальдегида с аммиаком получается незамещенный пиридин:



Метилпроизводные пиридина образуются при использовании других альдегидов. Так, при нагревании акролеина с аммиаком преимущественно образуется β -пиколин:



При нагревании уксусного альдегида и аммиака в присутствии катализатора Al_2O_3 образуется смесь, состоящая главным образом из 2- и 4-метилпиридинов:



28.1.1. Физические и химические свойства

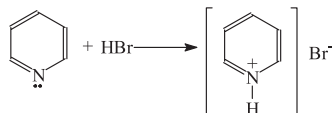
Пиридин – бесцветная жидкость с характерным неприятным запахом (t кипения – $115\text{ }^{\circ}\text{C}$), смешивающаяся с водой, этанолом и большинством органических растворителей.

Пиридин является ароматической системой с π -недостаточностью. Характерные для пиридина реакции можно условно разделить на три группы:

- реакции, протекающие с участием гетероатома;
- реакции замещения в пиридиновом цикле;
- реакции окисления и восстановления.

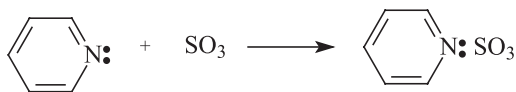
• Реакции с участием гетероатома

а) Взаимодействие с кислотами. Неподделенная пара электронов атома азота пиридина не участвует в образовании ароматического секстета и обуславливает основные свойства пиридина. При взаимодействии с сильными минеральными и органическими кислотами (хлороводородная, бромоводородная, серная, пикриновая и др.) пиридин образует хорошо кристаллизующиеся пиридиновые соли:



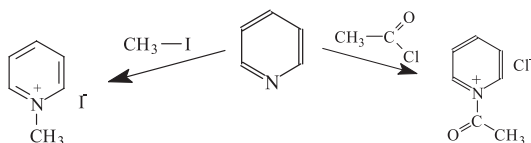
Пиридиный бромид

в) Взаимодействие с оксидом серы (VI). С участием неподделенной пары электронов атома азота пиридин образует с оксидом серы (VI) донорноакцепторный комплекс – пиридинсульфотриоксид, который используется при сульфировании ацидофобных гетероциклов (пиррола).



Пиридинсульфотриоксид

с) Взаимодействие с алкил- и ацилгалогенидами. В этих реакциях пиридин проявляет нуклеофильные свойства и образует соли N-алкил- и N-ацилпиридиния.



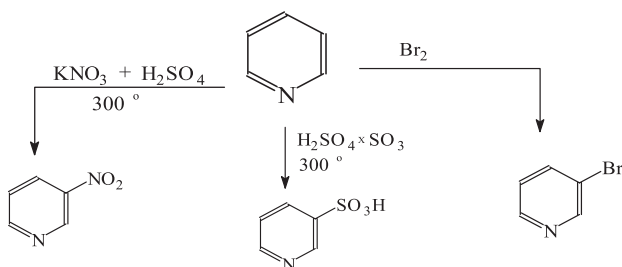
N-Метилпиридиный йодид

N-Ацетилпиридиный хлорид

Соли N-ацилпиридиния характеризуются высокой реакционной способностью ацильного фрагмента по отношению к нуклеофилам и поэтому являются эффективными ацилирующими реагентами.

• Реакции замещения в пиридиновом цикле

а) Реакции электрофильного замещения. Электрофильное замещение атомов водорода в пиридиновом кольце идет с большим трудом. Нитрование, сульфирование и галогенирование пиридина происходят только в жестких условиях. Электрофильный заместитель направляется в β -положение цикла:



3-нитропиридин

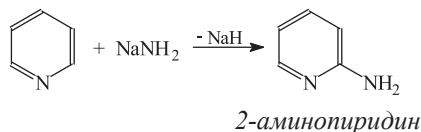
3-пиридинсульфокислота

3-бромпиридин

Реакции алкилирования и ацилирования для пиридина не характерны. Низкая реакционная способность пиридинового цикла в реакциях электрофильного замещения и ориентация замещения в β -положение обусловлена электроноакцепторным действием атома азота.

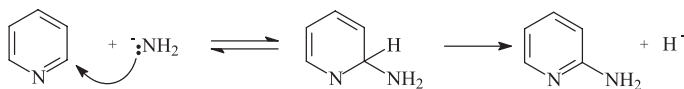
в) Реакции нуклеофильного замещения

В результате понижения электронной плотности пиридин, в отличие от бензола, легко взаимодействует с нуклеофильными реагентами, образуя продукты замещения в α -положении, например, аминирование по Чичибаину:



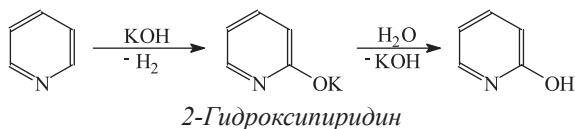
2-аминопиридин

Механизм реакции Чичибаина включает нуклеофильную атаку амид-аниона с последующим удалением гидрид-иона:



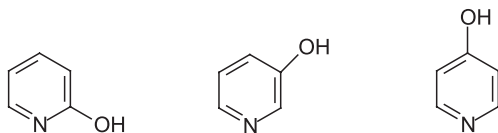
Реакция аминирования находит широкое применение, поскольку из аминопиридинов могут быть получены разнообразные производные пиридина.

Аналогично аминированию протекает гидроксирование пиридинового цикла. При пропускании паров пиридина над сухим гидроксидом калия при $t = 300\text{--}320\text{ }^\circ\text{C}$ образуется 2-гидроксипиридин:



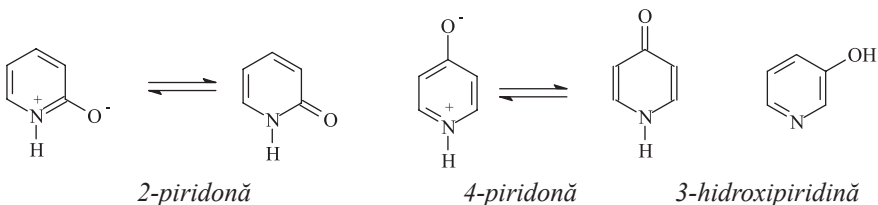
28.1.2. Функциональные производные пиридина

• **Гидроксипирурины.** В зависимости от положения гидроксигруппы в пиридиновом цикле различают α -гидроксипиридин (2-гидроксипиридин, 2-пиридинол), β -гидроксипиридин (3-гидроксипиридин, 3-пиридинол), γ -гидроксипиридин (4-гидроксипиридин, 4-пиридинол).

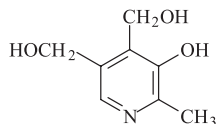


α -гидроксипиридин β -гидроксипиридин γ -гидроксипиридин

α - и γ -Гидроксипиридины существуют в двух таутомерных формах – гидрокси- и оксоформе. В водном растворе эти соединения находятся преимущественно в оксо- или так называемой пиридоновой форме:

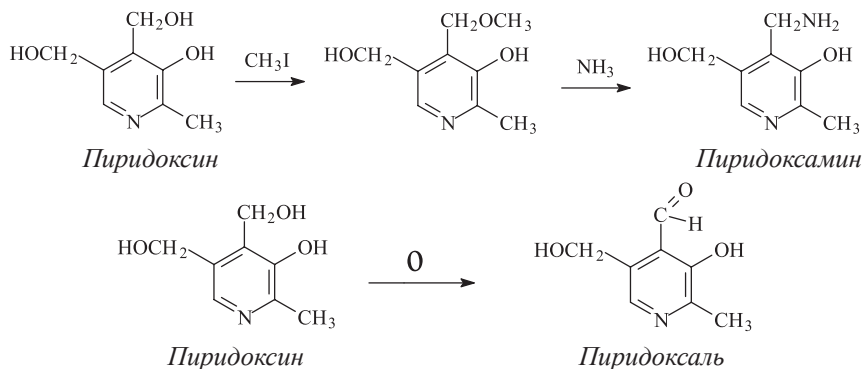


Важным производным β -гидроксипиридина является **пиридоксин (витамин В₆)**:

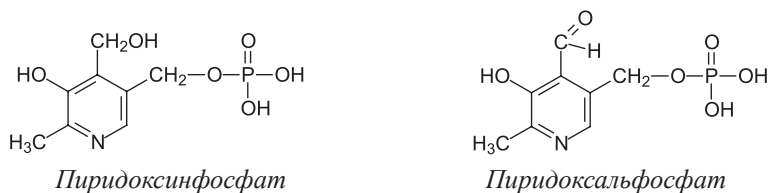


2-метил-3-гидрокси-4,5-ди(дигидроксиметил)пиридин

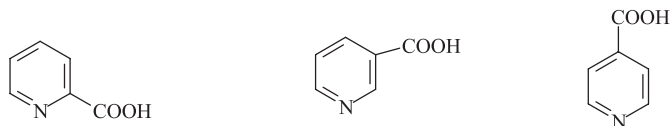
Пиридоксин превращается в пиридоксамин путем последовательных реакций с йодистым метилом и аммиаком. При окислении превращается в пиридоксаль:



В виде фосфатов пиридоксамин и пиридоксаль играют роль ферментов (котрансаминазы, кодекарбоксилазы) в организме, играя первостепенную роль во многих биохимических превращениях аминокислот, таких как декарбоксилирование и транамирирование.



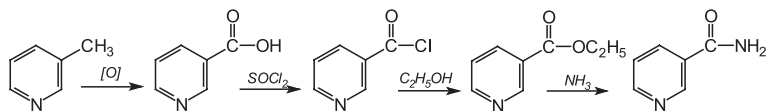
• **Пиридинкарбоновые кислоты.** В зависимости от положения карбоксильной группы в пиридиновом цикле различают α -, β - и γ -пиридинкарбоновые кислоты. α -Пиридинкарбоновую кислоту (2-пиридинкарбоновую кислоту) чаще называют *николиновой кислотой*, β -пиридинкарбоновую (3-пиридинкарбоновую) – *никотиновой*, γ -пиридинкарбоновую (4-пиридинкарбоновую) – *изоникотиновой*.



Пиридинкарбоновые кислоты находят широкое применение в синтезе лекарственных средств. Так, никотиновая кислота и ее амид (*никотинамид*) известны в медицинской практике как две формы витамина PP (кислота является провитамином, а амид – витамином PP). При недостатке витамина PP в организме развивается заболевание кожи – пеллагра. Суточная потребность человека в никотиновой кислоте составляет 20-30

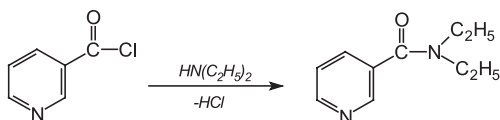
мг и удовлетворяется в основном за счет пищевых продуктов – молока, рыбы, овощей, фруктов, и др.

Амид никотиновой кислоты синтезируют из никотиновой кислоты исходя из β -пиколина:

 β -Пиколин

Никотинамид

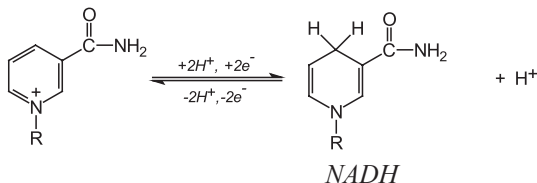
N,N-Диэтиламид никотиновой кислоты в виде 25%-ного водного раствора под названием *кордиамин* применяют в качестве средства, стимулирующего центральную нервную систему, возбуждающего дыхательный и сосудодвигательный центры головного мозга:



Никотинилхлорид

N,N-Диэтилникотинамид

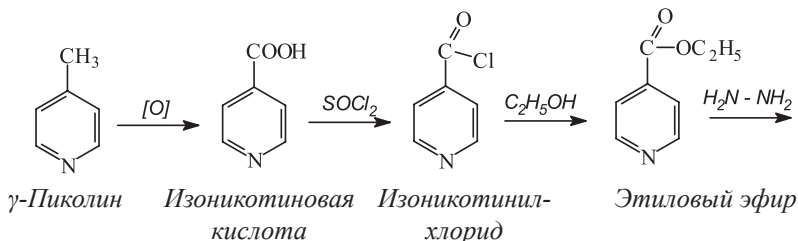
Никотинамидный фрагмент входит в состав ферментативных систем, участвующих в окислительно-восстановительных процессах в организме. Химической реакцией с участием никотинамидного фрагмента, составляющей основу действия кофермента NAD^+ , является присоединение гидрид-иона:

 NAD^+

NADH

На основе производных изоникотиновой кислоты созданы лекарственные препараты (*изониазид*, *фтивазид*), которые применяют при лечении туберкулеза.

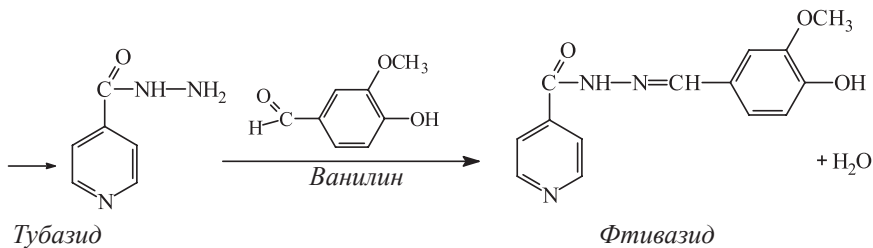
Схема синтеза изониазида и фтивазида:

 γ -Пиколин

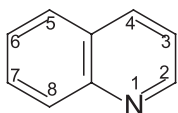
Изоникотиновая кислота

Изоникотинилхлорид

Этиловый эфир



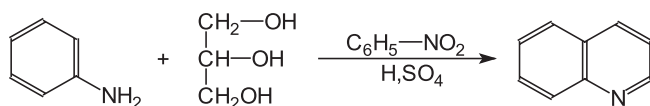
28.1.3. Производные пиридина с конденсированными циклами



• **Хинолин** (бензопиридин) представляет собой ароматическую конденсированную систему, состоящую из пиридинового и бензольного колец. Нумерацию атомов в молекуле хинолина начинают с гетероатома, атомы углерода в пиридиновом цикле обозначают буквами α , β и γ .

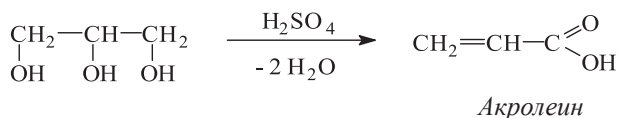
Хинолин впервые был выделен из продуктов перегонки каменноугольной смолы.

Из способов синтеза хинолина наиболее важным является синтез Краупа. Реакция основана на взаимодействии анилина с глицерином и концентрированной серной кислотой в присутствии окислителя, нитробензола:

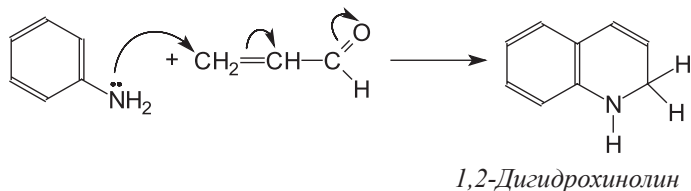


Механизм реакции включает три стадии:

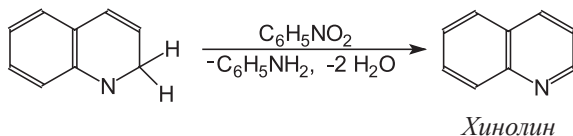
а) Дегидратация глицерина с образованием акролеина.



в) Конденсация акролеина с анилином:



с) Окисление 1,2-дигидрохинолина нитробензолом



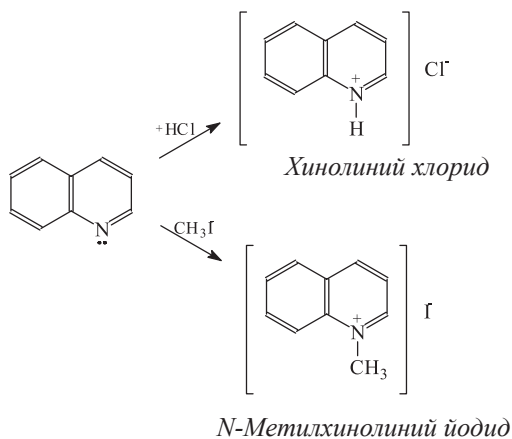
В процессе окисления нитробензол количественно восстанавливается до анилина, который снова вступает в реакцию по описанному механизму.

При использовании в синтезе Скраупа замещенных анилина со свободным ортоположением образуются производные хинолина с заместителями в бензольном ядре.

Хинолин по свойствам подобен пиридину и участвует в различных типах реакций:

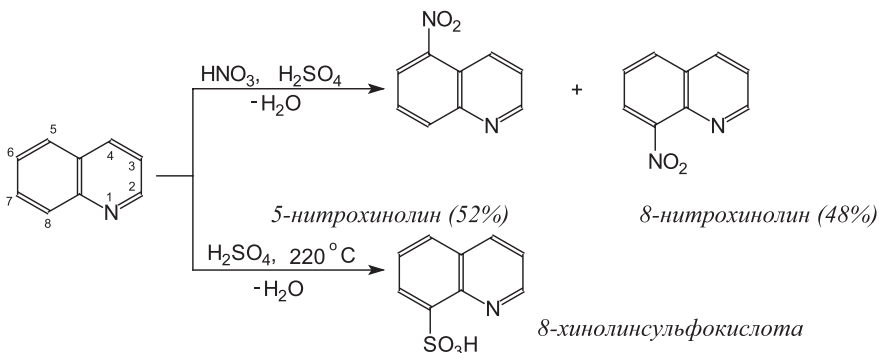
- **Реакции с участием гетероатома** (проявление основных и нуклеофильных свойств).

С участием гетероатома хинолин, аналогично пиридину, образует соли с сильными кислотами, алкил- и ацилгалогенидами:

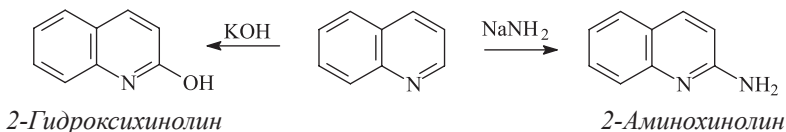


- **Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения.** Электронная плотность в молекуле хинолина в сравнении с бензоаналогом нафталином понижена и неравномерно распределена из-за электроноакцепторного влияния гетероатома: в пиридиновом кольце она ниже, чем в бензольном. Поэтому при действии электрофильными реагентами замещение, как правило, идет по бензольному кольцу, а нуклеофильными – по пиридиновому.

Реакции электрофильного замещения в молекуле хинолина, как правило, протекают по бензольному кольцу, преимущественно в положениях 5 и 8. Так, при нитровании образуется смесь 5- и 8-нитрохинолинов, сульфирование серной кислотой при 220°C приводит к образованию 8-хинолинсульфокислоты:

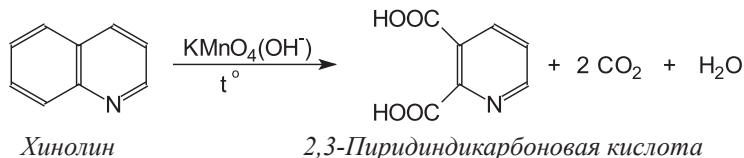


В **реакции нуклеофильного замещения** хинолин вступает легче, чем пиридин. При этом, как и в кольце пиридина, нуклеофильной атаке подвергается преимущественно положение 2. Так, при действии на хинолин амидом натрия в среде жидкого аммиака образуется 2-амино-хинолин, гидроксидом калия при 280-300 °C – 2-гидроксихинолин:

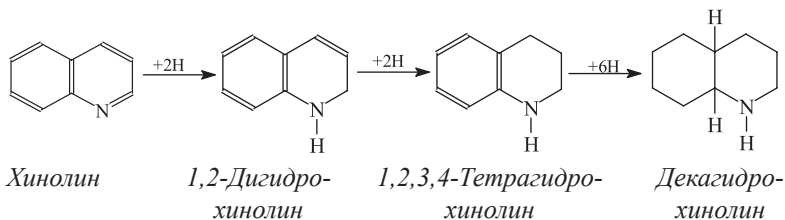


• Реакции окисления и восстановления

Окисление хинолина и его гомологов с заместителями в бензольном кольце проводится перманганатом калия в щелочной среде и приводит к образованию 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты:



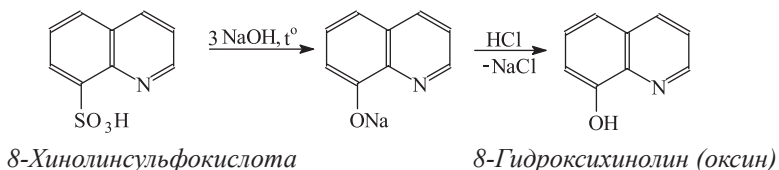
Восстановление хинолина протекает в первую очередь в пиридиновом ядре, а при каталитическом гидрировании в жестких условиях восстанавливается и бензольное кольцо:



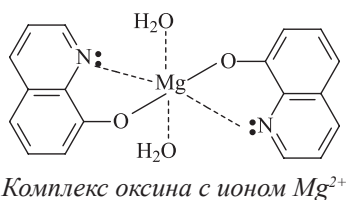
• **Важнейшие производные хинолина**

Ядро хинолина входит в состав некоторых алкалоидов и лекарственных средств.

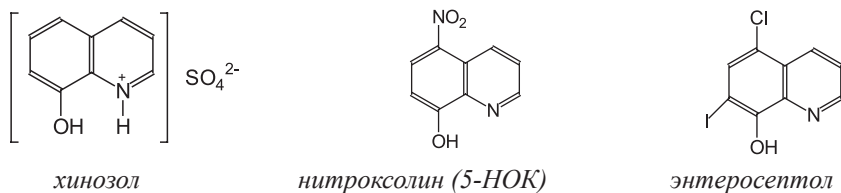
8-Гидроксихинолин (оксин) получают нагреванием *o*-аминофенола с глицерином и серной кислотой в присутствии *o*-нитрофенола (синтез Скраупа) или сплавлением 8-хинолин-сульфокислоты со щелочами:



С ионами многих металлов оксин образует хелатные комплексы, поэтому используется в качестве аналитического реагента.



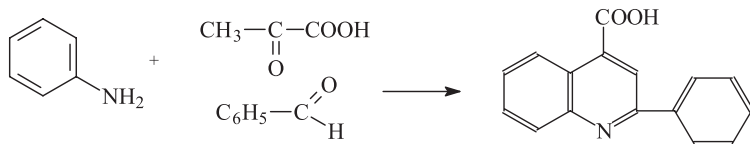
Ряд производных 8-гидроксихинолина применяются в медицинской практике в качестве противомикробных средств. К ним относятся хинозол, нитроксолин (5-НОК) и энтеросептол:



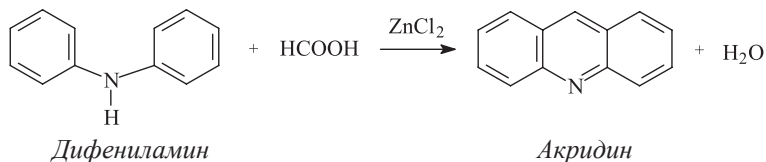
Полагают, что их бактерицидное действие основано на связывании ионов Co^{2+} , необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

Атофан (2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота) – лекарство, ис-

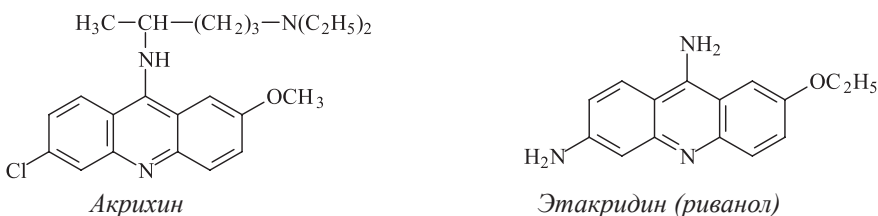
пользуемое при подагре, получают путем конденсации анилина с пириноградной кислотой и бенальдегидом:



Акридин (9-азаантрацен) – это дибензопиридин или бензохинолин, который содержится в антраценовой фракции гудронов, образующихся при сухой перегонке угля. Образуется синтетическим путем при конденсации дифениламина с муравьиной кислотой в присутствии хлорида цинка в качестве дегидратирующего агента.

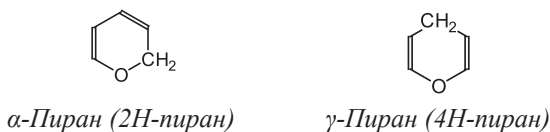


Некоторые производные 9-аминоакридина применяются в качестве лекарственных препаратов (*акрихин*, *этакридин* (*риванол*) и др.). Акрихин проявляет противомаларийное, а этакридин – антисептическое действие.



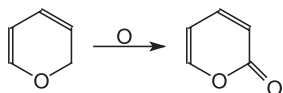
28.2. Группа пирана

Наиболее важными представителями являются ***α*-пиран** (**2H-пиран**) и ***γ*-пиран** (**4H-пиран**), которые представляют собой шестичленные гетероциклы с одним атомом кислорода.

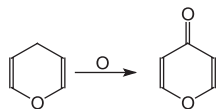


В *α*- и *γ*-пиранах отсутствует замкнутая сопряженная система, из-за чего эти вещества не обладают ароматичностью и характеризуются низкой стабильностью. Они легко окисляются и превращаются в соответ-

ствующие оксипроизводные – α -пирон (2Н-пирон) и γ -пирон (4Н-пирон) которые представляют собой достаточно устойчивые вещества.

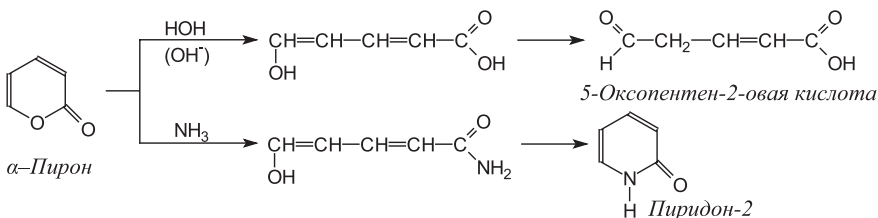


α -Пирон (2Н-пирон)



γ -Пирон (4Н-пирон)

α -Пирон (2Н-пирон) вступает в характерные реакции для ненасыщенных лактонов. Так, в присутствии щелочей α -пирон легко гидролизуется, а под действием аммиака раскрытие цикла сопровождается рециклизацией с образованием пиридон-2:

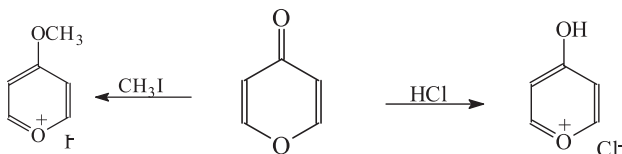


α -Пирон

5-Оксопентен-2-овая кислота

Пиридон-2

γ -Пирон (4Н-пирон) при взаимодействии с минеральными кислотами (HCl, HClO₄) или алкилгалогенидами образует соли пирилия:



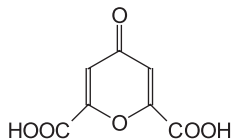
4-Метоксипирилий йодид

γ -Пирон

4-Гидроксипирилий хлорид

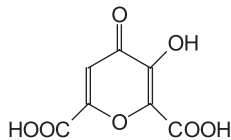
Пирилийевый катион содержит замкнутую π -сопряженную систему из шести электронов и, таким образом, подобно бензолу или пиридину, обладает ароматическим характером.

Некоторые производные γ -пирона являются природными веществами. К ним относятся **хелидоновая и меконовая кислоты**:



Хелидоновая кислота

γ -Пирон-2,6-дикарбоновая кислота



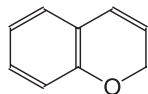
Меконовая кислота

3-Гидрокси- γ -пирон-2,6-дикарбоновая кислота

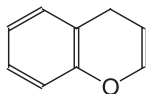
Хелидоновая кислота содержится в траве чистотела, меконовая кислота выделена из мака снотворного.

28.3. Группа бензопирана

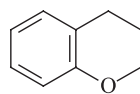
Основными представителями являются *бензо- α -пиран* и *бензо- γ -пиран*, которые как и в случае пиранов являются неустойчивыми соединениями:



бензо- α -пиран
2H-хромен

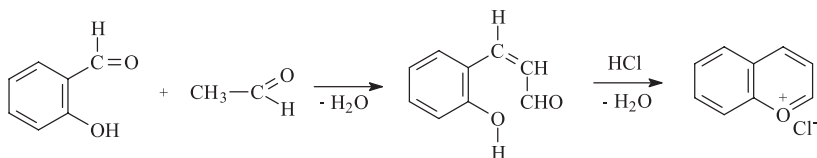


бензо- γ -пиран
4H-хромен



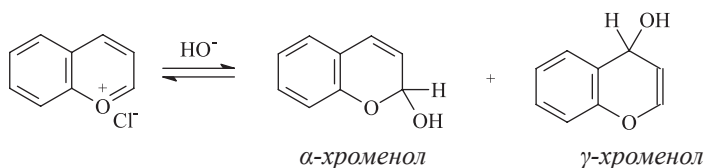
3,4-дегидро- γ -бензопиран
хромон

Бензопирильные соли (стабильные) могут быть получены при конденсации салицилового альдегида с ацетальдегидом в присутствии сильной минеральной кислоты:

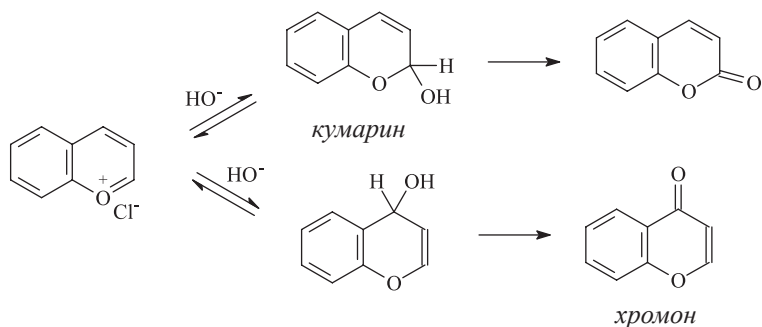


Бензопирилий хлорид

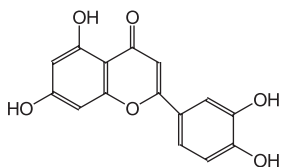
Обработка бензопирильных солей щелочными гидроксидами приводит к образованию псевдобаз, называемых хроменоломи:



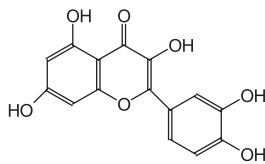
Полученные хроменолы легко окисляются с образованием устойчивых продуктов окисления бензопиранов – *кумарин(бензо- α -пирон)* и *хромон(бензо- γ -пирон)*:



ко распространены гидроксипроизводные флавона – флавонолы. Представителями флавонолов являются *лутеолин* и *кверцетин*.

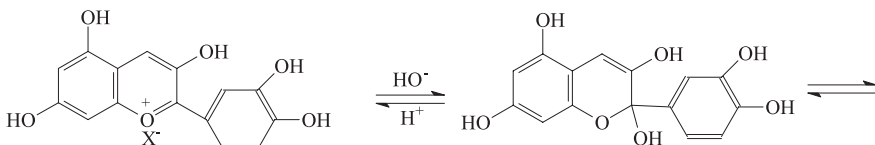


лутеолин



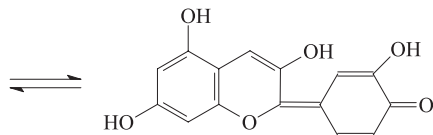
кверцетин

Гидроксипроизводные некоторых бензопирилеиновых солей, называемых антоцианидинами, окрашены в красный цвет. Так, в цветах антоцианидины находятся в форме гликозидов, называемых антоцианами. При нейтрализации солей (красного цвета) они меняют цвет на фиолетовый.



Антоцианидин

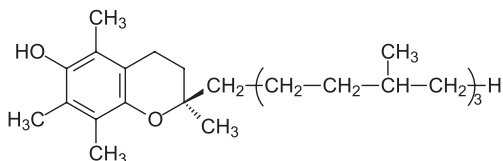
Псевдооснование (хроменол)



Хиноидная структура (фиолетовый)

Разнообразие окраски цветов и плодов обусловлено изменениями структуры антоцианидинов и антоцианов в зависимости от pH и природы заместителей.

Гетероциклическая система хромана составляет основу токоферолов. Наиболее известным из них является α -токоферол.



α -токоферол

Недостаток токоферолов в рационе приводит к бесплодию и ряду других нарушений функций организма. Установлено, что токоферолы играют роль антиоксидантов, ингибируя процесс пероксидного окисления липидов.

29. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

29.1. Диазины

Диазинами называют шестичленные гетероароматические соединения, содержащие в качестве гетероатомов два атома азота пиридинового типа, а также би- и полициклические соединения, включающие диазиновый цикл.

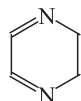
Существуют три изомерных диазина – *пиридазин (1,2-диазин)*, *пириимидин (1,3-диазин)* и *пиразин (1,4-диазин)*:



Пиридазин
1,2-Диазин



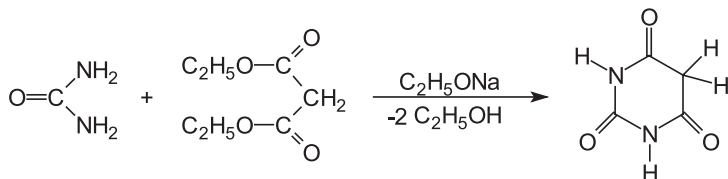
Пириимидин
1,3-Диазин



Пиразин
1,4-Диазин

29.1.1. Группа пириимидина

• *Пириимидин* и его производные получают конденсацией мочевины или тиомочевины с 1,3-дикарбонильными соединениями. Так, при взаимодействии мочевины с малоновым эфиром в присутствии этоксида натрия образуется производное пириимидина – *барбитуровая кислота (2,4,6-триоксопириимидин)*:

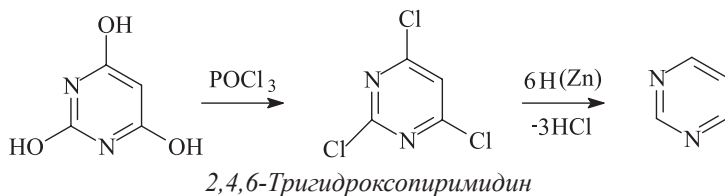


Мочевина

Малоновый эфир

2,4,6- триоксопириимидин

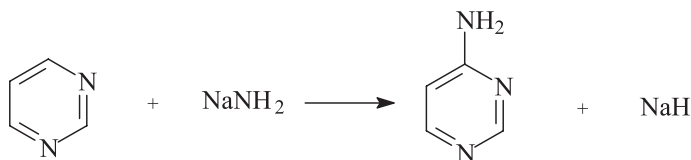
Для получения пириимидина барбитуровую кислоту действием трихлороксида фосфора или пентаоксида превращают в 2,4,6-трихлорпириимидин (в реакцию вступает гидроксиформа), который затем восстанавливают.



Пириимидин – бесцветное кристаллическое вещество, легкорастворимое в воде, этаноле, диэтиловом эфире.

По химическим свойствам пириимидин сходен с пиридином, но, как и другие диазины, характеризуется более низкой реакционной способностью. Несмотря на наличие в молекуле пириимидина двух основных центров, в реакциях с минеральными кислотами он образует соли по одному атому азота. Из-за электроноакцепторного влияния двух атомов азота пириимидин практически не вступает в реакции электрофильного замещения.

В результате понижения электронной плотности пириимидин дает реакции нуклеофильного замещения легче в положении 4. По реакции Чичибабина, при взаимодействии пириимидина с амидом натрия образуется 4-амино-пириимидин:

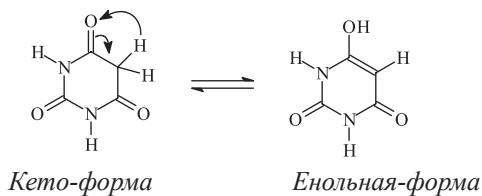


• **Важнейшие производные пириимидина.** Среди производных пириимидина важную биологическую роль выполняют гидрокси- и аминопириимидины. Они входят в состав нуклеиновых кислот, витаминов, антибиотиков, лекарственных препаратов и др.

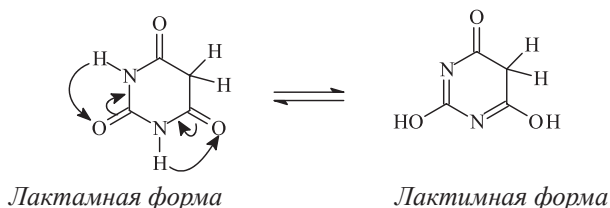
Барбитуровая кислота (2,4,6-тригидроксопириимидин) – бесцветное кристаллическое вещество, малорастворимое в воде и этаноле, хорошо растворимое в диэтиловом эфире.

Барбитуровая кислота является таутомерным соединением, в котором одновременно проявляются два вида таутомерии – *кето-енольная* и *лактам-лактимная*.

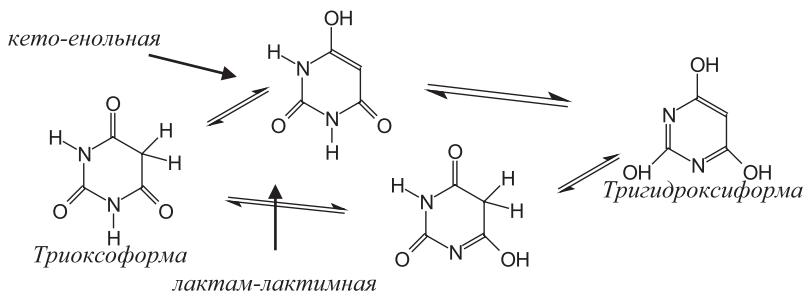
Кето-енольная таутомерия обусловлена миграцией протона H^+ метиленовой группы:



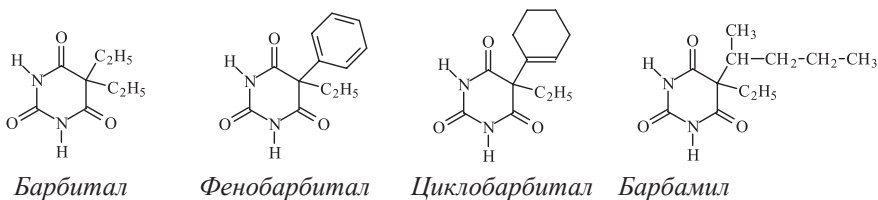
Лактам-лактимная таутомерия обусловлена миграцией протона H^+ – групп NH:



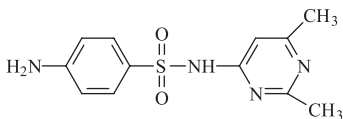
В результате совместного проявления кето-енольной и лактам-лактимной таутомерии барбитуровая кислота существует в двух таутомерных формах – *триоксоформе* и *тригидроксиформе*. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что преобладающим таутомером является триоксоформа.



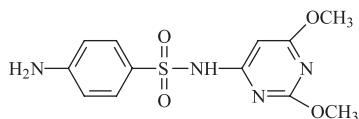
Некоторые 5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты применяют в медицине в качестве лекарственных препаратов, обладающих снотворным и противосудорожным действием. Эти препараты известны под названием барбитураты:



Пиримидиновое кольцо, в том числе с различными заместителями, входит в состав антибактериальных сульфаниламидных препаратов:

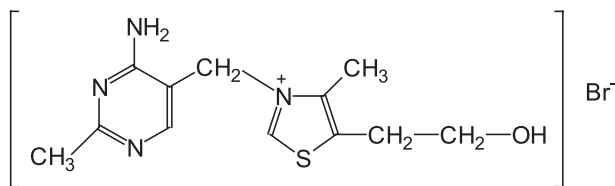


Сульфадимезин

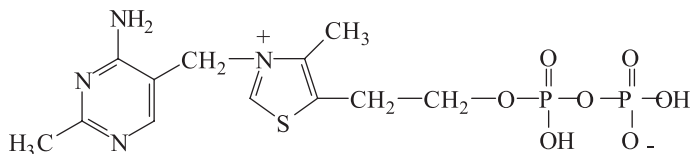


Сульфадиметоксин

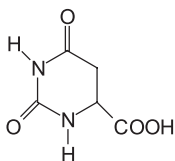
Витамин В₁ (тиамин) содержит в своем составе два гетероцикла – *пиримидин* и *тиазол*, связанных между собой метиленовой группой. Полученный из природных источников (дрожжи, пшеничный хлеб, фасоль, горох, соя и др.) или путем синтеза витамин В₁ представляет собой замещенную аммониевую соль:



При недостатке витамина В₁ в организме развивается заболевание под названием «бери-бери». Физиологически активной формой витамина В₁ в живых организмах является кофермент **кокарбоксилаза (тиаминдифосфат)**, участвующий в процессах углеводного обмена.



Коккарбоксилаза (тиаминдифосфат)



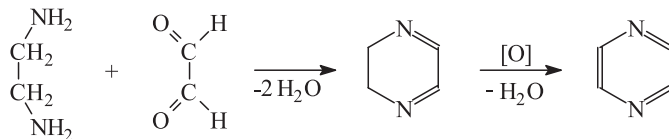
Оротовая кислота (урацил-6-карбоновая кислота)

содержится в животных тканях и растениях, является предшественником в биосинтезе пиримидиновых оснований. Применяется в медицине в виде калиевой соли как стимулятор обменных процессов в организме.

Аллопуринол – лекарственный препарат, используемый в основном при гиперурикемии (повышенном уровне мочевой кислоты в крови) и её осложнениях, таких как подагра. Получается синтетически путем конденсации 5-амино-4-карбэтоксипиразол и формамида:

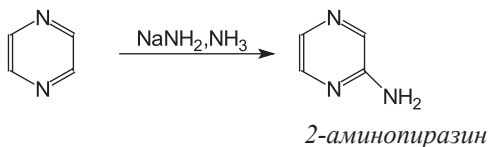
29.1.2. Группа пиразина

• **Пиразин (1,4-диазин)** и его производные получают конденсацией 1,2-диаминов с 1,2-дикарбонильными соединениями, например:

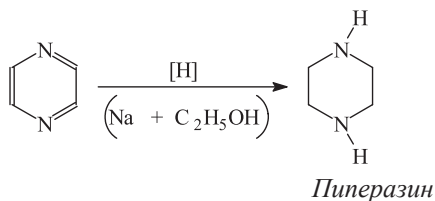


Этилендиамин Глиоксаль 2,3-дигидропиразин Пиразин

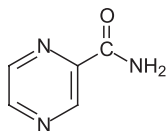
Аналогично пиримидину, пиразин является слабым основанием, и с трудом вступает в реакции электрофильного замещения. Сравнительно легко идут реакции нуклеофильного замещения:



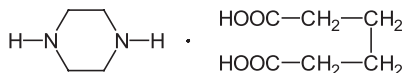
При восстановлении пиразина образуется гексагидропиразин или *пиперазин*:



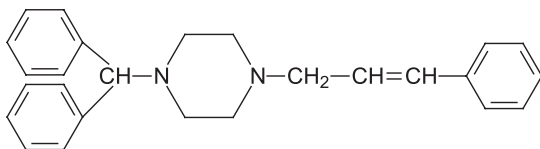
Пиперазин в отличие от пиразина является сильным основанием. Для него характерны свойства вторичных алифатических аминов. Пиразиновый и пиперазиновый циклы входят в структуру ряда лекарственных средств (*пиразинамид*, *пиперазина адипинат*, *циннаризин* и др.).



Пиразинамид
(противотуберкулезное средство)

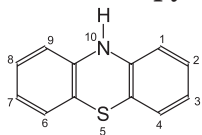


Пиперазин адипинат
(противоглистное средство)



Циннаризин (средство улучшающее мозговое кровообращение)

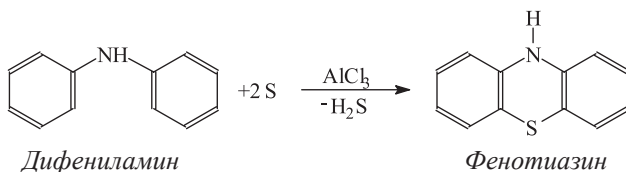
29.1.3. Группа тиазина



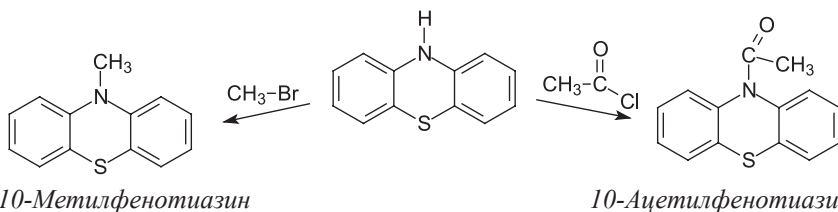
Главным представителем тиазинов является **Фенотиазин (дибензо-1,4-тиазин)**.

Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероцическую систему, состоящую из 4Н-1,4-тиазинового и двух бензольных циклов. Нумерацию атомов проводят как показано на структурной формуле.

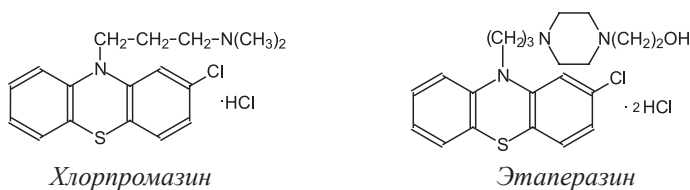
Фенотиазин получают нагреванием дифениламина с серой в присутствии $AlCl_3$.



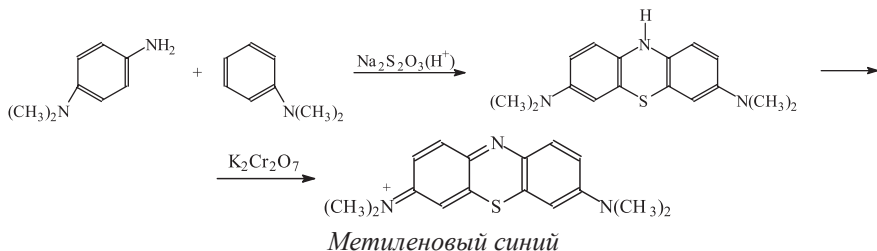
По химическим свойствам фенотиазин напоминает вторичные ариламины и вступает в реакции алкилирования и ацилирования по атому азота.



Ряд производных фенотиазина используется в качестве лекарственных средств, обладающих нейролептическим действием, например, **хлорпромазин** и **этаперазин**:



К производным фенотиазина относится краситель *метиленовый синий*, который применяется для окрашивания препаратов в микробиологии, а также как антисептическое лекарственное средство. Получается при конденсации *p*-амино-*N,N*-диметиланилина с *N,N*-диметиланилином под действием тиосульфата натрия в кислой среде с последующим окислением:

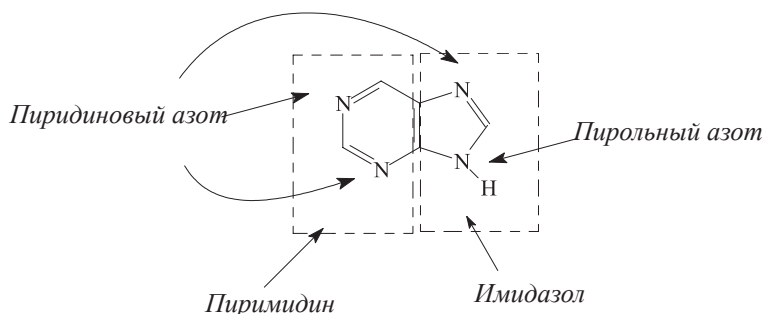


30. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

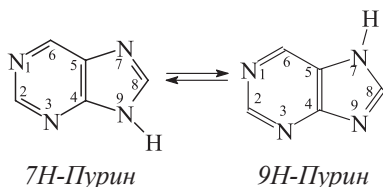
Важное значение из этой группы гетероциклов имеют природные производные *пурина* и *птеридина*.

30.1. Группа пурина

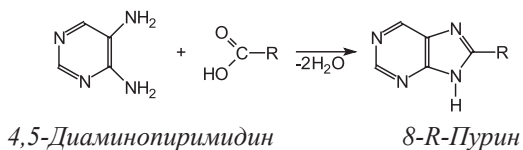
Пурин представляет собой конденсированную ароматическую гетероциклическую систему, состоящую из пиримидинового и имидазольного колец.



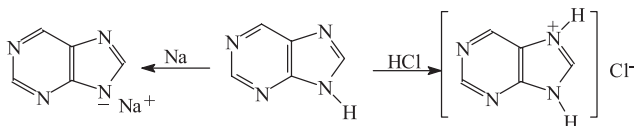
Исторически сложившаяся нумерация атомов пуринового ядра не отвечает общим правилам нумерации конденсированных систем, но является общепринятой. Для пурина характерны таутомерные формы, главными из которых являются 7Н- и 9Н- таутомеры:



Пурин и его производные чаще получают конденсацией 4,5-диаминопиримидинов с карбоновыми кислотами (метод Траубе):



Пурин является ароматическим соединением и содержит замкнутую сопряженную систему, состоящую из 10 π -электронов. Аналогично имидазолу, пурин является амфотерным соединением и образует соли сильными кислотами и основаниями:



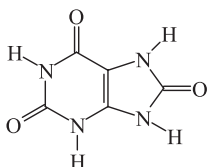
Натриевая соль пурина

Пуриний хлорид

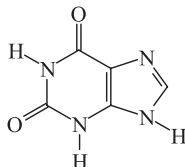
Атомы азота пиримидинового цикла вследствие электроноакцепторного влияния друг на друга и участия в делокализации положительного заряда пуриний катиона не протонируются сильными кислотами.

30.1.1. Важнейшие производные группы

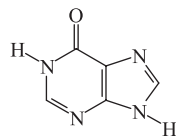
Наиболее важными представителями пурина являются *оксо-* и *амино-*пурины. Представителями оксопуринов являются *гипоксантин*, *ксантин* и *мочевая кислота*, которые образуются в организме в процессе превращения нуклеиновых кислот.



Мочевая кислота
2,6,8-Триоксопурин



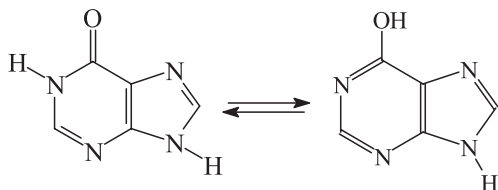
Ксантин
2,6-Диоксопурин



Гипоксантин
6-Оксопурин

• **Гипоксантин**, как и другие оксопроизводные пурина, образуется в результате гидролиза нуклеиновых кислот. В результате лактам-лактимной таутомерии существует в двух таутомерных формах – оксоформе (лактамина) и гидроксиформе (лактимная).

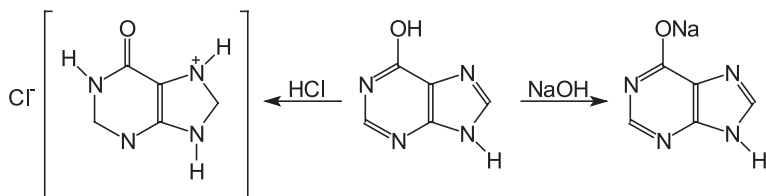
Гипоксантин



Оксо-форма

Гидрокси-форма

Гипоксантин обладает также слабо выраженными основными свойствами и образует соли с сильными минеральными кислотами, то есть, они амфотерны.

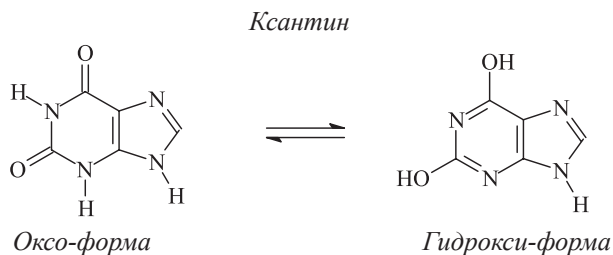


Хлорводородная соль гипоксантина

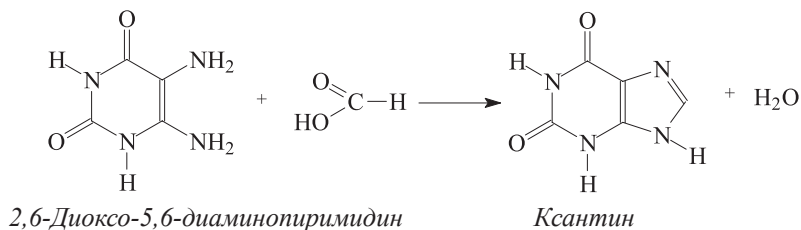
Гипоксантин

Натриевая соль гипоксантина

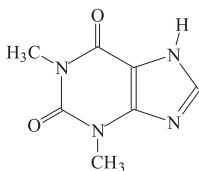
• **Ксантин** (2,6-дигидроксипурин или 2,6-диоксопурин) обнаруживается в небольших количествах, наряду с мочевой кислотой, в крови, моче и почечных камнях. Для ксантина также характерна лактам-лактимная таутомерия:



Синтетическим путем получается при конденсации 2,6-диоксо-5,6-диаминопиримидина с муравьиной кислотой:

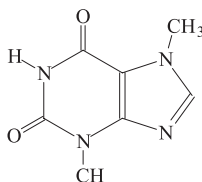


Важное значение в фармации имеют N-метильные производные ксантина – *теофиллин* (1,3-диметилксантин), *теобромин* (3,7-диметилксантин) и *кофеин* (1,3,7-триметилксантин).



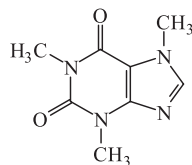
Теofilлин

1,3-Диметилксантин



Теобромин

3,7-Диметилксантин

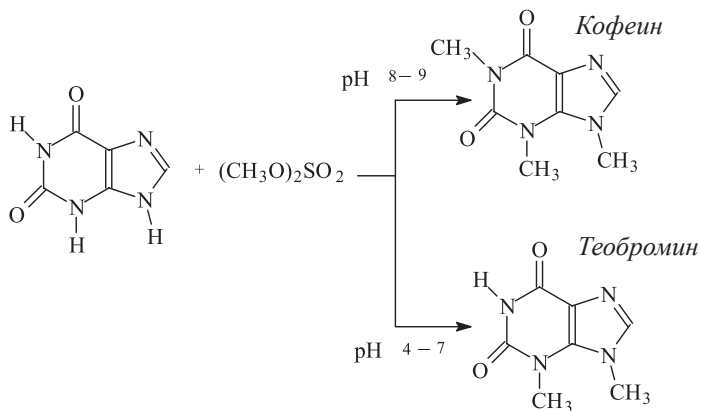


Кофеин

1,3,7-Триметилксантин

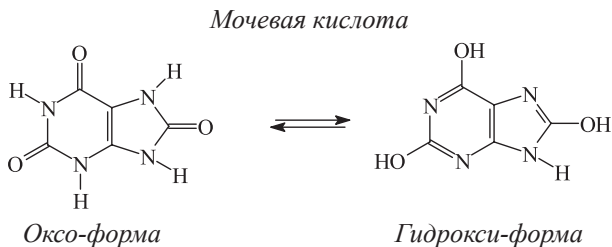
Эти природные вещества являются алкалоидами. Теофиллин содержится в листьях чая, теобромин – в бобах какао, кофеин – в листьях чая и зернах кофе. Теофиллин, теобромин и кофеин получают из природного сырья или синтетически – путем метилирования ксантина. По физическим свойствам они представляют собой бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в горячей воде, плохо – в холодной. Теофиллин и теобромин являются амфотерными соединениями. Их кислотные свойства обусловлены подвижностью атома водорода в NH-фрагменте молекул, основные – наличием пиридинового атома азота N-9. Кофеин проявляет только слабые основные свойства, обусловленные наличием атома азота в положении 9. Теофиллин и теобромин обладают мочегонным действием, кофеин оказывает возбуждающее влияние на центральную нервную систему.

Теобромин и кофеин получают синтетически – путем метилирования ксантина иодистым метилом или диметилсульфатом в основной среде:

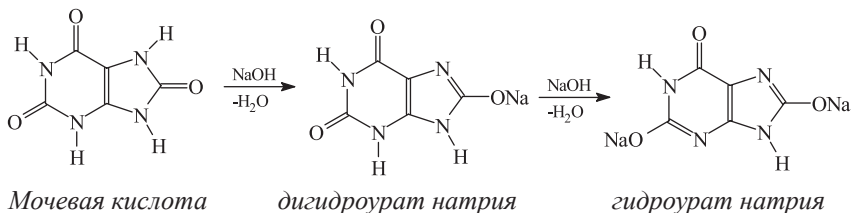


• **Мочевая кислота** (2,6,8-триоксопурин, 2,6,8-тригидроксипурин) образуется в организме в процессе превращения нуклеиновых кислот. Мочевая кислота, как ксантин и гипоксантин, является таутомерным ве-

ществом. В результате *лактам-лактимной таутомерии* они существуют в двух таутомерных формах – оксоформе (лактамная форма) и гидроксиформе (лактимная форма). Поэтому в учебной и научной химической литературе оксопурины часто называют *гидроксипуринами*.

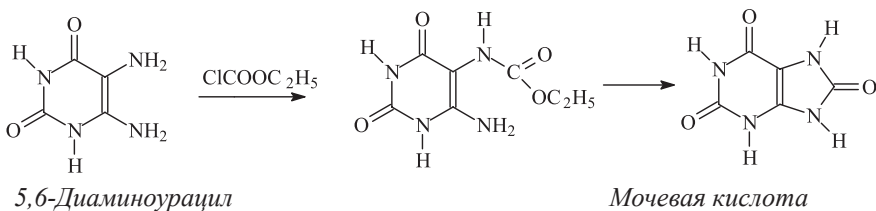


Мочевая кислота является двухосновной кислотой, с водными растворами щелочей образует кислые и средние соли.



Соли мочевой кислоты называются уратами. Кислые ураты натрия и аммония малорастворимы в воде. При некоторых заболеваниях, в частности подагре, они откладываются в суставах, при почечно-каменной болезни – накапливаются в виде почечных камней.

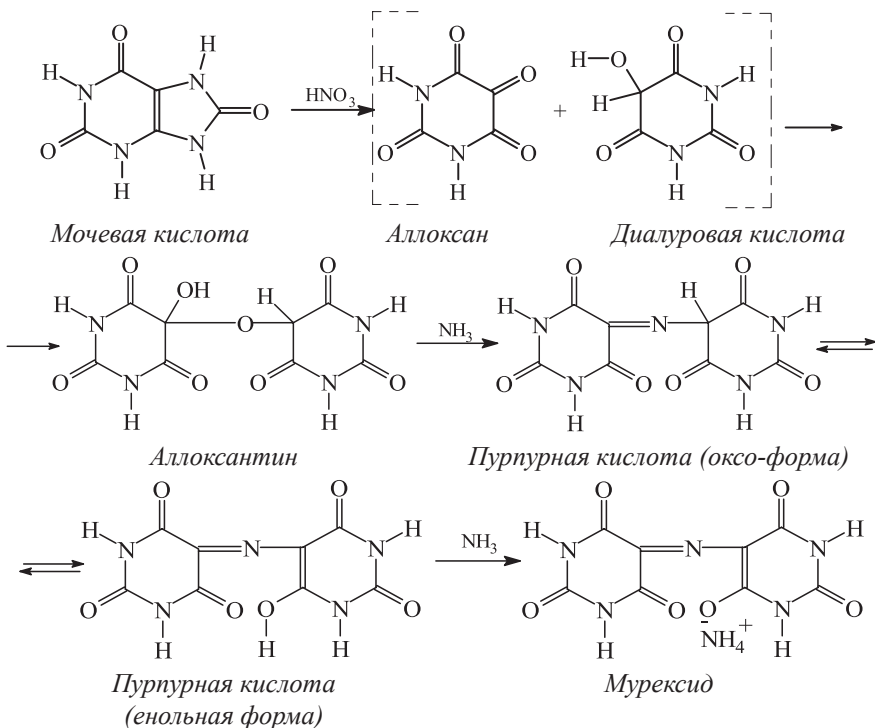
Мочевая кислота получается синтетически (метод Траубе, 1900 г.) в результате взаимодействия 2,4-диоксо-5,6-диаминопиримидина (5,6-диаминоурацил) с этилхлорформиатом с последующей циклизацией образующегося уретана:



При нагревании мочевой кислоты с азотной кислотой с последующим прибавлением аммиака появляется пурпурно-фиолетовое окрашивание, связанное с образованием мурексида. Реакция протекает в несколько стадий. Под действием азотной кислоты мочевая кислота окисляется с

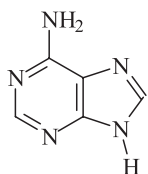
образованием смеси аллоксана и диалуровой кислоты, которые реагируя друг с другом, дают аллоксантин, превращающийся в избытке аммиака в мурексид.

Схема образования мурексида:

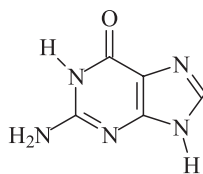


Эта реакция, получившая название *мурексидная реакция*, используется для качественного обнаружения мочевой кислоты и других соединений, содержащих пуриновое ядро.

• **Аминопурины.** Важнейшими аминопроизводными пурина являются **аденин** (6-аминопурин) и **гуанин** (2-амино-6-гидроксипурин), входящие в состав нуклеиновых кислот в качестве *пуриновых оснований*.



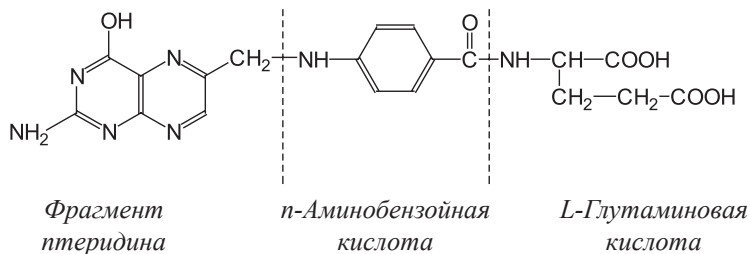
Аденин
6-Аминопурин



Гуанин
2-Амино-6-оксопурин

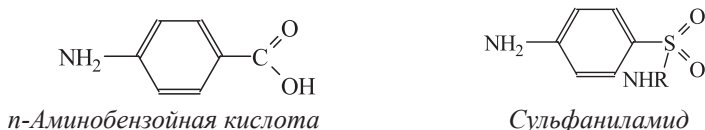
• Важнейшие производные птеридина

Фолиевая кислота (витамин В₉), молекула фолиевой кислоты включает три структурных фрагмента – птеридиновое ядро, остатки п-аминобензойной и L-глутаминовой кислот.

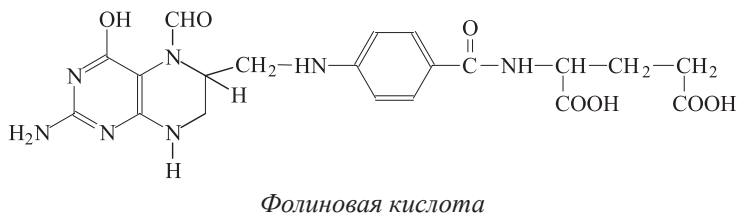


В большом количестве фолиевая кислота содержится в листьях шпината, моркови и других овощах. Фолиевая кислота стимулирует кроветворение, биосинтез нуклеиновых кислот, белковый и углеводный обмен. Применяется в медицине для лечения некоторых форм анемии.

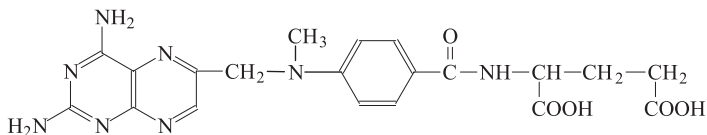
Фолиевая кислота является стимулятором роста микроорганизмов. Доказано, что бактериостатическое действие сульфаниламидных препаратов основано на нарушении биосинтеза фолиевой кислоты, имея структурное сходство с п-аминобензойной кислотой. В результате блокируется последующая конденсация с глутаминовой кислотой и тем самым прекращается биосинтез фолиевой кислоты, что ведет к гибели микроорганизмов.



Биологическая роль фолиевой кислоты связана не со свободной формой, а с частично восстановленным птеридиновым производным – 5,6,7,8-тетрагидрофолиевой кислотой (фолиновая кислота).



Метотрексат (метиламиноптерин) – ценный медицинский препарат, проявляющий цитостатическое, противоопухолевое действие.



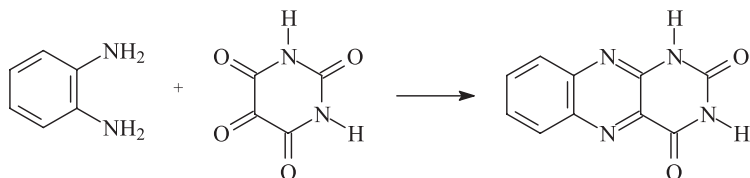
Метотрексат

Является антиметаболитом-антагонистом фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу и подавляет образование тетрагидрофолату, участвующего в биосинтезе нуклеиновых кислот (перенос одноуглеродистых фрагментов).

30.3. Аллоксазин и изоаллоксазин (флавин)

В основе соединения, называемого *аллоксaziном*, лежит циклическая система бензоптеридина. Аллоксазин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из трех циклов – бензольного, пиразинового и гидрированного пиримидинового, в котором два атома углерода находятся в составе карбонильных групп.

Аллоксазин образуется при конденсации *о*-фенилендиамина и аллоксана:

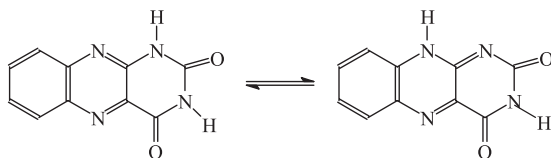


О-фенилендиамин

Аллоксан

Аллоксазин

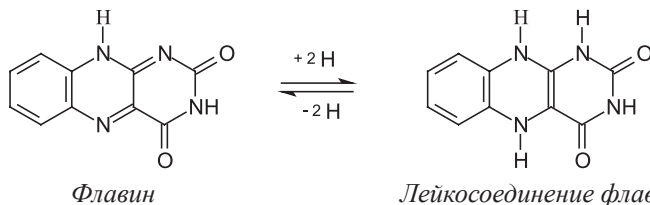
Изоаллоксазин является таутомерной формой аллоксазина, которая образуется вследствие азольной таутомерии:



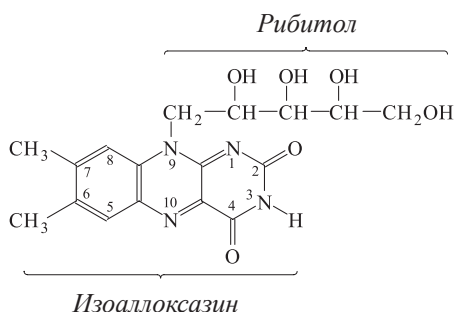
Аллоксазин

Изоаллоксазин (Флавин)

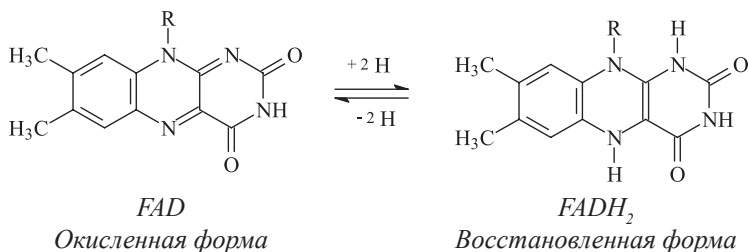
Изоаллоксазин имеет желтую окраску и поэтому называется *флавином* (от лат. *flavus* – желтый). Важным свойством флавина является его способность к восстановлению с образованием бесцветного соединения (лейкосоединение), которое при окислении превращается снова в исходный флавин. В процессе восстановления водород присоединяется к сопряженной системе, включающей атомы азота в положениях 1 и 10:



Ядро флавина входит в структуру *рибофлавина* (витамин B_2). Название «рибофлавин» отражает наличие в молекуле остатков пятиатомного спирта рибитола и флавина. Рибофлавин широко распространен в природе, особенно богаты им дрожжи, бобовые, мясо, яичный желток и др.



Рибофлавин входит в структуру кофермента флавинадениндинуклеотид (FAD), участвующего в окислительно-восстановительных процессах в живых организмах. Активной частью кофермента FAD является гетероциклическая сопряженная система (изоаллоксазиновая система), которая способна обратимо присоединять два атома водорода ($2H^+ + 2e$):



Отсутствие или недостаток витамина B_2 в пище вызывает задержку роста, воспаление слизистых оболочек рта и глаз, нарушение процессов нервной деятельности и др.

31. АЛКАЛОИДЫ

Алкалоидами называют группу азотсодержащих органических соединений, преимущественно растительного происхождения, проявляющих основные свойства и высокую биологическую активность.

Алкалоиды широко распространены в растительном мире. Особенно богаты алкалоидами растения семейства маковых (*Papaveraceae*), лютиковых (*Ranunculaceae*), бобовых (*Fabaceae*) и др. Обычно в растениях содержится смесь нескольких алкалоидов, имеющих подобную структуру. Так, из опия выделено 22 алкалоида, из коры хинного дерева – 24, из листьев табака – 10. Многие алкалоиды обладают сильным биологическим действием; в больших дозах они часто являются ядами, а в малых – применяются в качестве лекарственных средств. В растениях алкалоиды находятся обычно в виде солей органических кислот – щавелевой, яблочной, винной, лимонной и др.

Алкалоиды представляют собой преимущественно бесцветные кристаллические вещества горького вкуса, практически не растворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях – хлороформе, диэтиловом эфире, бензоле и др. Соли алкалоидов, напротив, хорошо растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. Эти свойства составляют основу метода выделения алкалоидов из растительного сырья. Существуют два основных метода выделения алкалоидов: экстракция в виде солей и экстракция в виде оснований.

К настоящему времени выделено более 5000 алкалоидов.

Для обнаружения алкалоидов применяют общие, так называемые *групповые* реакции, присущие группе алкалоидов, и *специфические* реакции, характерные для индивидуальных алкалоидов.

Групповые (общие) реакции основаны на способности алкалоидов как оснований образовывать с некоторыми реагентами труднорастворимые в воде осадки простых или комплексных солей. Наиболее часто для осаждения алкалоидов применяют раствор йода в йодиде калия (*реактив Вагнера*), раствор йодида ртути (II) в йодиде калия (*реактив Майера*), раствор йодида висмута в йодиде калия (*реактив Драгендорфа*), растворы танина, пикриновой кислоты и др.

Специфические реакции. Кроме реакций осаждения, для обнаружения алкалоидов часто используют *реакции окрашивания*. Так, под действием концентрированных серной, азотной кислот, а также смеси серной и азотной кислот (*реактив Эрсмана*), смеси серной кислоты и формальде-

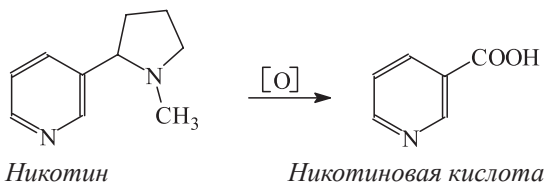
гида (*реактив Марки*) и других, многие алкалоиды образуют окрашенные растворы.

Для удобства изучения алкалоиды делят на группы. Первоначально использовали классификацию по ботаническому признаку, т.е. по источнику выделения алкалоидов, например, маковые, табачные и др. алкалоиды.

В настоящее время, когда установлена структура алкалоидов, общепринята химическая классификация, которая основывается на природе гетероцикла, входящего в структуру алкалоида. Согласно этой классификации, алкалоиды делят на следующие основные группы: производные пиридина, хинолина, изохинолина, индола, тропана, пурина и др.

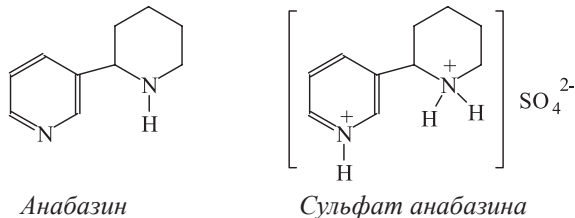
31.1. Алкалоиды группы пиридина и пиперидина

• **Никотин.** Алкалоид никотин содержится в листьях табака в виде солей лимонной и яблочной кислот. Его молекула состоит из пиридинового и N-метилпирролидинового циклов, связанных между собой простой связью. При окислении никотина образуется никотиновая кислота:



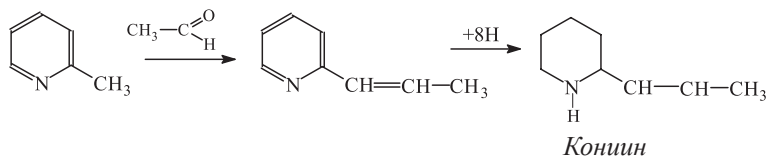
Никотин очень токсичен, смертельная доза для человека составляет около 40 мг. В небольших количествах оказывает возбуждающее действие на нервную систему и повышает кровяное давление. Являясь очень ядовитым веществом, никотин используется в качестве инсектицида в сельском хозяйстве.

• **Анабазин.** Алкалоид анабазин содержится в ежовнике безлистном и в небольшом количестве в листьях табака. Молекула анабазина состоит из пиридинового и пиперидинового цикло, связанных простой связью.



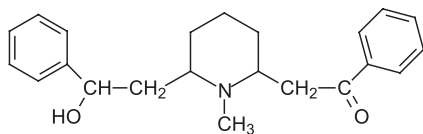
Подобно никотину, анабазин очень ядовит и обладает сильным инсектицидным действием. В виде сернокислой соли применяется в медицине в качестве средства против курения.

• **Кониин.** Алкалоид кониин содержится главным образом в семенах растения болиголова. На основании многих исследований было установлено, что строение кониина представляет α -пропилпиперидин. Синтез кониина является первым синтезом природного алкалоида и был осуществлен исходя из α -пиколина.



Кониин сильный яд, в больших дозах вызывает смерть вследствие паралича дыхательного центра. Сок болиголова применялся в древние времена для казни приговоренных к смерти. Таким ядовитым соком отравился известный античный философ Греции – Сократ.

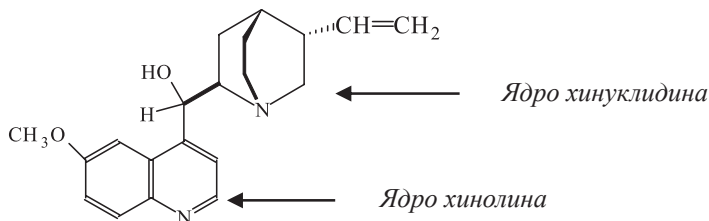
• **Лобелин.** Алкалоид лобелин обнаружен в растении лобелии (*Lobelia inflata*), произрастающего в Северной Америке. По химической структуре он является производным пиперидина. Впервые синтез лобелина осуществлен в 1929 году. Природный лобелин оптически активен (вращает плоскость поляризации влево). Синтетический лобелин является рацематом и поэтому оптической активностью не обладает.



В виде хлороводородной соли лобелин применяется в медицине как стимулятор дыхания при угнетении дыхательного центра. Синтетический лобелин вдвое менее активен, чем природный левовращающий изомер.

31.2. Алкалоиды группы хинолина и изохинолина

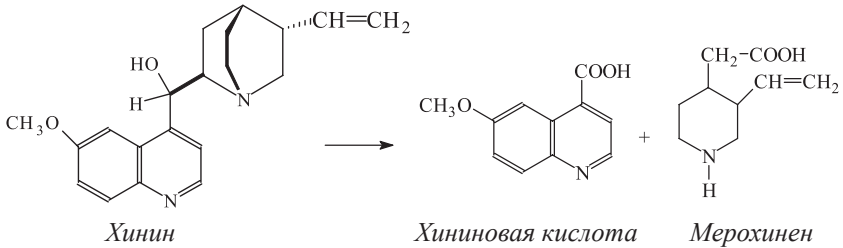
• **Хинин.** Хинин является главным алкалоидом, выделенным из коры хинного дерева. Основной структуры молекулы хинина является ядро хинолина, связанное через вторичную спиртовую группу с хинуклидиновым ядром.



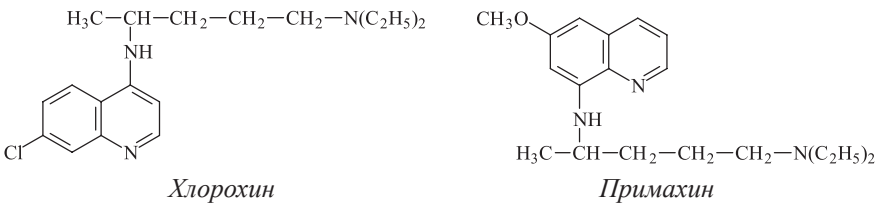
Хинин применяется в медицинской практике в качестве противомалярийного средства, а также как общий антипиретик, что обусловлено действием на нервный центр, регулирующий температуру тела.

С химической точки зрения, хинин представляет собой гетерофункциональное соединение, обладающее свойством гетероциклического азотистого основания, вторичного спирта, простого эфира и алкена.

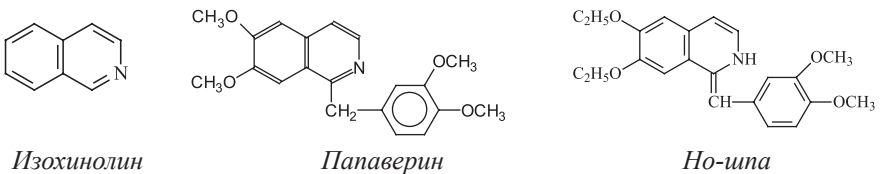
При действии хромовой кислоты хинин окисляется с образованием хининовой кислоты и мерохинена:



Долгое время хинин был единственным средством против острых малярийных заболеваний. В настоящее время в качестве противомалярийного средства применяются синтетические производные хинолина – **хлорохин** и **примахин**, которые превосходят хинин по своему действию, уничтожая половозрелые формы возбудителя малярии.

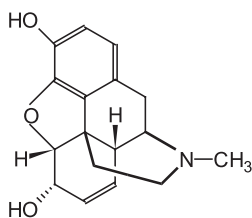


• **Папаверин.** Папаверин относится к алкалоидам изохинолинового ряда, был выделен из опия, впоследствии получен синтетически. В виде хлороводородной соли папаверин применяется в медицине в качестве спазмолитического и сосудорасширяющего средства. Большое значение имеет структурный аналог папаверина **но-шпа** (дротаверин).

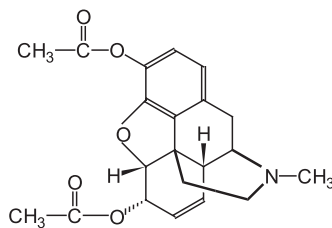


• **Морфин.** Алкалоид морфин впервые выделен из опия и был открыт первым среди алкалоидов. Молекула морфина имеет сложное строение и является производным фенантрен-изохинолина. Частично гидрированные ядра фенантрена и изохинолина соединены в молекуле морфина таким образом, что один шестичленный цикл является общим и для фенантренового, и для изохинолинового циклов. Молекула морфина содержит две гидроксильные группы, которые обладают разными свойствами; гидроксильная группа в положении 3 является фенольной, а в положении 6 – является вторично спиртовой.

Морфин ослабляет и парализует деятельность центральной нервной системы, вызывая анальгетический эффект. В виде хлороводородной соли морфин применяется в медицинской практике в качестве обезболивающего средства. В больших дозах морфин сильный наркотик, который может вызвать потерю сознания и коматозное состояние. При длительном применении к нему быстро развивается болезненное пристрастие – наркомания.

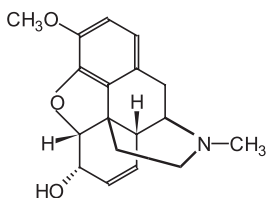


Морфин



Героин

Диацетильное производное морфина – **героин** является наиболее распространенным наркотиком и в несколько раз активнее и токсичнее, чем морфин.



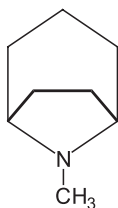
• **Кодеин.** По химическому строению кодеин представляет собой метиловый эфир морфина, образованный с участием фенольного гидроксила. Содержание кодеина в опии невелико, поэтому в значительной степени получается путем метилирования морфина.

Кодеин практически не обладает наркотическим эффектом морфина, а его болеутоляющее действие в несколько раз слабее.

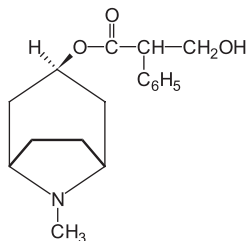
В отличие от морфина, кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра, что позволяет использовать его в основном как противокашлевое средство. Однако при длительном применении кодеин вызывает к себе привыкание.

31.3. Алкалоиды группы тропана

В основе структуры этой группы лежит бициклическая система тропана, состоящая из пирролидинового и пиперидинового колец, имеющих общий атом азота.

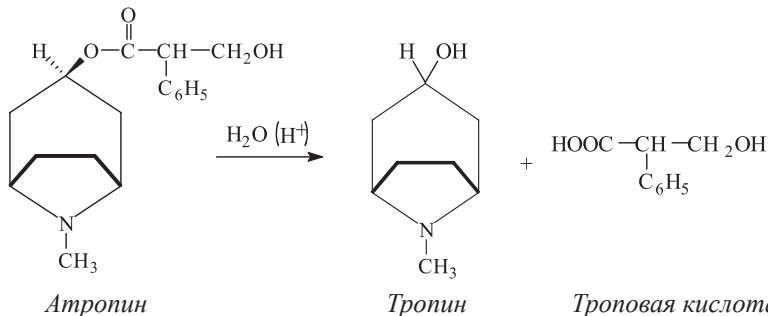


Тропан



Атропин

Алкалоид **атропин** содержится, главным образом, в растениях – крапиве и дурмане. По химической структуре атропин представляет собой сложный эфир, при гидролизе образующий спирт **тропин** и **троповую кислоту** (β -гидрокси- α -фенилпропановая кислота).



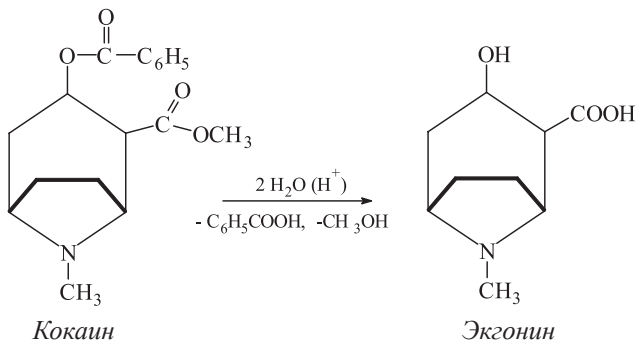
Атропин

Тропин

Троповая кислота

Атропин является одним из сильнейших ядов. В очень малых дозах в виде сернокислой соли он применяется в медицине в качестве холинолитического и спазмолитического средства. Кроме того, атропин проявляет мидриатический эффект, то есть, способность расширять зрачок, что широко используется в глазной практике для обследования глазного дна. Атропин также применяется в качестве противоядия при отравлениях ацетилхолином и фосфорорганическими соединениями.

Алкалоид **кокаин** содержится в листьях кустарника кока. По химической структуре представляет собой сложный эфир, образованный гидроксикислотой экгонином, метиловым спиртом и бензойной кислотой. Разбавленными растворами кислот и щелочей кокаин расщепляется на экгонин, бензойную кислоту и метанол:

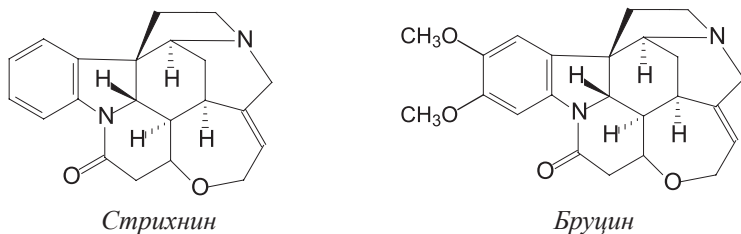


Кокаин оказывает сильное местноанестезирующее действие. Однако из-за высокой токсичности и способности вызывать кокаинизм (наркомания) он имеет ограниченное применение. В виде хлороводородной соли кокаин используют главным образом в качестве местноанестезирующего средства в глазной практике, а также для местного обезболивания слизистых оболочек полости рта, носа, горла, анестезии пульпы зуба.

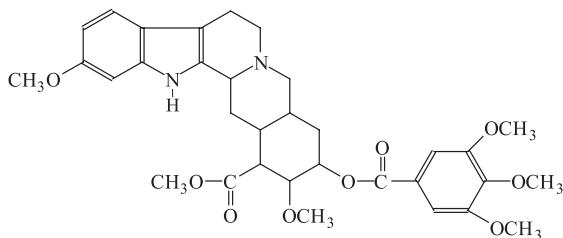
31.4. Алкалоиды группы индола

Известно более 1200 алкалоидов, содержащих гетероциклическую систему индола, наиболее часто они встречаются в растениях семейств кутровых, мареновых, логаниевых. Многие алкалоиды этой группы используются в медицине.

Стрихнин и **бруцин** содержатся в чилибухе. Нитрат стрихнина применяется как стимулирующее ЦНС средство. Стрихнин и бруцин используются в качестве оптически активных оснований для разделения рацематов карбоновых кислот.

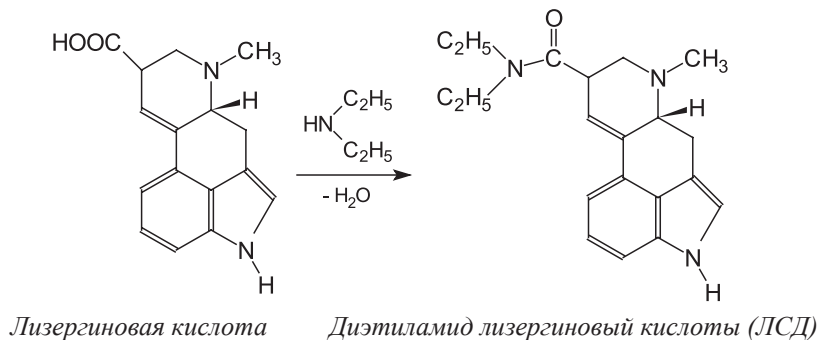


• **Резерпин.** Алкалоид резерпин содержится в корнях растения раувольфия змеиная, произрастающего в Индии. Резерпин обладает гипотензивными свойствами и оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему. Применяется в медицине для лечения гипертонической болезни и психических расстройств.

*Резерпин*

31.5. Алкалоиды, производные лизергиновой кислоты

Алкалоиды этой группы содержатся в эрготе и относятся к алкалоидам спорыньи. В химическом отношении их можно рассматривать как замещенные амиды лизергиновой кислоты. Впоследствии был осуществлен синтез лизергиновой кислоты на основе 2-индолилпропионовой кислоты. Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) принадлежит к психоактивным веществам и вызывает у людей шизофренические галлюцинации, являясь антагонистом серотонина.



32. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

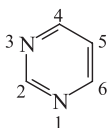
Нуклеиновые кислоты выполняют ряд важных биологических функций: обеспечивают хранение и передачу наследственной информации; непосредственно участвуют в механизмах реализации этой информации путем программирования синтеза всех клеточных белков. Структурные единицы нуклеиновых кислот принимают участие в обмене веществ, а также и в аккумуляровании, переносе и трансформации энергии.

В каждом живом организме присутствуют два типа нуклеиновых кислот: **дезоксирибонуклеиновые (ДНК)** и **рибонуклеиновые (РНК)**, за исключением вирусов, которые содержат либо ДНК, либо РНК. Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из более мелких структурных единиц – мононуклеотидов, поэтому нуклеиновые кислоты называют еще **полинуклеотидами**. Каждый мононуклеотид представляет собой трехкомпонентное образование, состоящее из гетероциклического основания, связанного с углеводным остатком, этерифицированным, в свою очередь, фосфорной кислотой.

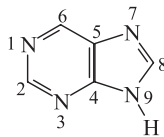
Рассмотрим более подробную структуру и свойства компонентов нуклеиновых кислот.

32.1. Гетероциклические (нуклеиновые) основания

Основу структуры нуклеиновых оснований составляют два ароматических гетероциклических соединения – **пиримидин** и **пури́н**.

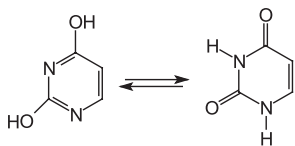


Пиримидин



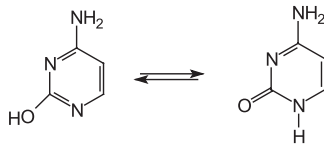
Пури́н

• **Пиримидиновые основания.** В состав нуклеиновых кислот входят три главных основания, производных пиримидина: *урацил*, *тимин*, *цитозин*. Они существуют в двух таутомерных формах: лактимная-лактамная:



Урацил (У)

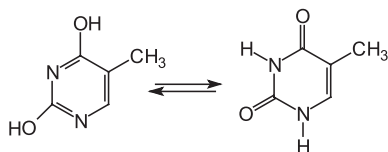
(2,4-дигидроксипиримидин)



Цитозин (Ц)

(2-гидрокси-4-аминопиримидин)

Лактимная форма Лактамная форма Лактимная форма Лактамная форма

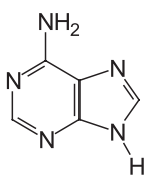


Тимин (Т) (5-метил-2,4-дигидроксипиримидин)

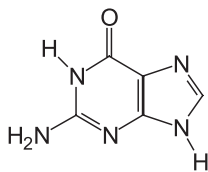
Лактимная форма Лактамная форма

Самой устойчивой формой является лактамная, так как образуется удлиненная сопряженная система. Установлено, что в состав нуклеиновых кислот входят именно лактамные формы азотистых оснований.

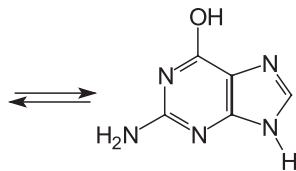
• **Пуриновые основания.** Два пуриновых основания, постоянно встречающихся в гидролизатах нуклеиновых кислот, имеют следующее строение:



Аденин (А)
(6-аминопурин)



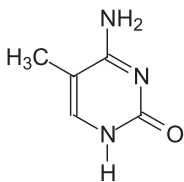
Лактамная форма
Гуанин (Г) (2-амино-6-оксопурин)



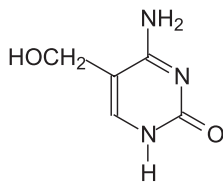
Лактимная форма

Некоторые азотистые основания, полученные синтетическим путем, используются в качестве химиотерапевтических препаратов, являясь антиметаболитами природных нуклеиновых оснований.

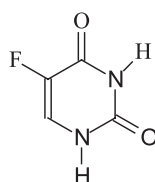
Например, пиримидиновые основания:



5-Метилцитозин

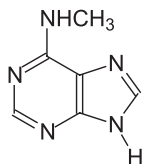


5-Гидроксиметилцитозин

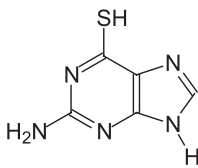


5-Фторурацил

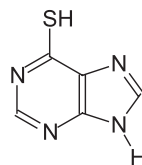
Пуриновые основания:



N-Метиладенин



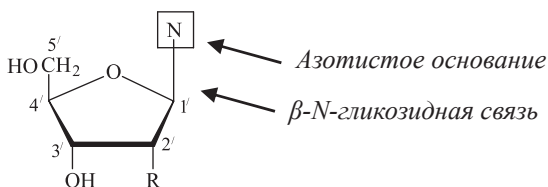
Тиогуанин



Меркаптопурин

32.2. Нуклеозиды

Нуклеозиды – это N-гликозиды рибозы или дезоксирибозы и нуклеиновых оснований. Они делятся на *рибозиды* и *дезоксирибозиды* в зависимости от природы пентозы. Гликозидная связь образуется между аномерным атомом углерода С-1 рибозы или дезоксирибозы и атомом азота нуклеинового основания: N-1 – у пиримидиновых и N-9 – у пуриновых оснований. При этом всегда образуется β-гликозидная связь. Такие связи были выделены не только в нуклеозидах, полученных путем гидролиза нуклеиновых кислот, но также в нуклеозидах, содержащихся в витаминах, коферментах и т.д. Общая структура нуклеозидов может быть представлена следующим образом:



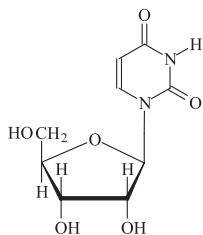
Рибонуклеозиды $R = OH$;

Дезоксирибонуклеозиды $R = H$

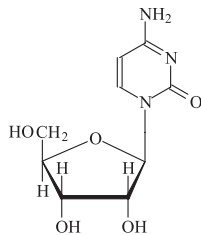
Чтобы отличить углеродные атомы рибозы или дезоксирибозы от углеродных атомов, содержащихся в пиримидиновых и пуриновых основаниях, атомы углерода пентозы принято обозначать цифрой со штрихом.

Названия нуклеозидов образуют аналогично названиям гликозидов. Так, нуклеозид, состоящий из рибозы и урацила, называют β-урацилрибофуранозидом, нуклеозид из дезоксирибозы и аденина – β-адениндезоксирибофуранозидом и т. д. Однако чаще применяют тривиальные названия, которые для рибонуклеозидов образуют из тривиальных названий соответствующих нуклеиновых оснований с окончанием *-идин* у пиримидиновых и *-озин* у пуриновых нуклеозидов.

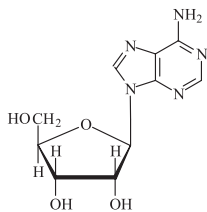
Например, нуклеозиды, входящие в состав РНК (*рибонуклеозиды*):



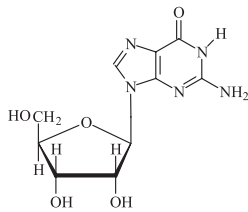
Уридин (У)



Цитидин (Ц)

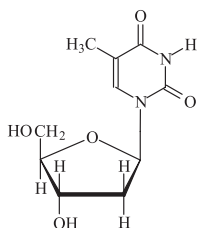


Аденозин (А)

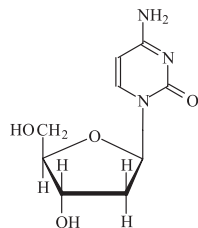


Гуанозин (Г)

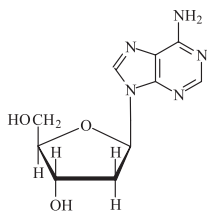
Нуклеозиды, входящие в состав ДНК (дезоксирибонуклеозиды):



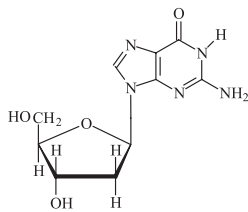
Тимидин (Т)



Дезоксицитидин (дЦ)



Дезоксиаденозин (дА)

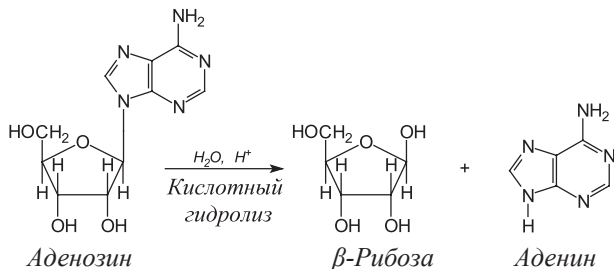


Дезоксигуанозин (дГ)

Тимидин не содержит приставки дезокси, поскольку он входит только в состав ДНК.

Нуклеозиды способны вступать в реакцию гидролиза, как характерную реакцию на гликозидную связь. Являясь N-гликозидами, они устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой.

Например, гидролиз аденозина в кислой среде:

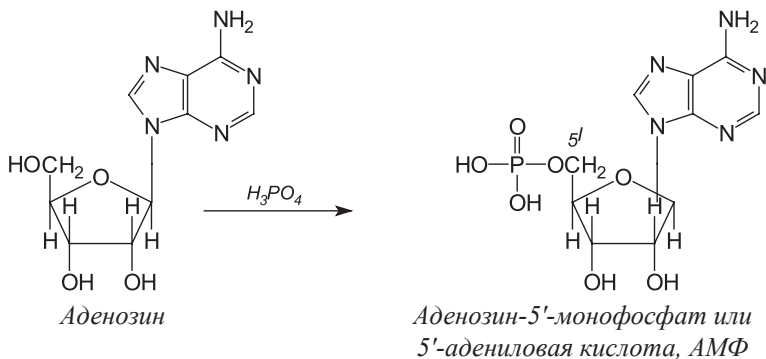


Аналогичным образом гидролизуются и другие нуклеозиды.

32.3. Нуклеотиды

Нуклеотиды представляют собой сложные эфиры нуклеозидов с фосфорной кислотой. Фосфорная кислота обычно этерифицирует спиртовой гидроксил при С-5' или С-3' в составе рибозы (рибонуклеотиды) или дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды).

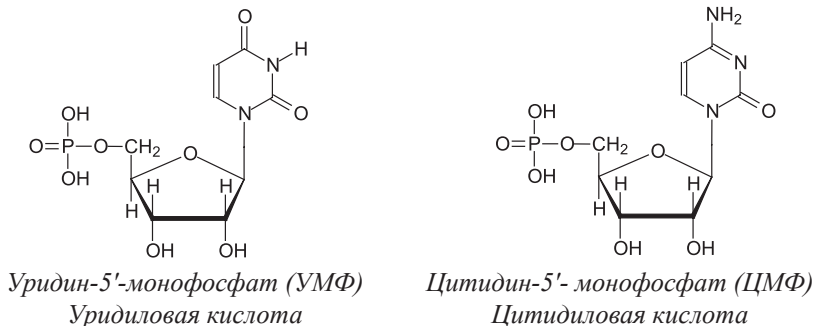
Рассмотрим общий принцип строения нуклеотидов на примере фосфорилирования аденозина:

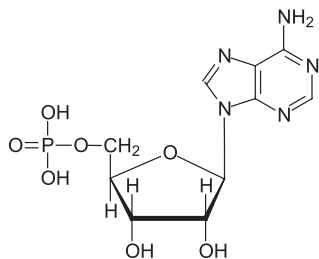


Нуклеотиды могут быть рассмотрены как фосфаты (сложные эфиры ортофосфорной кислоты) либо как кислотные производные нуклеозидов (фосфатная группа – PO_3H_2 обладает кислотными свойствами). Первые образуются от тривиального названия соответствующего нуклеозида с добавлением слова монофосфат, указывая цифрой положение фосфатной группы.

Вторые, как кислотные производные нуклеозидов, образуются от корня названия нуклеозида с добавлением окончания – «-иловая кислота».

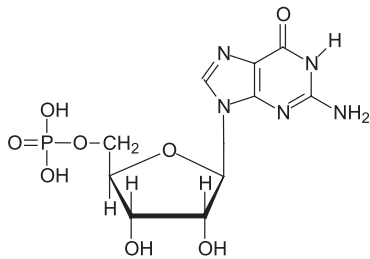
Например, **нуклеотиды, входящие в состав РНК:**





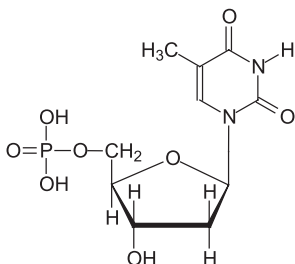
Аденозин-5'-монофосфат (АМФ)

Адениловая кислота



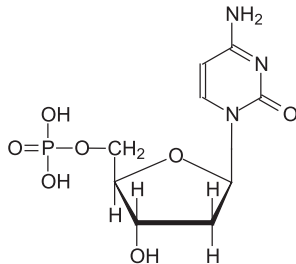
Гуанозин-5'-монофосфат (ГМФ)

Гуаниловая кислота

Нуклеотиды, входящие в состав ДНК:

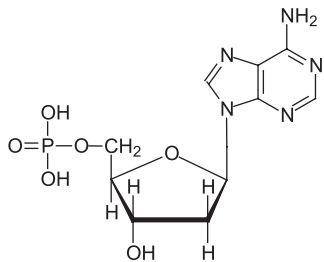
Тимидин-5'-монофосфат (dТМФ)

Тимидиловая кислота



Дезоксицитидин-5'-монофосфат (dЦМФ)

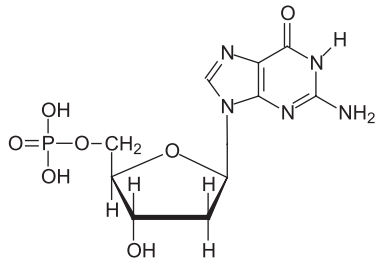
Дезоксицитидиловая кислота



Дезоксиаденозин-5'-монофосфат

(dАМФ)

Дезоксиадениловая кислота

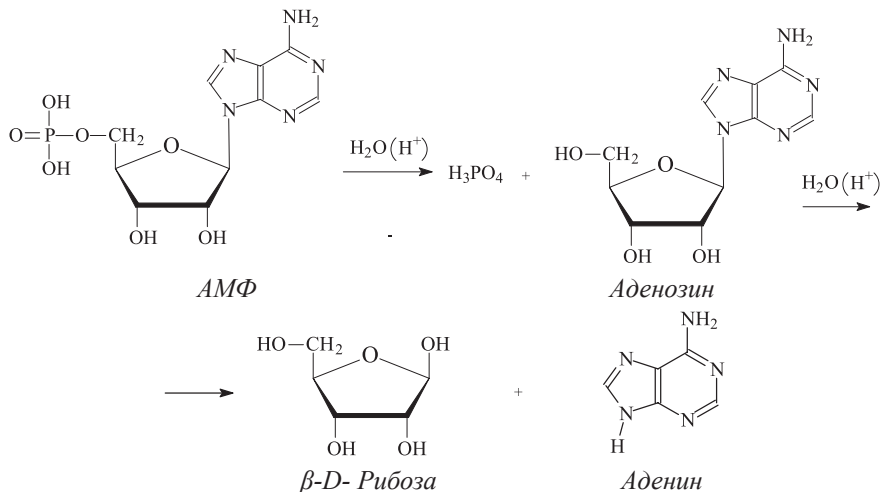


Дезоксигуанозин-5'-монофосфат

(dГМФ)

Дезоксигуаниловая кислота

Нуклеотиды содержат и сложноэфирные и N-гликозидные связи, поэтому могут гидролизываться ступенчато с разрывом сначала сложноэфирной, а затем гликозидной связи, или в более жестких условиях, с разрывом одновременно и той и другой связи, например:



32.4. Нуклеиновые кислоты

Как было показано выше, нуклеиновые кислоты представляют собой биогетерополимеры, построенные из мононуклеотидов, соединенных между собой в полинуклеотидной цепи фосфодиэфирной связью.

Полинуклеотиды, образованные дезоксирибонуклеотидами, называются *дезоксирибонуклеиновыми кислотами ДНК*.

Полинуклеотиды, образованные рибонуклеотидами, называются *рибонуклеиновыми кислотами РНК*.

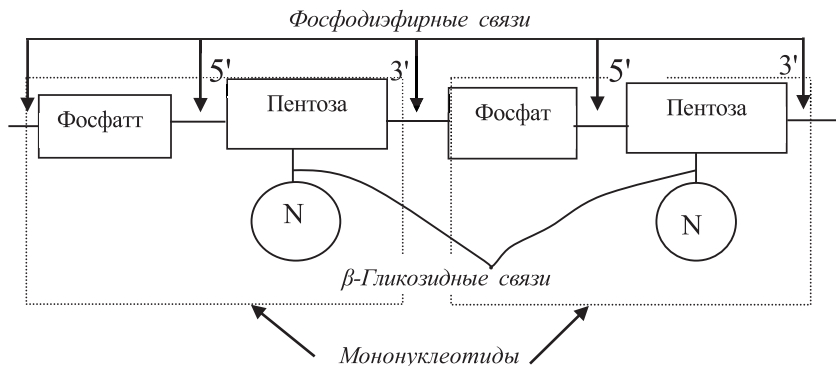
Различают первичную и вторичную структуру нуклеиновых кислот.

• *Первичная структура нуклеиновых кислот*

Под первичной структурой нуклеиновых кислот понимают последовательность соединения между собой мононуклеотидов в полинуклеотидной цепи ДНК и РНК.

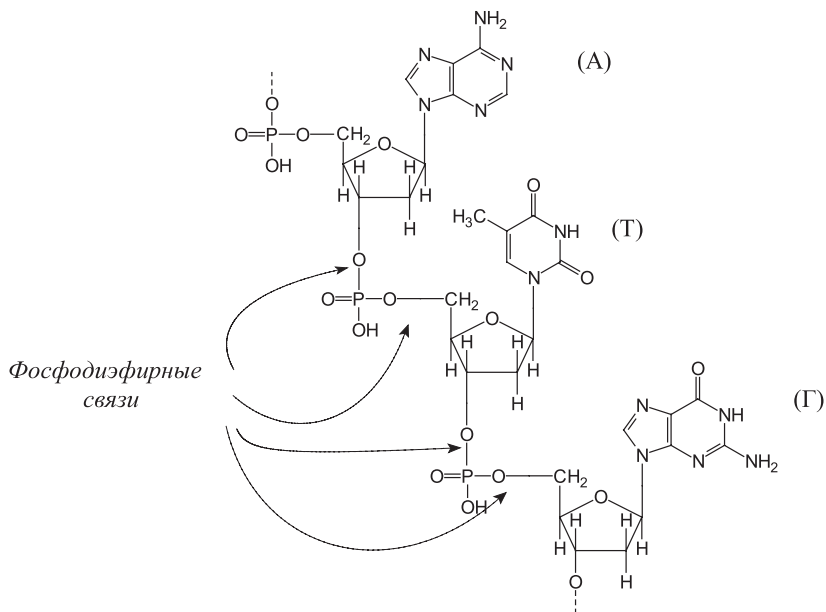
Полимерная цепь нуклеиновых кислот состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозам.

Основу структуры нуклеиновых кислот можно представить следующим образом:



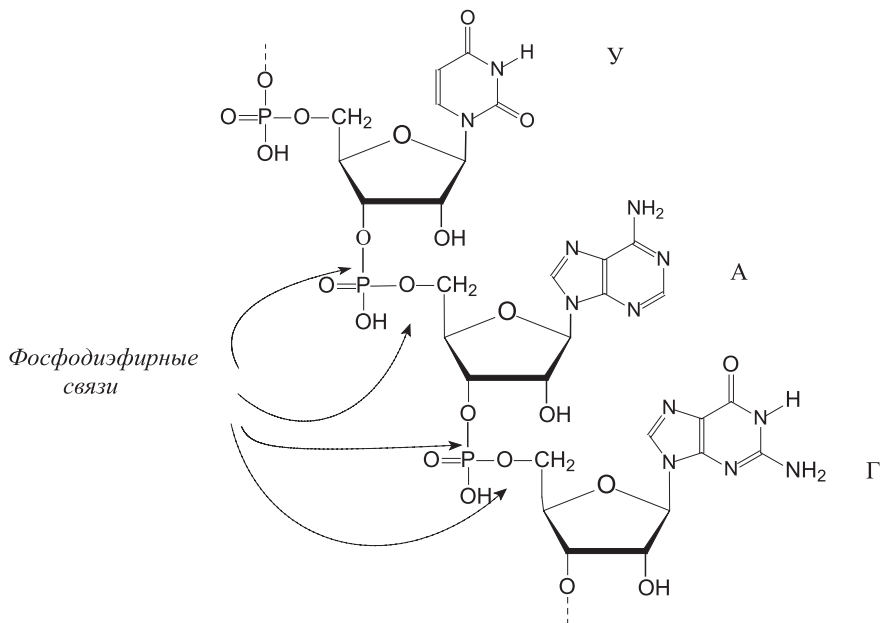
Установлено, что в образовании межнуклеотидной связи участвуют гидроксильные группы в 3' и 5' положениях.

Например, первичная структура участка цепи ДНК с последовательностью нуклеиновых оснований АТГ:



Принцип построения цепи РНК такой же, как и у ДНК, с двумя исключениями: пентозным остатком в РНК является D-рибоза, и в наборе гетероциклических оснований вместо тимина встречается урацил.

Например, первичная структура участка цепи РНК с последовательностью нуклеиновых оснований УАГ:

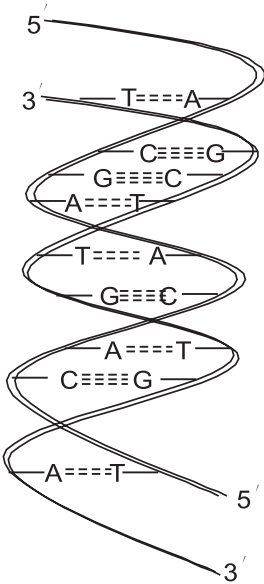


• Вторичная структура нуклеиновых кислот

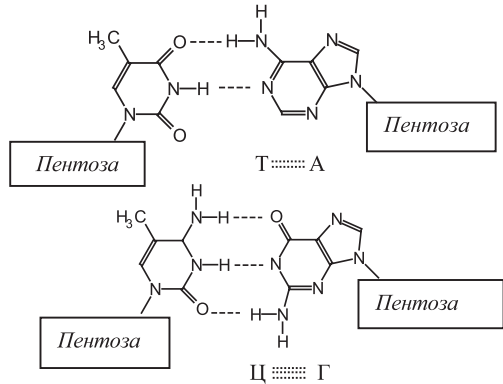
Под вторичной структурой понимают пространственную организацию полинуклеотидной цепи.

Вторичная структура ДНК установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа. В большинстве случаев ДНК существует в виде «двойной спирали» Уотсона-Крика (1953 г.).

Согласно модели Уотсона-Крика, молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали. Две полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу, т.е. направления фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи 5'-3', в другой – 3'-5'. Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь спирали. Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи возникают водородные связи. Эти основания составляют комплементарные пары: АТ и ЦГ. Между аденином (А) и тимином (Т) образуются две водородные связи, а между гуанином (G) и цитозином (С) – три.



Образование водородных связей между комплементарными нуклеиновыми основаниями:



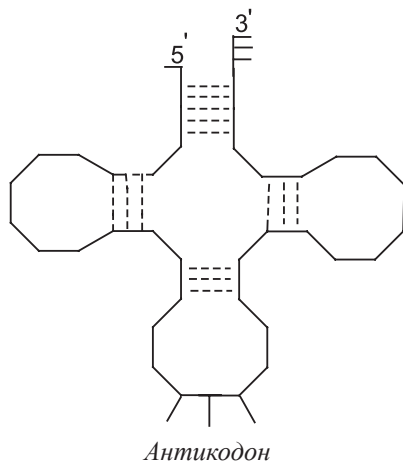
Структура двойной спирали поддерживается и стабилизируется за счет водородных связей между комплементарными нуклеиновыми основаниями. Однако сейчас стало известно, что существенный вклад в стабильность двухспиральных молекул вносят и другие силы, прежде всего, взаимодействия между плоскостями оснований в стопках, т.е. “стэкинг” взаимодействия.

В нуклеотидной последовательности ДНК зашифрована генетическая информация. В форме триплетов дезоксирибонуклеотидов закодирована аминокислотная последовательность соответствующих полипептидных цепей. Каждые три основания (кодон) кодируют одну аминокислоту.

Большинство РНК существуют в виде одноцепочной формы. В зависимости от нахождения в клетке и функции различают рибосомные РНК (рРНК), транспортные РНК (тРНК), информационные РНК (иРНК), ядерные РНК.

Наиболее хорошо изучены тРНК, для которых вторичное строение представляет собой форму “клеверного листа”.

Форма клеверного листа стабилизируется за счет водородных связей между комплементарными основаниями $A \equiv U$ и $G \equiv C$.



Связывание α -аминокислоты с тРНК осуществляется на 3' конце. После прикрепления тРНК к иРНК (за счет взаимодействия кодон-антикодон), протекает перенос α -аминокислоты на растущую полипептидную цепь.

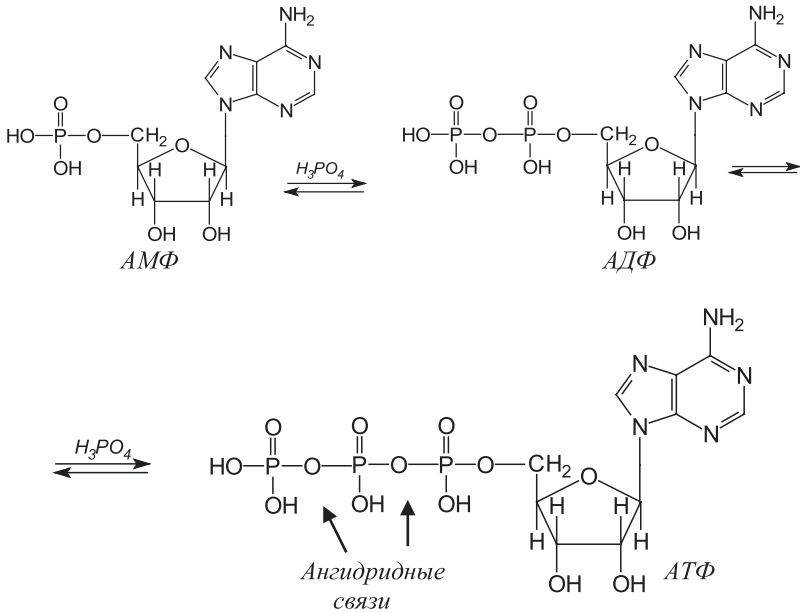
32.5. Нуклеотидполифосфаты. Нуклеотидные коферменты

Во всех тканях организма содержатся свободные моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко известны аденинсодержащие нуклеотиды – аденозин-5'-монофосфат (АМФ), аденозин-5'-дифосфат (АДФ) и аденозин-5'-трифосфат (АТФ).

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатных групп. Дифосфатная группа содержит одну, а трифосфатная – две ангидридные связи, называемые макроэргическими, поскольку при их расщеплении выделяется большое количество энергии.

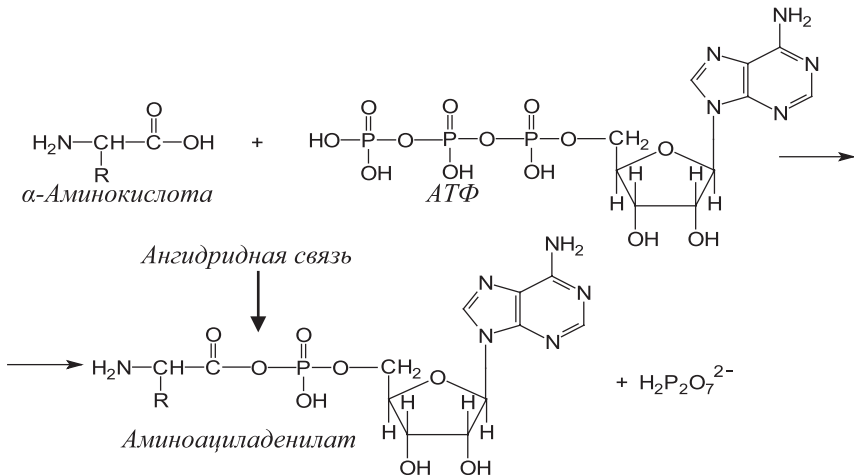
Особенно широко известны аденозин-5'-монофосфат (АМФ), аденозин-5'-дифосфат (АДФ) и аденозин-5'-трифосфат (АТФ). Эти нуклеотиды способны взаимопревращаться путем фосфорилирования (присоединение одного или двух остатков фосфорной кислоты к АМФ), либо дефосфорилирования (отщепление одного или двух остатков фосфорной кислоты от АТФ). При дефосфорилировании выделяется значительное количество энергии, используемое в организме для протекания тех или иных биологических процессов.

Схема взаимопревращений АМФ, АДФ и АТФ:

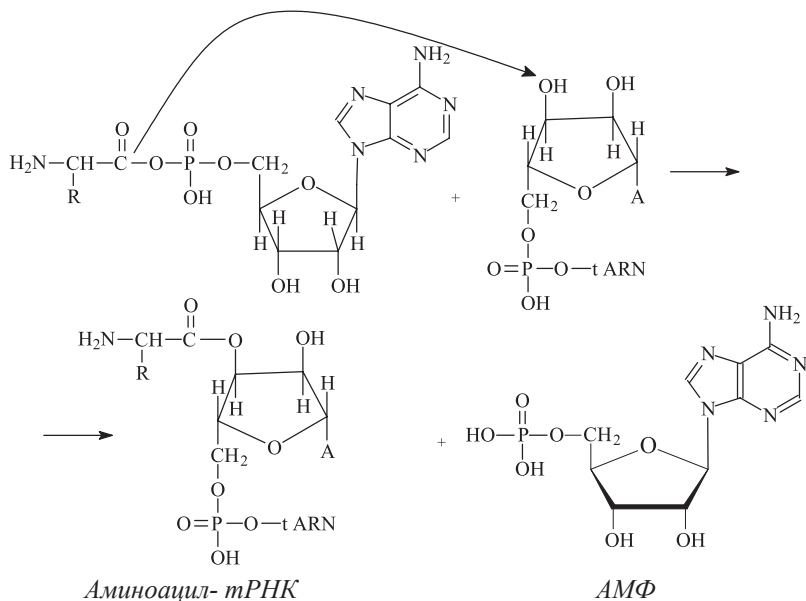


При разрыве макроэргической (ангидридной) связи выделяется 32 кДж. Поставляемая энергия используется во всех живых клетках, за счет которой в организме протекают реакции фосфорилирования, а также биосинтез нуклеиновых кислот, пептидов и белков.

В организме, например, в процессе биосинтеза белка, роль АТФ состоит в активации аминокислоты в виде аминокциладенилата:



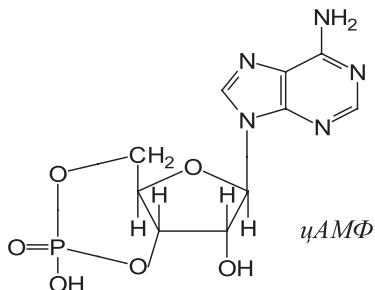
Активированная таким образом аминокислота (за счет образования ангидридной связи) далее взаимодействует с соответствующей ей тРНК по схеме:



Важную роль в процессах метаболизма играют коферменты-нуклеотиды.

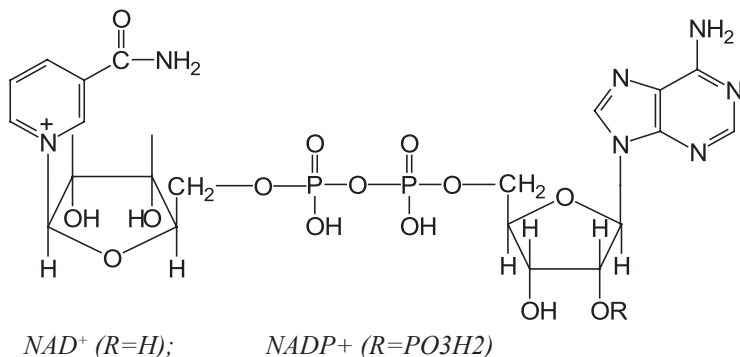
Циклический АМФ (цАМФ) контролирует активность ряда ферментов, выполняя тем самым роль вторичного медиатора, т. е. промежуточного регулятора процесса обмена веществ.

цАМФ имеет следующее строение:

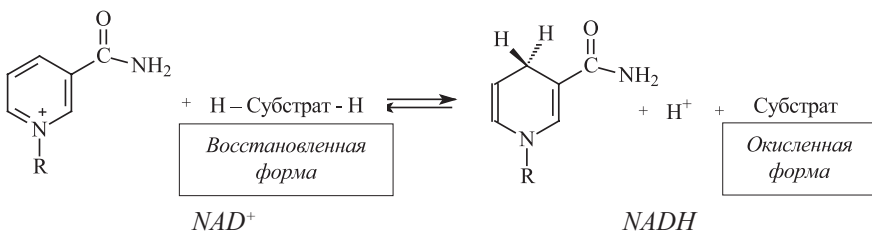


Кофермент *никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺)* и его фосфат (*NADP⁺*) осуществляют перенос протонов и электронов в окислительно-восстановительных процессах. Эти коферменты образованы одной

молекулой адениловой кислоты и одной молекулой такого мононуклеотида, в котором азотистым основанием является амид никотиновой кислоты. Мононуклеотиды соединены между собой пирофосфатной связью:



Основой действия коферментов NAD^+ и $NADP^+$ является способность пиридинового катиона обратимо присоединять гидрид-ион (т.е. два электрона и один протон):



Обычно для простоты восстановленные формы NAD^+ и $NADP^+$ изображают символами $NADH$ и $NADPH$.

В ходе биологического дегидрирования, являющегося особым случаем окисления, субстрат теряет два атома водорода, т. е. два протона и два электрона ($2H^+$, $2e$) или протон и гидрид-ион (H^+ и H^-). Кофермент NAD^+ обычно рассматривается как акцептор гидрид-иона. В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона пиридиновое кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Данный процесс обратим.

В реакции окисления ароматический пиридиновый цикл переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл. В связи с потерей ароматичности возрастает энергия $NADH$ по сравнению с NAD^+ . Увеличение энергетического содержания происходит за счет части энергии, выделяющейся в результате превращения спирта в альдегид. Таким образом, $NADH$ запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

33. ОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ

Липиды представляют собой жиры или жироподобные вещества растительного или животного происхождения. К ним принадлежат жиры и воски, которые относятся к простым липидам, а также фосфатиды и гликолипиды.

Липиды содержатся во всех клетках живых организмов и принимают участие в разнообразных физиологических и биологических процессах. По строению они являются химически неоднородным классом веществ. Однако все липиды обладают общей особенностью – растворимостью в неполярных растворителях (эфир, хлороформ, углеводороды).

Липиды принадлежат к числу важных в биологическом отношении веществ, входящих в состав всех живых клеток. В настоящее время липиды рассматриваются уже не только как форма запаса метаболического топлива и как материал для построения мембран. Углубление знаний о липидах привело к новому пониманию функции этих природных соединений и восприятию их как биологически активных веществ. Установлено, что липиды являются важнейшими регуляторами и медиаторами, участвующими во многих происходящих в организме физиологических процессах.

Разное отношение жироподобных веществ к воздействию гидролизующих реагентов стало основой для деления липидов на омыляемые и неомыляемые.

Омыляемые липиды подразделяют на *простые липиды*, гидролиз которых приводит к смеси только спиртов и карбоновых кислот (*жиры и воски*), и *сложные липиды*, образующие при гидролизе, кроме спиртов и карбоновых кислот, также фосфорную кислоту, моно- или олигосахариды (*фосфолипиды и гликолипиды*).

К неомыляемым липидам относят неспособные к гидролизу *изопреноиды и простагландины*.

33.1. Простые липиды. Жиры. Воски

32.1.1. Жиры

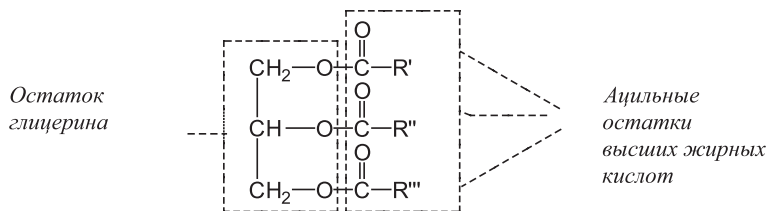
Жиры представляют собой полные сложные эфиры глицерина с алифатическими жирными кислотами. Их называют также триглицеридами.

Триацилглицерины бывают *простыми* и *смешанными*: простые включают остатки одинаковых кислот, смешанные – разных. Природные

Насыщенные жирные кислоты поступают в организм с пищей, а также путем биосинтеза. Ненасыщенные жирные кислоты не образуются в организме человека; они поступают только с пищей, поэтому их называют незаменимыми.

В состав жиров входят, как правило, полные эфиры глицерина, включающие остатки разных кислот.

Общая формула триацилглицеринов имеет вид:



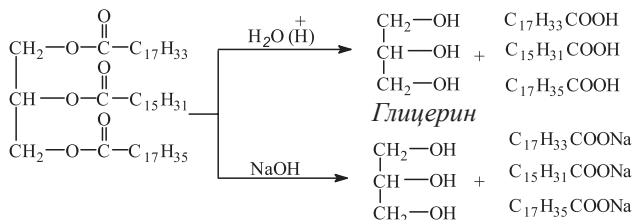
По консистенции жиры могут быть твердыми или жидкими. Твердые жиры содержат преимущественно остатки насыщенных жирных кислот. В состав жидких жиров, обычно называемых маслами, входят в основном остатки ненасыщенных жирных кислот. Жиры животного происхождения, как правило, твердые, растительные жиры – жидкие.

Мерой содержания ненасыщенных жирных кислот является **йодное число**. Под этим термином понимают количество иода в граммах, которое могут присоединить 100 г жира.

33.1.2. Химические свойства жиров

Химические свойства жиров определяются их химической природой – принадлежностью к сложным эфирам и наличием в большинстве случаев двойных связей в ацильных остатках высших жирных кислот.

• **Гидролиз жиров.** Наиболее важная реакция триацилглицеридов – это гидролиз сложноэфирных связей. Как и у всех сложных эфиров, гидролиз триацилглицеринов катализируется как кислотами, так и щелочами. Например:



Пальмитоолеостеарин

В результате щелочного гидролиза жиров образуется смесь глицерина и натриевых солей жирных кислот. Указанные соли называются мылами, а реакция щелочного гидролиза жиров, при которой образуются мыла, омылением.

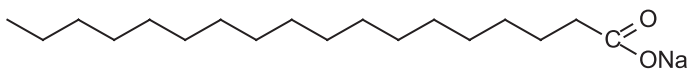
Реакцию гидролиза жиров используют для установления качества жира. С этой целью определяют так называемое число омыления, которое характеризует общее содержание свободных и связанных в триглицериды жирных кислот.

Число омыления – это количество миллиграммов KOH, которое расходуется при гидролизе 1 г жира.

Следует отметить, что в качестве примеси жиры содержат некоторое количество свободных карбоновых кислот, о содержании которых судят по значению кислотного числа (число нейтрализации). **Кислотное число** – это количество миллиграммов KOH, необходимое для нейтрализации 1 г жира.

Разность между числом омыления и кислотным числом составляет эфирное число, характеризующее содержание остатков жирных кислот, связанных сложноэфирными связями с глицерином.

Молекулы мыла содержат в своей структуре гидрофильный карбоксилат – анионный фрагмент (или карбоксильную группу) и гидрофобный углеводородный фрагмент, поэтому они проявляют поверхностно-активные свойства. По наличию в молекулах карбоксилатных групп мыла относят к анионным поверхностно-активным веществам (ПАВ).

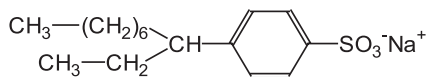


Неполярный углеводородный фрагмент

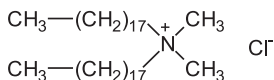
Полярная часть

В настоящее время широкое распространение получили синтетические моющие средства, которые, как и мыла, относятся к ПАВ. В зависимости от строения полярной части молекулы, синтетические моющие средства делят на анионные, катионные и нейтральные.

К анионным детергентам относятся соли сульфокислот, например, *n*-(3-децил)- бензолсульфонат натрия:

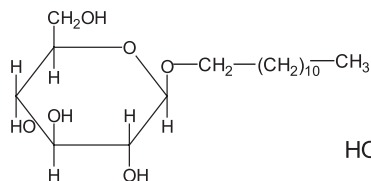


К катионным детергентам относятся прежде всего неионогенные аммониевые соли, например:

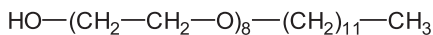


N,N- диметил- *N,N*- диоктадециламмония хлорид

Примерами нейтральных (неионогенных) детергентов могут служить некоторые гидроксилсодержащие соединения:

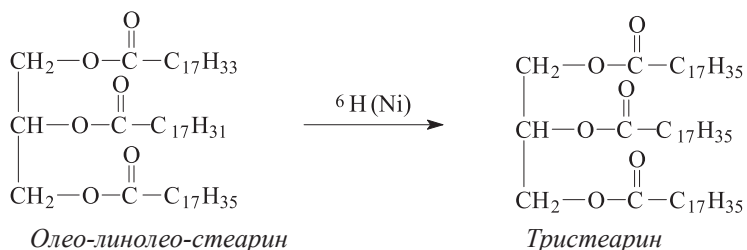


β-Додecilглюкозид



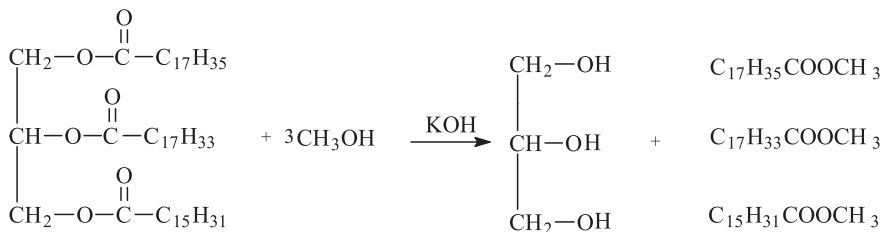
O-Додecilоктаэтиленгликоль

• **Гидрогенизация жиров.** Гидрогенизации подвергаются растительные масла и жиры, получаемые из морских животных. В основу процесса положена реакция присоединения водорода по месту двойных связей ненасыщенных кислот. Например:



Промышленные жиры, получаемые путем гидрогенизации растительных масел, используют в производстве кулинарных жиров и маргарина.

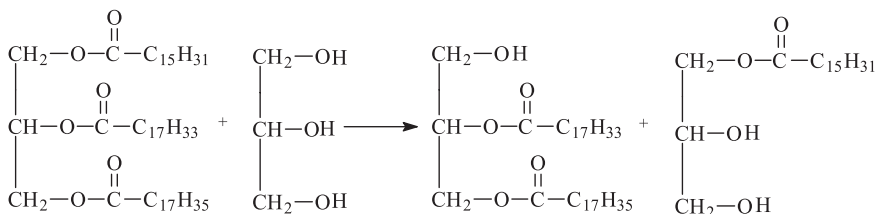
• **Переэтерификация.** Переэтерификация триацилглицеринов может осуществляться с использованием спиртов. Для ацилглицеринов характерно взаимодействие с низшими спиртами с образованием эфиров соответствующих кислот и глицерина. Эта реакция называется *алкоголиз* или по названию спирта – *метанолиз*, *этаноллиз*, *глицеролиз* и др. Например, реакция метанолиза используется для превращения высших жирных кислот, входящих в состав липидов, в метиловые эфиры:



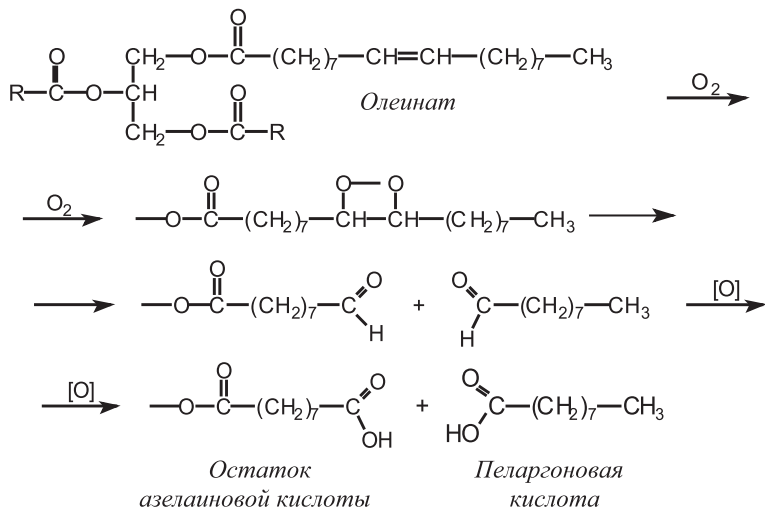
Метанолиз применяется в фармацевтическом анализе для установления жирнокислотного состава липидов хроматографическими методами.

В промышленности аналогичная реакция составляет основу процесса получения биотоплива из растительных масел.

Глицеролиз используется для получения частично этерифицированных ацилглицеринов, применяемых в качестве основ и эмульгаторов при изготовлении мазей, кремов и суппозиториях.



• **Окисление жиров.** Причиной легкой окисляемости жиров кислородом воздуха является наличие двойных связей в углеводородном радикале жирных кислот, что приводит к «прогорканию» жиров. При их окислении образуются альдегиды и кислоты с короткими углеродными цепями, которые обуславливают неприятный запах.

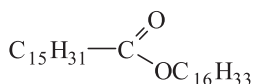


При окислении жиров, в составе которых преобладают остатки насыщенных жирных кислот, характерно образование кетонов.

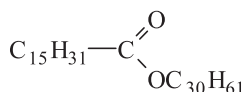
33.1.3. Воски и твины

Воски – это сложные эфиры высших карбоновых кислот и высших спиртов, содержащие четное число атомов углерода. Чаще всего в состав восков входят цетиловый ($C_{16}H_{33}OH$) и мирициловый ($C_{39}H_{81}OH$) спирты.

Например, *спермацет*, состоящий в основном из цетина, который выделяют из головы кашалота, используется в фармации как основа для мазей и кремов. *Пчелиный воск* содержит до 72% мирицилпальмитата, а также свободные жирные кислоты и углеводороды.



Цетилпальмитат



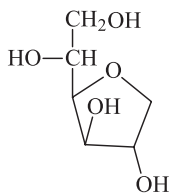
Мирицилпальмитата

Воски образуют защитную смазку на коже человека и животных, входят в состав защитного покрытия от высыхания листьев растений, кожуры фруктов, покровных тканей у насекомых. Воски находят применение в фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности при изготовлении кремов и мазей.

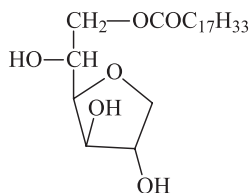
В фармацевтической и косметической промышленности в качестве неионогенных эмульгаторов широко используются *спэны* и *твины*.

Спэны представляют собой сложные эфиры высших жирных кислот с циклическим спиртом сорбитаном.

В зависимости от входящих в состав высших жирных кислот и степени этерификации спирта, различают несколько видов спэнов. Наиболее распространен спэн-80, основным компонентом которого является сорбитанмоноолеат.



Сорбитан

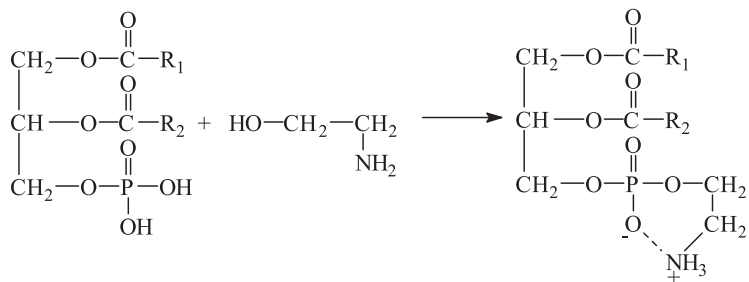
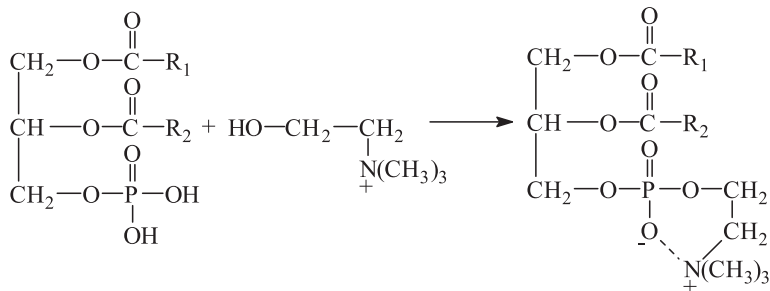


Сорбитан моноолеат

Для повышения гидрофильности спэнов в их молекулу дополнительно вводят остатки полиэтиленгликоля.

Эфиры высших жирных кислот и полиоксиэтилированного сорбитана называются твинами.

Общая структура твинов:

*Коламин**Кефалин**Холин**Лецитин*

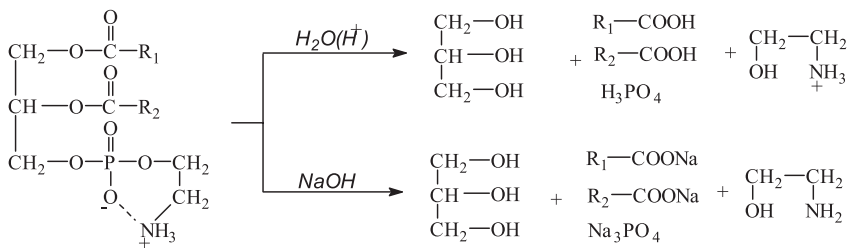
В фосфолипидах находятся кислотный и основной центр, и они способны образовать внутренние соли.

Фосфолипиды являются биологически важными соединениями. Они участвуют в построении клеточных мембран, способствуют обмену и транспорту липидов.

Биологическая роль фосфатидов как веществ, действующих на границе раздела фаз, обусловлена наличием как гидрофильных, так и гидрофобных групп в молекуле. Гидрофобная часть молекулы состоит из алифатической цепи жирных кислот, а остальная часть молекулы, состоящая из остатков глицерина, фосфорной кислоты и аминок спирта, образует гидрофильный конец молекулы фосфолипида.

33.2.1. Химические свойства

Фосфолипиды содержат четыре сложноэфирные связи: две O-CO- и две C-O-P, которые способны гидролизоваться как в кислой, так и в щелочной среде, например:



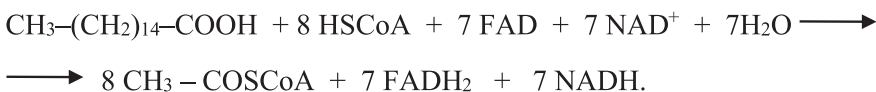
Липиды и их структурные компоненты участвуют во многих окислительных процессах, происходящих в организме.

Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. Ферментативное окисление жирных кислот является существенным источником энергии.

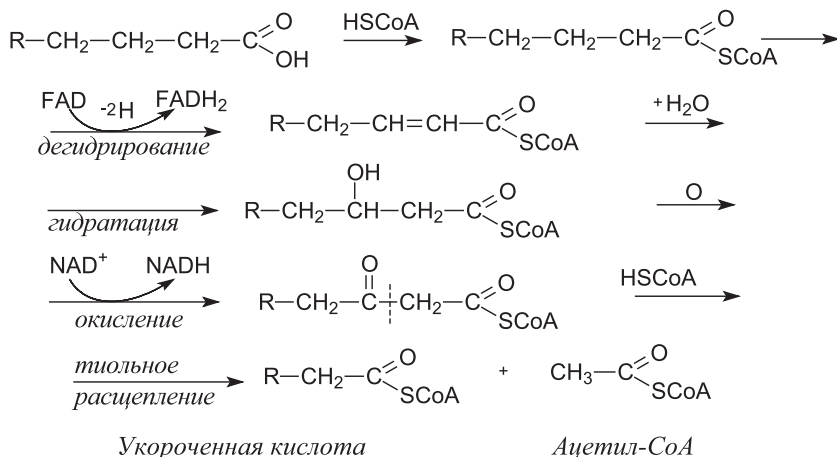
• ***β-Окисление.*** Это один из основных путей метаболизма высших жирных кислот в организме. Высшие жирные кислоты содержат большое число С-Н связей, при окислении которых выделяется энергия. Данный путь окисления называют β-окислением, так как окисление жирной кислоты происходит у β-атома углерода.

Начальная стадия процесса состоит в активировании кислоты путем взаимодействия ее с коферментом А (HSCoA) и превращении в более реакционноспособный сложный тиоэфир. Затем происходит дегидрирование с образованием α,β-ненасыщенной активированной жирной кислоты. Присоединение молекулы воды к двойной связи приводит к образованию β-гидрокси-производного тиоэфира высшей жирной кислоты. Дальнейшее окисление приводит к образованию β-оксопроизводного. В результате последующего отщепления ацетильной группы в виде ацетилкофермента А углеводородная цепь укорачивается на два атома углерода. Жирная кислота, укороченная на два атома углерода, опять подвергается последовательным реакциям дегидрирования, гидратации, окисления и отщепления ацетил-СоА. Таким образом, конечными продуктами β-окисления высшей жирной кислоты в результате ряда последовательных циклов являются молекулы ацетил-СоА.

Например, в результате β-окисления пальмитиновой кислоты образуются 8 молекул ацетил-СоА согласно общему уравнению:



Общая схема цикла процесса β-окисления может быть представлена следующим образом:



Далее Ацетил-СоА включается в цикл Кребса, где происходит дальнейшее окисление.

Ацетил-СоА играет также важную роль в организме как переносчик ацетильной группы на другие субстраты. В частности, с его участием из холина синтезируется нейромедиатор ацетилхолин и др.

• **Пероксидное окисление липидов.** При воздействии высокоактивных свободных радикалов липиды могут подвергаться пероксидному окислению. В небольшом количестве свободные радикалы присутствуют всегда в нормальных условиях физиологической среды, и свободно-радикальные процессы в норме проходят в клетке постоянно. Однако под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды эти процессы могут усиливаться.

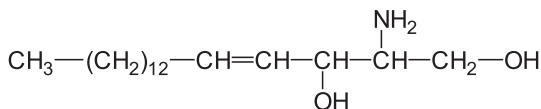
В составе липидов наиболее подвержены действию свободных радикалов высшие жирные кислоты, содержащие двойные связи. При атаке гидроксильным радикалом метиленовой группы, соседней с двойной связью, возникают радикалы аллильного типа, стабилизированные за счет участия π -электронов двойной связи. При действии кислорода образуются два пероксильных радикала, различающиеся расположением пероксидной группы, а именно: у атомов углерода С-8 и С-11. В водной среде пероксильные радикалы легко превращаются в гидропероксиды, которые ввиду своей нестабильности уже при комнатной температуре распадаются с образованием альдегидов, далее окисляющихся в кислоты.

В результате получаются в общем случае четыре моно- и дикарбоновые кислоты с более короткими углеродными цепями.

мембран, эластичность, вязкость, проницаемость, гидрофобность и др.), что приводит к их повреждению.

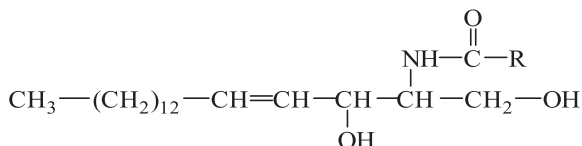
33.3. Сфинголипиды и гликолипиды

Среди других представителей сложных липидов важную роль играют структурные аналоги глицерофосфолипидов – *сфинголипиды* и *гликолипиды*, где вместо глицерина встречаются сфингозин – ненасыщенный длинноцепочный двухатомный аминоспирт:



Сфингозин

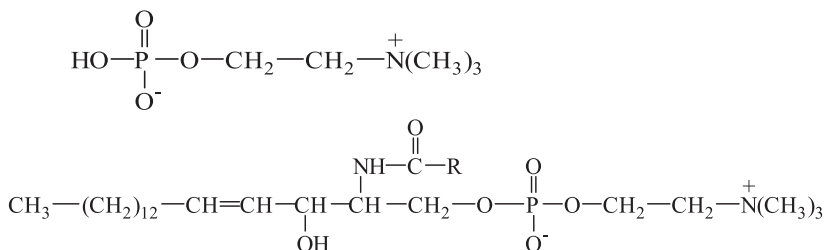
Примером сфинголипидов служат *церамиды* – N-ацильные производные сфингозина:



Церамид

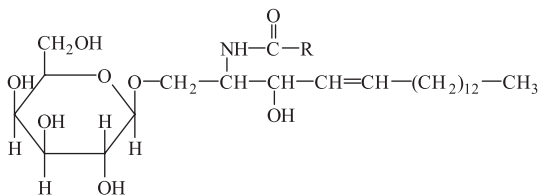
где: *R* – остаток высшей жирной кислоты.

Впервые обнаруженные в нервных тканях *сфингомиелины* представляют собой этерифицированный церамид фосфорилхолиновой группировкой:



Сфингомиелин

Сложные липиды, содержащие в своем составе углеводные остатки, образуют группу гликолипидов. Типичными представителями гликолипидов являются *цереброзиды* и *ганглиозиды*, относящиеся также к сфингозинсодержащим липидам. Например: в галактоцереброзиде остаток церамида связан с Д- галактозой β- гликозидной связью:



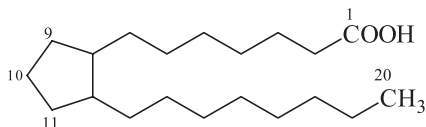
Галактоцереброзид

Ганглиозиды в структурном отношении сходны с цереброзидами, отличаясь тем, что вместо моносахарида содержат сложный олигосахарид.

33.4. Простагландины

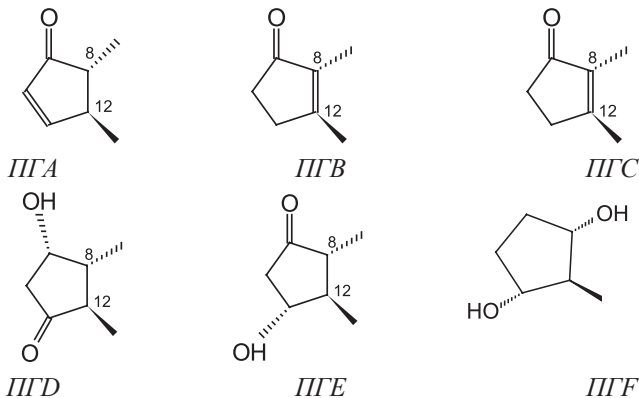
Простагландины относятся к низкомолекулярным биорегуляторам, обладающим разнообразным физиологическим действием; снижают кровяное давление, стимулируют гладкую мускулатуру, ингибируют свертывание крови, стимулируют работу кишечника, легких и бронхов, активируют синтез гликогена в печени и др.

С химической точки зрения простагландины (ПГ) представляют собой производные простановой кислоты:

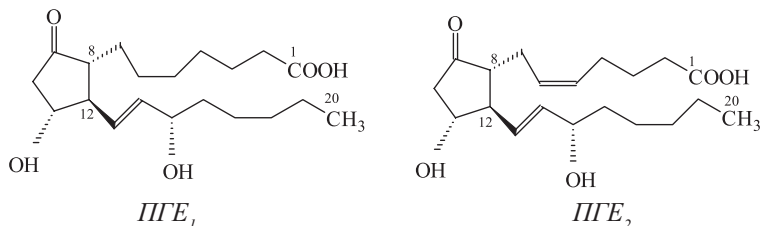


Скелет простановой кислоты в простагландинах включает одну, две или три двойные связи, одну или две гидроксильные группы, а иногда карбонильные группы.

В зависимости от наличия двойных связей и заместителей в циклопентановом кольце простагландины обозначают буквами А, В, С, D, Е и F.

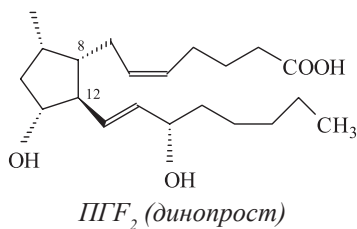


По числу двойных связей в боковых цепях каждая из указанных групп делится на серии. Например, простагландин ПГЕ, содержащий одну двойную связь (транс – C¹³ – C¹⁴) обозначается ПГЕ₁; имеющий еще одну двойную связь – (цис – C⁵ – C⁶) – ПГЕ₂:



Простагландин ПГЕ₃ содержит еще одну двойную связь (цис-C¹⁷-C¹⁸).

Наибольшая активность отмечена у простагландинов групп E, F и A. Например, простагландин ПГФ₂ применяется в медицинской практике под названием динопрост.



Биосинтез простагландинов в организме осуществляется на основе полиненасыщенных жирных кислот, прежде всего, арахидоновой кислоты.

Процесс биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты сопровождается образованием и других биологически активных соединений: **простациклинов**, веществ, препятствующих образованию тромбов и стимулирующих расширение сосудов; **тромбоксаны**, нестабильные, но высокоактивные вещества, которые образуются в тромбоцитах и ответственны за запуск сложного механизма, который способствует агрегации и образованию тромба; **лейкотриены**, активаторы иммунных реакций, которые синтезируются в лейкоцитах.

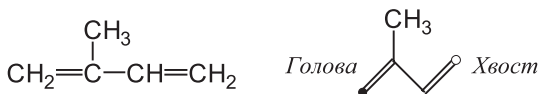
В настоящее время разработаны методы синтеза простагландинов.

34. ИЗОПРЕНОИДЫ

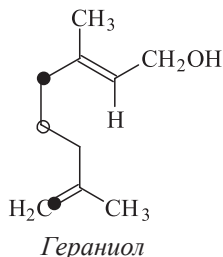
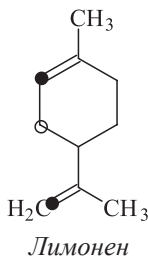
Изопреноиды – большая группа веществ природного происхождения, включающая *терпены*, *терпеноиды* и *стероиды*. Объединяющим признаком для них является общий принцип построения углеродного скелета. Молекулы изопреноидов содержат пятиуглеродные фрагменты, представляющие собой остатки углеводорода изопрена, от которых происходит их название.

Химическое исследование компонентов эфирных масел показало существование ряда изомерных углеводородов формулы $C_{10}H_{16}$, называемых *терпенами*.

Изопреновая единица легко распознается в структуре терпенов.



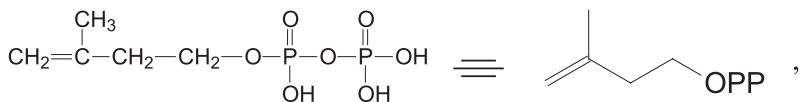
При изучении терпенов установлено, что их молекулы построены из фрагментов изопрена, связанных между собой по принципу «голова к хвосту» (изопреновое правило Л. Ружичка, 1921 г.). Например:



Хотя это правило и не является строгим, то есть известны так называемые нерегулярные изопреноиды, образованные по типу «голова к голове» или «хвост к хвосту», оно помогло выяснить строение многих терпенов и родственных им соединений.

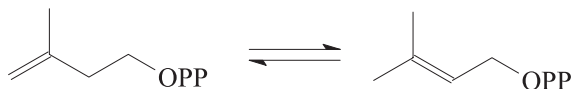
Структура терпенов была продемонстрирована еще в прошлом столетии, когда образование изопрена было подтверждено термическим разложением терпена (α -пинена) и затем образованием терпена (лимонена) путем синтеза диена из изопрена.

Сегодня известно, что растения не синтезируют терпены из изопрена. Источником изопреновых звеньев для всех изопреноидов является 3-метил-3-бутенилпирофосфат (изопренилпирофосфат):

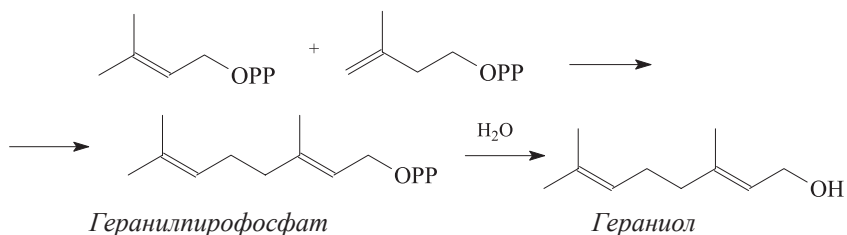


где, *OPP* – пиррофосфат

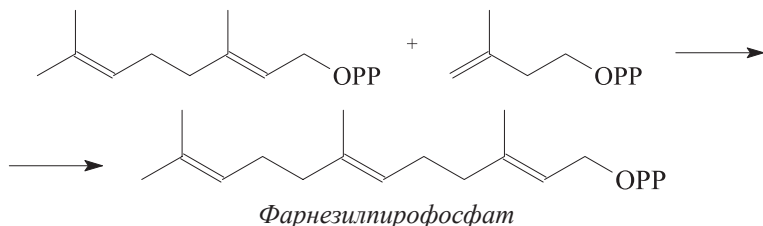
3-Метил-3-бутенилпиррофосфат подвергается ферментативной изомеризации в 3-метил-2-бутенилпиррофосфат:



Далее, при конденсации 3-метил-2-бутенилпиррофосфата с изопренилпиррофосфатом образуется гераниол (C_{10}):



Геранилпиррофосфат путем конденсации с изопренилпиррофосфатом приводит к образованию предшественника сесквитерпенов *фарнезилпиррофосфата* (C_{15}):



Восстановительная конденсация двух молекул фарнезилпиррофосфата приводит к *скавалену*, предшественнику стероидов.

34.1. Терпеноиды

Группа терпенов включает *терпеновые углеводороды* и их *кислородсодержащие производные* (спирты, альдегиды и кетоны), называемые терпеноидами.

Терпеновыми углеводородами называют ненасыщенные углеводороды состава $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$, где n указывает на количество изопреновых фрагментов и обычно колеблется от 2 до 8.

Терпеноиды классифицируются по числу изопреновых фрагментов и по структуре углеродной цепи.

По числу изопреновых звеньев терпеноиды делятся на следующие группы:

Монотерпеноиды – содержащие два изопреновых фрагмента ($n=2$, C_{10}).

Сесквитерпеноиды – содержащие 3 изопреновых фрагмента ($n=3$, C_{15}).

Дитерпеноиды – содержащие 4 изопреновых фрагмента ($n=4$, C_{20}).

Тритерпеноиды – содержащие 6 изопреновых фрагментов ($n=6$, C_{30}).

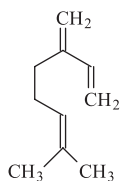
Тетратерпеноиды – содержащие 8 изопреновых фрагментов ($n=8$, C_{40}).

По наличию или отсутствию цикла в молекуле терпены, помимо прочего, делят на *алифатические* (ациклические) и *циклические*, причем, сами циклические, в зависимости от количества циклов, подразделяют на *моноклические*, *бициклические* и *трициклические*.

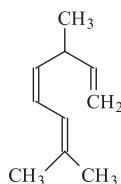
В природе терпены встречаются в составе *эфирных масел*. В отличие от жирных масел, эфирные масла являются летучими и полностью испаряются, не оставляя жирных пятен. Эфирные масла – источники запахов различных растений.

34.1.1. Ациклические монотерпены

Основу углеродного скелета ряда ациклических монотерпенов составляют структуры изомерных димеров изопрена – *мирцена* и *оцимена*:



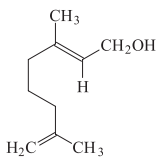
Мирцен



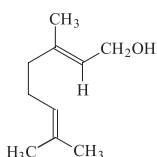
Оцимен

Мирцен содержится в эфирных маслах лавра благородного и хмеля обыкновенного, а оцимен – в эфирном масле листьев базилика обыкновенного.

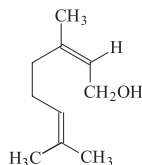
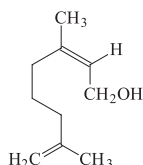
К производным монотерпеновых углеводородов относятся спирты *гераниол* и *нерол*. Они содержат по две двойные связи и являются геометрическими изомерами, причем гераниолу соответствует *цис*-форма, а неролу – *транс*-форма.



Гераниол (транс)



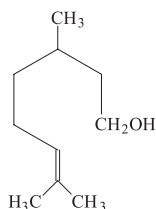
Нерол (цис)



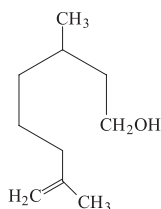
Следует отметить, что для этих соединений характерна еще изомерия положения двойной связи: изопилиденовая и изопропениловая формы.

Эти спирты находятся в гераниевом, розовом и других эфирных маслах как в свободном виде, так и в виде сложных эфиров. Гераниол содержится преимущественно в розовом и гераниевом масле, а нерол – в бергамотовом масле.

Цитронеллол является ненасыщенным первичным спиртом, который имеет одинарную двойную связь с характерным запахом лимона и содержится в эфирных маслах розы и герани. Находится в двух изомерных формах, которые отличаются по положению двойной связи: изопропилиденовой форме (I) и изопропенильной форме (II).

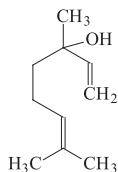


Изопропилиденовая форма (I)

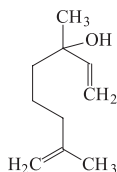


Изопропенильная форма (II)

Линалоол представляет собой третичный диеновый спирт, оптически активный, изомер с гераниолом и неролом. Он содержится в маслах лаванды, бергамота, кориандра, апельсина и розы.

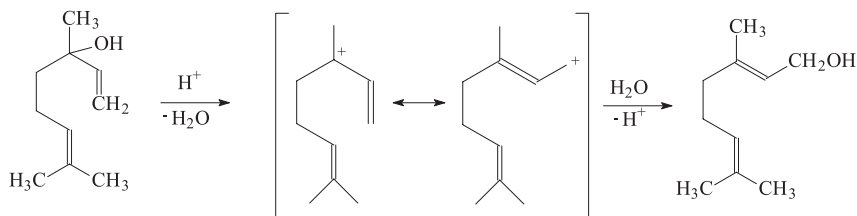


Изопропилиденовая форма



Изопропенильная форма

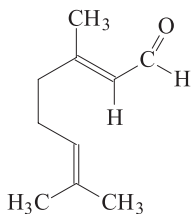
Линалоол легко изомеризуется в гераниол и нерол при обработке кислотами с образованием промежуточного сопряженного аллильного катиона:



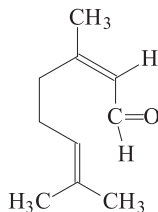
Линалоол

Гераниол

Цитраль является наиболее распространенным ациклическим терпеноидом, он содержится во многих эфирных маслах, являясь основным компонентом лимонного масла. Это альдегид, соответствующий гераниолу и неролу. Он существует в двух *цис-транс*-изомерных формах, называемых *цитраль а (гераниаль)* и *цитраль б (нераль)*.



Цитраль а (гераниаль)

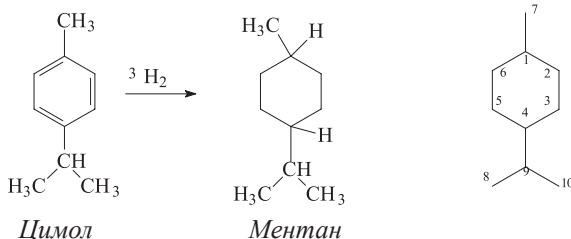


Цитраль б (нераль)

Природный цитраль является смесью обеих форм и находится в многочисленных эфирных маслах, особенно в лимонном. Это желтая маслянистая жидкость с характерным лимонным запахом. Проявляет антисептическое, болеутоляющее и противовоспалительное действие, в медицине применяется главным образом в глазной практике. В качестве душистого вещества применяется в парфюмерной и пищевой промышленности.

34.1.2. Моноциклические монотерпеноиды

В основе строения молекул большинства моноциклических терпеноидов находится скелет ментана (1-изопропил-4-метилциклогексан). Ментан получают гидрированием цимолы (п-изопропилметил-бензола). Образуется преимущественно *цис*-изомер.



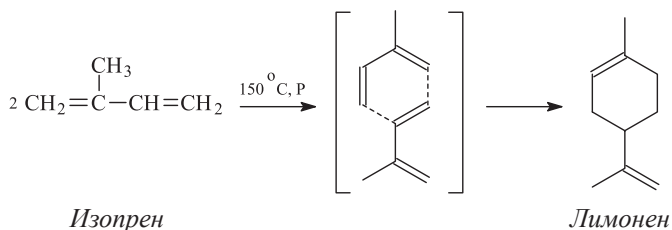
Цимол

Ментан

В природе существуют моноциклические терпены $C_{10}H_{16}$, называемые ментадиенами. Наиболее распространенный ментадиен – **лимонен**.

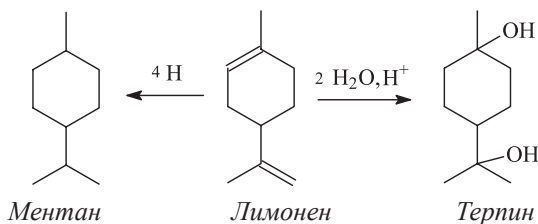
Молекула лимонена имеет один асимметрический атом углерода и существует в виде двух зеркальных изомеров. Лимонен является компонентом апельсинового, бергамотного, тминного и сельдерейного масел. Он же обуславливает запах лимонного масла. Оптически активные

формы лимонена получают из названных эфирных масел. Рацемический лимонен (дипентен) можно получить димеризацией изопрена при нагревании под давлением изопрена:



Возможность как цепной, так и циклической димеризации изопрена наглядно иллюстрирует генетическую взаимосвязь ациклических и циклических монотерпенов.

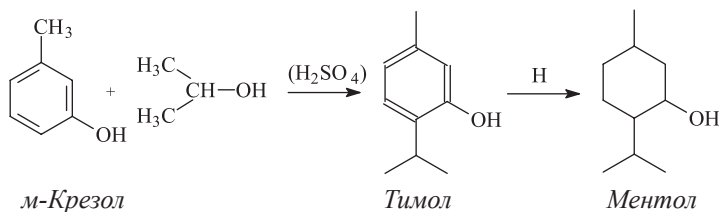
Ментадиены обладают химическими свойствами ненасыщенных углеводов. Так, при каталитическом гидрировании лимонен превращается в *ментан*, а при гидратации получается гликоль, называемый *терпином*.



Терпин используется в парфюмерной промышленности, а в форме гидрата он используется в медицине в качестве отхаркивающего средства.

Ментол (2-изопропил-5-метилциклогексанол) – основной компонент эфирного масла мяты перечной, относится к гидроксипроизводным ментана.

В промышленности ментол получают алкилированием *m*-крезола с последующим гидрированием полученного тимола в присутствии катализатора:

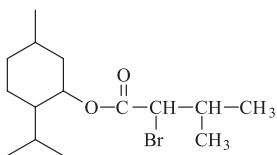


Ментол – летучее кристаллическое вещество с сильным мятным запахом, охлаждающим вкусом, вызывающее характерное чувство холода и покалывания при втирании в кожу. Растворяется в этаноле, ограниченно – в воде, перегоняется с водяным паром.

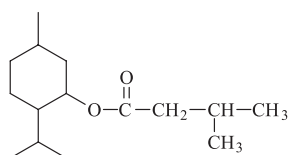
Проявляет химические свойства вторичных спиртов.

Применяется как слабое антисептическое, успокаивающее и обезболивающее средство в составе целого ряда лекарственных препаратов (*бороментол, пектусин* и многие другие). Благодаря приятному запаху и вкусу ментол нашел широкое применение в кондитерской и парфюмерно-косметической промышленности.

Сложные эфиры ментола и изовалериановой кислоты используются в качестве лекарственных средств при стенокардии как сосудорасширяющие препараты:

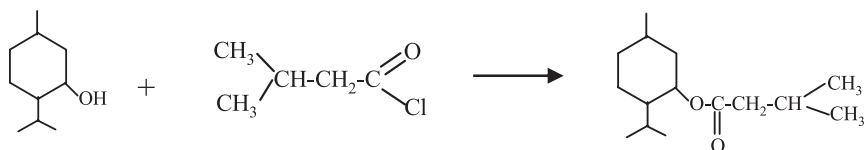


Ментил-α-бромизовалерианат
(Валокордин, корвалол)



Ментилизовалерианат
(Валидол)

Синтетически ментилизовалерианат получают ацилированием ментола хлорангидридом изовалериановой кислоты:



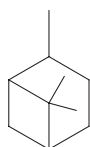
Ментол

Хлорангидрид изовалериановой кислоты

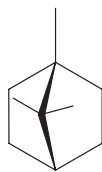
Ментилизовалерианат
(Валидол)

34.1.3. Бициклические терпены

Натуральные бициклические терпены содержат двойную связь. Наиболее важными являются производные насыщенных углеводов *пинан* и *борнан*.



Пинан

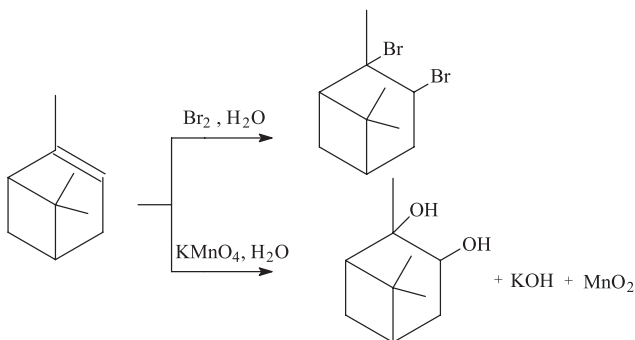


Борнан

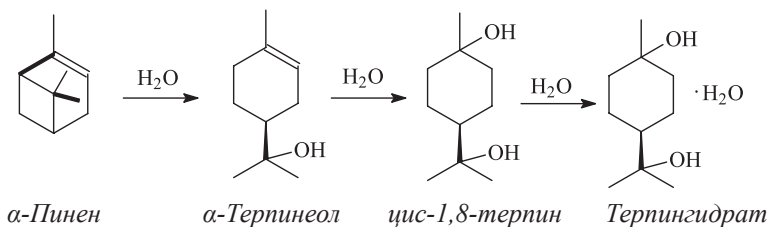
Чаще других производных этой группы терпенов в природе встречается ***α*-пинен**.

***α*-Пинен** находится в различных эфирных маслах, но наибольшее его количество содержится в терпентинном масле – *скипидаре* (до 75 %). Получают скипидар перегонкой с водяным паром живицы, которая выделяется при надрезах коры хвойных деревьев, главным образом, сосны.

Наличие двойной связи определяется характерными реакциями обесцвечивания бромной воды или раствора перманганата калия:



***α*-Пинен** является основным источником синтеза терпингидрата, согласно схеме:

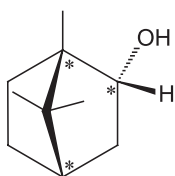


При выдерживании на воздухе пинен и скипидар окисляются кислородом с образованием пероксида, который можно обнаружить по его окислительным свойствам (по отношению, например, к HI). Затем пероксид превращается в кетон группы пинана – *вербенон*, содержащийся в некоторых эфирных маслах.

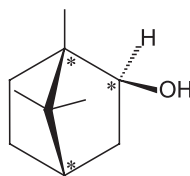
Пинен и соответственно скипидар широко используются в качестве растворителей для лаков и красок. Они выполняют роль ускорителя затвердевания (высыхания) красок благодаря присутствию примеси вышеупомянутых пероксидов, стимулирующих пероксидное окисление ненасыщенных цепей высших жирных кислот и образование полимерных соединений из жиров (олифы).

Пинен используют также в качестве исходного вещества для получения синтетической камфоры. Скипидар часто применяют для втирания в кожу как раздражающее, обезболивающее и антисептическое средство.

Спиртом борнанового (камфанового) ряда является **борнеол** (борниловый спирт или 2-камфанол). Он имеет три асимметрических атома углерода в молекуле, и поэтому оптические изомеры у него представлены, помимо энантимеров, парой диастереомеров – борнеолом и изоборнеолом. При кипячении с металлическим натрием в ксилоле борнеол и изоборнеол превращаются друг в друга.

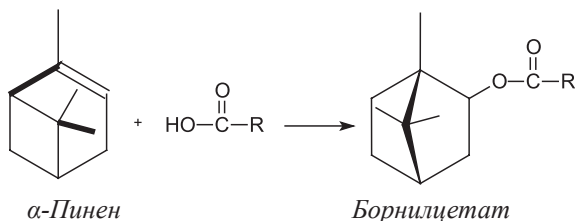


Борнеол



Изоборнеол

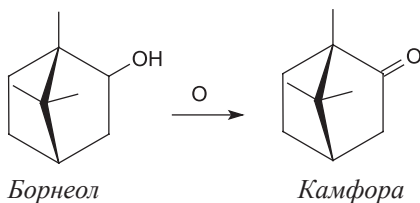
Борнеол получают омылением борнилацетата, который в количестве 30-40 % входит в состав пихтового масла. Сложные эфиры борнеола можно синтезировать, хотя и с невысокими выходами, путем присоединения органических кислот к α -пинену:

 α -Пинен

Борнилцетат

Борнеолы представляют собой бесцветные кристаллические вещества со специфическим камфорно-хвойным запахом, растворимые в спиртах и эфире, практически нерастворимые в воде. Сублимируются ниже температуры плавления.

Борнеолы проявляют химические свойства вторичных спиртов. При окислении хромовой кислотой H_2CrO_4 образуют кетон – камфору.



Борнеол

Камфора

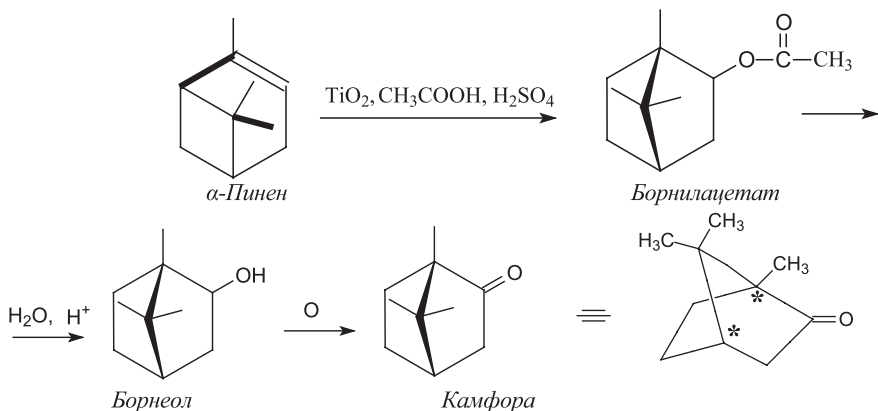
Борнеолы и их эфиры применяют как душистые вещества в парфюмерной, мыловаренной и кондитерской промышленности. Понижают кровяное давление, малотоксичны. Борнеол и борнилацетат, выделяемые из пихтового масла, служат сырьем для получения камфоры.

Камфора (2-камфанон) – бициклический кетон на основе камфана (борнана).

Камфору добывают из древесины камфорного дерева, произрастающего во Вьетнаме, Китае, на Тайване и в Японии. Его культивируют в тропических районах. Камфора также входит в состав эфирных масел сибирской пихты, базилика, камфорного шалфея и др.

Потребность в камфоре не удовлетворяется только природными ее источниками. Для этого разработаны различные синтетические и полусинтетические методы получения, часто отличающиеся между собой лишь исходным сырьем.

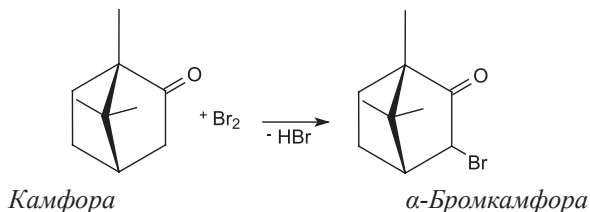
Синтетически в промышленности камфору получают из α -пинена, экстрагированного из скипидара. На первой стадии, в присутствии TiO_2 присоединение уксусной кислоты происходит с образованием борнилацетата. Последний подвергают омылению, а образовавшийся борнеол окисляют хромовой смесью в камфору.



Камфора представляет собой бесцветное кристаллическое вещество (t плавления -178°C) с резким характерным запахом, летучее (сублимируется), легко перегоняемое с водяным паром. Легко растворяется в спирте, малорастворимо в воде.

По химическим свойствам камфора – типичный кетон: Она образует оксимы, семикарбазоны, фенилгидразоны, дает другие реакции на кетонную группу. Метиленовая группа в α -положении к карбонильной

проявляет СН-кислотные свойства, взаимодействуя с бромом, образует α -бромкамфору:

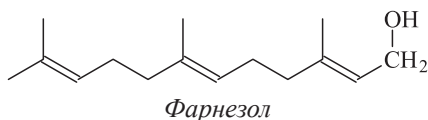


В медицине нашли широкое применение как оптически активные, так и рацемическая формы камфоры. Растворы камфоры используют наружно как антисептическое и местнораздражающее средство, подкожно – стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры, обменные процессы в сердечной мышце, препятствуют образованию тромбов и др. Камфора служит исходным веществом для синтеза бромкамфоры.

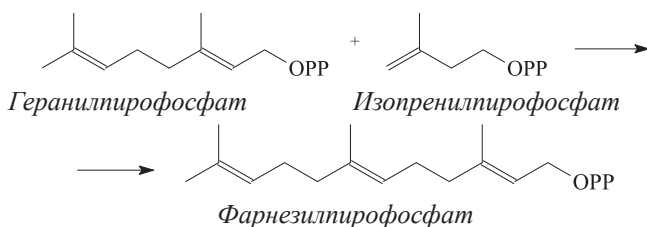
Помимо медицинского применения, камфора широко используется в промышленности как пластификатор в производстве целлулоида, компонент бездымных порохов, является репеллентом против моли, комаров и др. Бромкамфора применяется как успокаивающее средство при заболеваниях центральной нервной системы, улучшает сердечную деятельность.

34.1.4. Сесквитерпеноиды

Наиболее распространенным представителем является фарнезол ($C_{15}H_{26}O$), который содержится в цветках липы и является промежуточным звеном в синтезе сквалена.



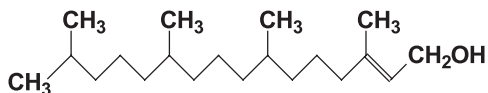
Фарнезол образуется в процессе синтеза терпеноидов в растениях путем конденсации геранилпирофосфата с изопренилпирофосфатом:



При димеризации фарнезилпирофосфата последнего по типу «голова к голове» образуется сквален, предшественник стероидов. Фарнезилдифосфат является также исходным соединением для синтеза других полиизопреноидов.

34.1.5. Дитерпеноиды

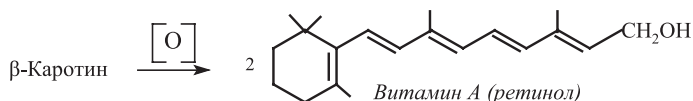
Дитерпеноиды широко распространены в природе, выделяются обычно из высококипящих фракций эфирных масел растений. Например, дитерпеноидом является фитол – составная часть хлорофилла.



Фитол

К классу дитерпеноидов относятся витамины А, Е, К и Q.

• **Витамин А (ретинол)**. Витамин А содержится только в продуктах животного происхождения. Богатыми его источниками являются сливочное масло, яичный желток, печень животных и морских рыб, рыбий жир. В растениях витамин А не встречается, но многие из них содержат его предшественник (провитамин) β-каротин, из которого в организме человека и животных образуется витамин А. Витамин А является первичным спиртом с пятью сопряженными двойными связями, который образуется в результате окислительного расщепления β-каротина.

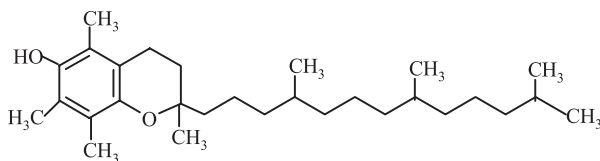


По физическим свойствам – кристаллическое вещество желтого цвета (t плавления – 63–64 °С), легкорастворимое в жирах. Витамин А считается фактором роста. При недостатке его в пище наблюдается задержка роста, исхудание, высыхание роговицы глаза (ксерофтальмия), понижается сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям. Ранним признаком А-витаминной недостаточности является ослабление сумеречного зрения (куриная слепота).

В отличие от витаминов группы А, непосредственно относящихся к терпенам, в структурах витаминов групп Е и К присутствуют еще и ароматические фрагменты.

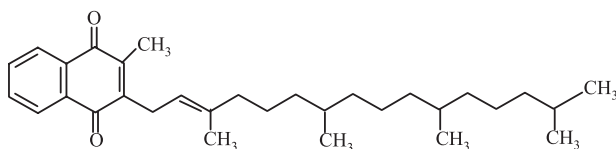
• **Витамин Е (α-токоферол)** представляет собой производное гидрохинона с боковыми изопреновыми звеньями. Содержится в растительных маслах. Доказано, что является антистерильным фактором,

его отсутствие развивает бесплодие. Ингибирует процесс пероксидного окисления жирных кислот.



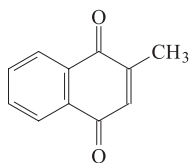
Витамин E (α-токоферол)

• **Витамины К.** Витамины К – групповое название для ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, сходного строения и близких по функции в организме. Обычно они имеют метилированный нафтохиноновый фрагмент с переменной по числу звеньев алифатической боковой цепью в положении 3. **Филлохинон** (также именуемый витамином К₁) содержит 4 изопrenoидных звена, одно из которых является ненасыщенным.

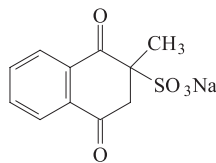


Витамин К₁

В настоящее время известен ряд производных нафтохинона, обладающих антигеморрагическим действием, которые получены синтетическим путём. К их числу относятся следующие соединения: витамин К₃ (2-метил-1,4-нафтохинон), викасол и др:



Витамин К₃ (менадион)



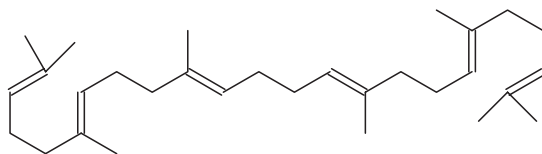
Викасол

34.1.6. Тритерпены

Тритерпеноиды весьма широко распространены в живой природе, как в животных, так и в растительных организмах.

Важнейшим представителем этой группы изопреноидов является **сквален**. Этот ненасыщенный углеводород был впервые выделен из масла печени акулы, и как выяснилось позже, содержится почти во всех живых организмах и является ключевым соединением в биосинтезе три-

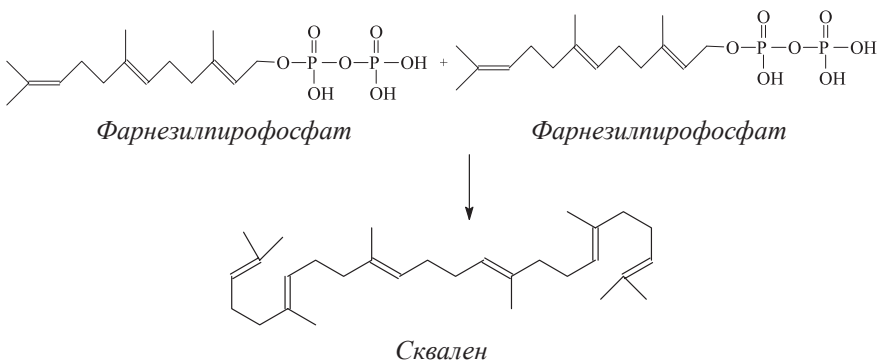
терпеноидов и стероидов.



Сквален

Молекула сквалена состоит из двух молекул фарнезила, соединенных в середине цепи по типу «хвост к хвосту», и является промежуточным звеном в биосинтезе стеролов.

Сквален образуется в процессе биосинтеза стеролов путем конденсации двух молекул фарнезилпирофосфата:



Очень распространен, поскольку является промежуточным продуктом биосинтеза холестерина.

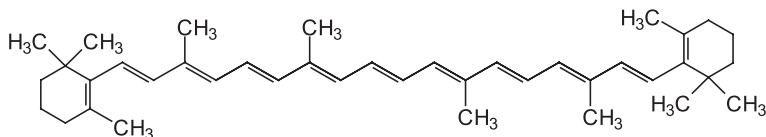
34.1.7. Тетратерпены

• **Каротиноиды** – многочисленная группа природных пигментов тетра-терпенового ряда. Каротиноиды присутствуют во всех фотосинтезирующих организмах. В растениях каротиноиды участвуют в процессе фотосинтеза, они защищают фотосинтетический комплекс от вредного воздействия, образующегося в процессе фотосинтеза синглетного кислорода. В организмах животных каротиноиды не синтезируются, а поступают с пищей.

Центральная часть молекул большинства каротиноидов представлена ациклическим тетра-терпеновым фрагментом, в середине которого имеется связь «хвост к хвосту». В этом же фрагменте расположена хромофорная система из девяти сопряженных двойных связей, обуславливающая

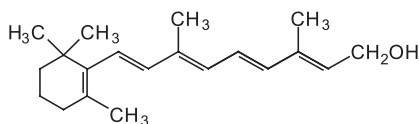
глубокую окраску каротиноидов.

Наиболее значимым и распространенным каротином является **β-каротин**. Другие каротины обычно сопутствуют β-каротину, но содержатся в меньших количествах, это α-каротин, γ-каротин, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Все они предшественники витамина А.

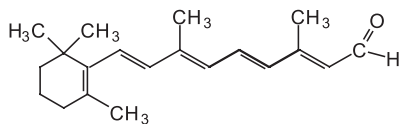


β-Каротин

В организме β-каротин при действии фермента каротиназы расщепляется с образованием двух молекул витамина А, который далее окисляется в альдегид 11-транс-ретиаль:



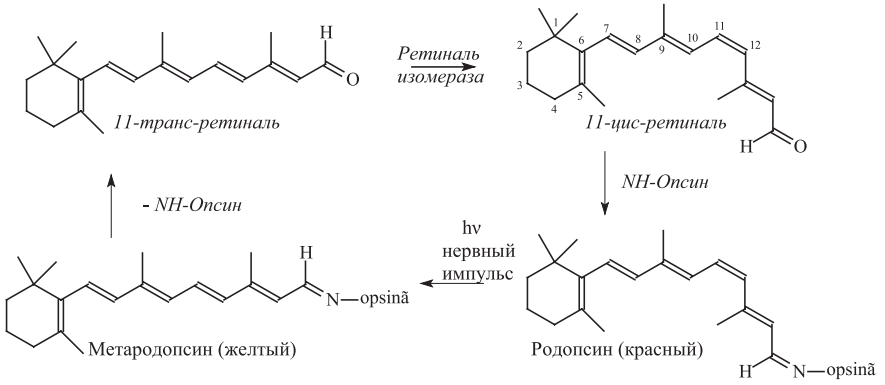
Ретинол (витамин А)



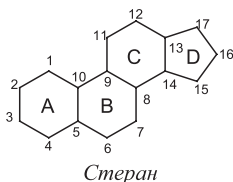
Ретиаль

Витамин А представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимое в жирах, содержащихся в рыбьем жире, яичном желтке и других продуктах. При недостатке витамина А в организме нарушается нормальный рост, механизм зрения, а также понижается сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям.

Роль ретинола в процессе зрительного восприятия изучена достаточно хорошо. В организме он окисляется в альдегид 11-транс-ретиаль, который под действием фермента *ретиальизомеразы* превращается в 11-цис-ретиаль, а затем связывается с белком палочек сетчатки опсином в иминосоединение с образованием светочувствительного пигмента родопсина. При поглощении света в результате фотоизомеризации ретиальный компонент родопсина переходит в 11-транс-ретиаль, его конформация существенно изменяется, и он отделяется от опсина. Эта реакция служит пусковым механизмом, обеспечивающим возбуждение палочек сетчатки глаза.



35. СТЕРОИДЫ



К стероидам относят вещества животного и растительного происхождения, в основе структуры которых находится система циклопентанопергидрофенантрена (стерана).

Структура стерана содержит систему из четырех колец (А, В, С и D) с тремя сочленениями.

Приведенная в формуле нумерация атомов углерода не отвечает правилам систематической номенклатуры циклоалканов, но является общепринятой в химии стероидов.

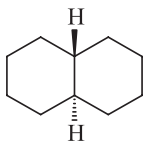
К стероидам принадлежат многочисленные природные соединения, среди которых *стерины*, *стероидные гормоны*, *желчные кислоты*, *сердечные гликозиды* и др. Соединения каждой из перечисленных групп имеют свои структурные особенности, определяющие их специфическую биологическую активность.

Стероиды широко используются в медицине, сельском хозяйстве в качестве высокоэффективных лекарств и кормовых добавок.

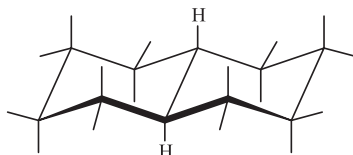
35.1. Стереизомерия

Стероидную циклическую систему можно рассматривать как состоящую из пергидрофенантрена и циклопентана. Циклогексановые кольца А, В и С, входящие в стерановую систему, находятся в наиболее выгодной конформации кресла и могут сочленяться как по типу *цис*-, так и *транс*-декалина.

транс-декалин:

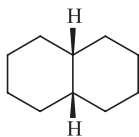


Конфигурация

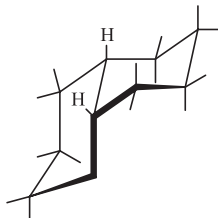


Конформация

цис-декалин:

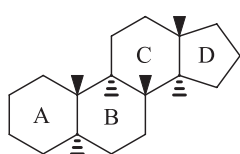


Конфигурация



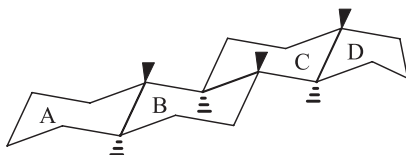
Конформация

В зависимости от типа сочленения *цис*- или *транс*-колец А и В, все стероиды делятся на два ряда: на 5 α -ряд (А/В-*транс* сочленения) и 5 β -ряд (А/В *цис*-сочленения). Остальные кольца В, С, D в подавляющем большинстве стероидов сочленены по типу *транс*-сочленения и редко по *цис*-типу для колец С и D:

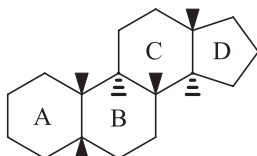


Конфигурация

5- α -стеран А/В, В/С, С/Д – *транс*-сочленения

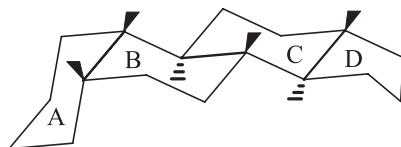


Конформация



Конфигурация

5- β -стеран А/В-*цис*-, В/С, С/Д-*транс*-сочленения



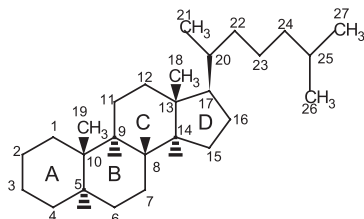
Конформация

Рассмотрим кратко строение, стереохимию и биологические функции основных групп стероидов. Для каждой группы стероидов характерен определенный углеводород, который лежит в основе структуры.

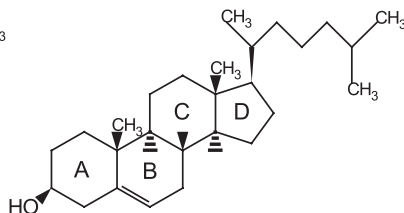
35.2. Стерины

Родоначальником группы стерина является углеводород *холестан*, содержащий 27 атомов углерода. Холестан представляет собой 10,13-диметил-17-изооктилстеран.

Стерины – это группа стероидов, в основе которых находится углеводород холестерин, имеющий гидроксильную группу в положении 3. Стерины подразделяют на зоостерины, фитостерины и микостерины. Наиболее распространенным зоостерином в организмах животных и человека является *холестерин* (холестен-5-ол-3- β):



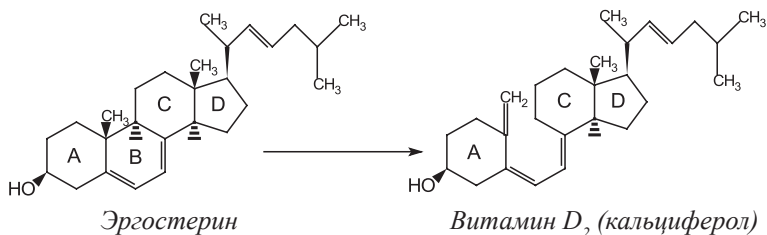
Холестан

Холестерин (Холестен-5-ол-3- β)

Холестерин – вторичный спирт, кристаллизуется в виде игл (t плавления – 149°C), присутствует во всех тканях тела человека и животных, особенно много его в спинном и головном мозге. В организме человека из холестерина синтезируются другие группы стероидов, как гормоны коры надпочечников (кортикостероиды), половые гормоны, желчные кислоты. При нарушении холестеринового обмена он откладывается на стенках артерий, вследствие чего развивается заболевание – атеросклероз.

Эргостерин (эргостерол, 24-метил-5,7,22-холестантриен-3 β -ол) относится к группе микостеринов. По химическому строению эргостерин, как и холестерин, представляет собой одноатомный ненасыщенный спирт. Но эргостерин, в отличие от холестерина, содержит три двойные связи в положениях 5, 7 и 22, а также метильную группу в положении 24.

Под действием УФ-света эргостерин изомеризуется в витамин D₂ (эргокальциферол). В процессе изомеризации происходит разрыв связи между C-9 и C-10.

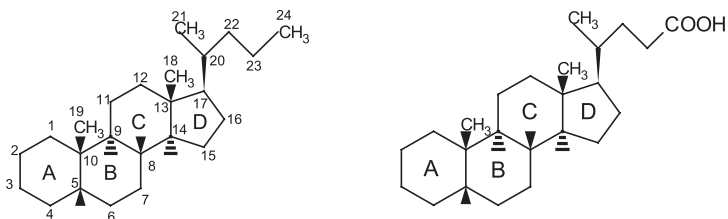


Поэтому эргостерин является провитамином D₂. Он содержится в большом количестве в дрожжах.

Витамины группы D регулируют фосфорно-кальциевый обмен в организме и необходимы животным и человеку для нормального метаболизма кальция и фосфора, т.е. для роста нормальных зубов и костей. Недостаток витамина D является причиной возникновения рахита у детей.

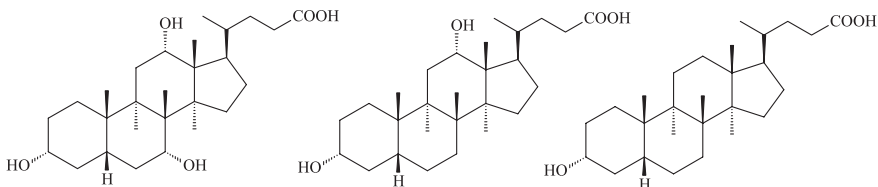
35.3. Желчные кислоты

Родоначалником желчных кислот является углеводород *холан*, который при окислении превращается в *холановую кислоту*.



Холан (10,13-диметил-17-вторпентилстеран) *5- β -Холановая кислота*

Дальнейшее гидроксирование холановой кислоты приводит к получению желчных кислот. В организме желчные кислоты получаются в результате метаболизма холестерина. Около 75% холестерина, синтезированного в печени, используется при синтезе желчных кислот. Желчные кислоты помогают перевариванию жиров, поступающих с пищей в кишечник. В желчи в основном содержатся *холевая, дезоксихолевая и литохолевая кислоты*.

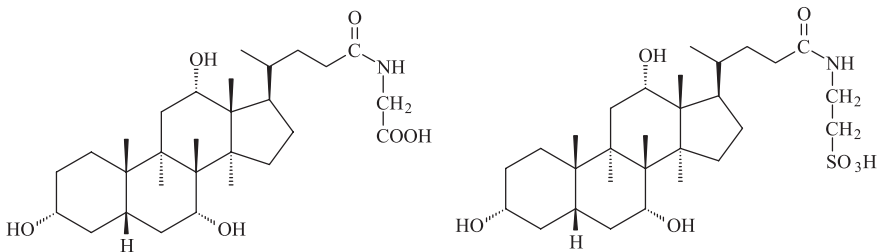


*Холевая кислота
(3 α -, 7 α -, 12 α -
тригидрокси-5 β -
холановая кислота)*

*Дезоксихолевая
кислота (3 α -, 12 α -
дигидрокси-5 β -
холановая кислота)*

*Литохолевая кислота
(3 α -гидрокси-5 β -
холановая кислота)*

В желчи желчные кислоты находятся обычно не в свободном виде, а в виде амидов с аминокислотой глицином $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ или таурином $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$. Так, холевая кислота находится в виде гликохолевой и таурохолевой кислот.



Гликохолевая кислота

Таурохолевая кислота

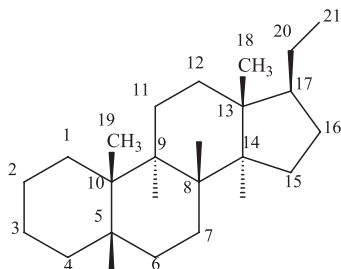
Натриевые и калиевые соли этих кислот, благодаря поверхностно-активным свойствам, способны эмульгировать жиры и тем самым облегчают их переваривание и всасывание.

35.4. Стероидные гормоны

Отличают четыре группы стероидных гормонов: *кортикостероиды* (гормоны коры надпочечников), *андрогенные гормоны* (мужские половые гормоны), *эстрогенные гормоны* (женские половые гормоны) и *гестогенные гормоны* (гормоны желтого тела).

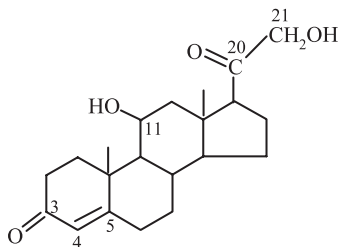
35.4.1. Кортикостероиды (гормоны коры надпочечников)

Кортикостероиды вырабатываются в коре надпочечников. По химической природе они являются производными углеводорода *прегнана*.

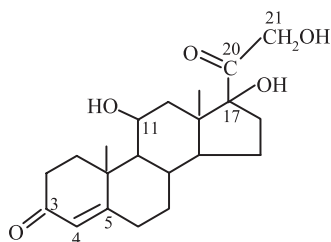


Прегнан (10,13-диметил-17-этилстеран).

По характеру воздействия на процессы обмена кортикостероиды делят на две группы: *глюкокортикоиды*, регулирующие углеводный обмен, и *минералокортикоиды*, влияющие на солевой обмен (обмен Na^+ , K^+ и воды). Важными представителями глюкокортикоидов являются *гидрокортизон* (11 β -,17 α -,21-тригидроксиипрегнен-4-дион-3,20) и *кортикостерон* (11- β -,21-дигидроксиипрегнен-4-дион-3,20).



Гидрокортизон

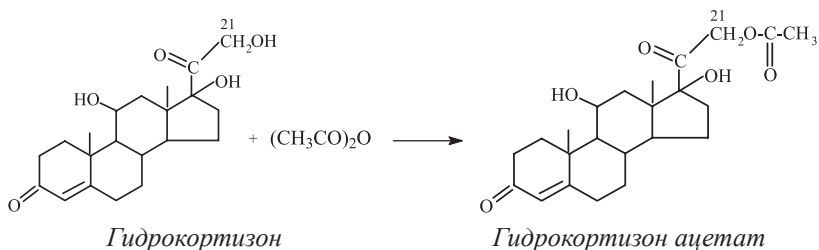


Кортикостерон

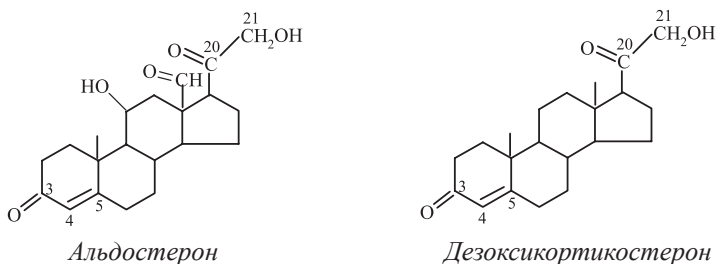
Эти соединения содержат в положениях С-3 кетонную, С-17 – гидроксильную и гидроксиацетильные группы, а в положении С-4 – двойную связь. Гидрокортизон, кроме того, имеет у С-11 гидроксильную группу, а кортикостерон, в отличие от него, не содержит при С-17 гидроксильную

группу. Глюкокортикоиды оказывают активное влияние на углеводы и белковый обмен. Они действуют как антагонисты инсулина и повышают содержание глюкозы в крови, возбуждая в печени процессы глюконеогенеза и препятствуют использованию глюкозы в мышцах. Глюкокортикоиды проявляют противовоспалительное и антиаллергическое действие.

Практическое применение имеет гидрокортизон ацетат, который получают ацетилированием гидрокортизона:



Основными представителями минералокортикоидов являются *альдостерон* и *дезоксикортикостерон*.

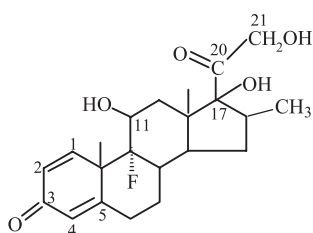


Эти соединения содержат в положениях С-3 – кетонную, С-17 – гидроксиацетильную группы, а в положении С-4 – двойную связь. Альдостерон, кроме того, имеет в положении С-11 гидроксильную группу, а в положении С-13 вместо метильной группы содержит альдегидную группу (отсюда и происходит его название).

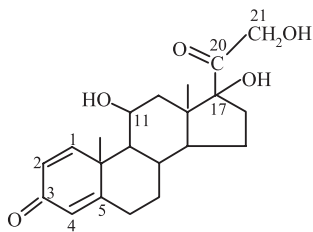
Минералокортикоиды регулируют главным образом обмен натрия, калия, хлора и воды. Они способствуют удержанию ионов натрия и хлора в организме и выведению с мочой ионов калия.

В настоящее время в медицине широко применяются синтетические аналоги кортизона и гидрокортизона – *преднизолон*, *дексаметазон* и др. Эти соединения более активны, чем природные кортикостероиды, действуют в меньших дозах, оказывают меньшее влияние на минеральный обмен.

Характерной особенностью химического строения дексаметазона является наличие в его молекуле атома фтора в положении С-9.



Дексаметазон



Преднизолон

Повышенная активность 9 α -фторостероидов объясняется тем, что за счет индуктивного эффекта атома галогена усиливаются кислотные свойства соседней 11 β -ОН группы, из-за чего она образует более прочную водородную связь с рецептором, кроме того, 9 α -фторостероиды труднее окисляются за счет 11 β -спиртовой группы в менее активные 11-кетостероиды.

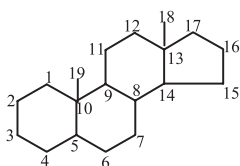
35.4.2. Андрогенные гормоны (мужские половые гормоны)

В основе химического строения андрогенных гормонов находится углеводород андростан (10,13-диметилстеран).

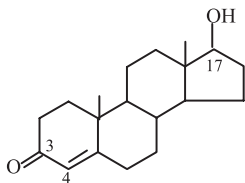
Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами, они регулируют развитие и функционирование репродуктивной деятельности самцов, работу половых желез, сперматогенез, рост организма в целом.

Кроме того, они принимают участие в регуляции белкового обмена, способствуют улучшению адаптации, повышают устойчивость организма к изменяющимся условиям внешней среды, замедляют процессы старения.

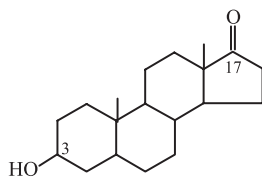
Важнейшими мужскими половыми гормонами являются *андростерон* (3 α -гидрокси-5 α -андростан-он-17) и более активный *тестостерон* (17 β - гидрокси-андростен-4-он-3):



Андростан



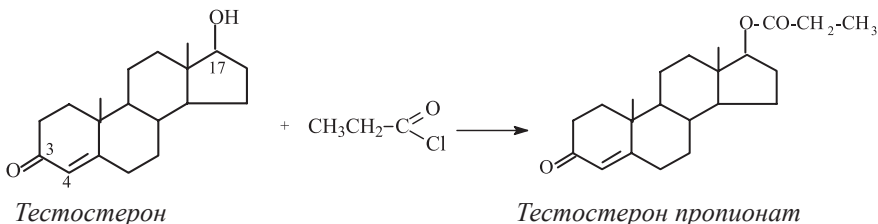
Тестостерон



Андростерон

Оба гормона имеют две ангулярные метильные группы. Тестостерон содержит в положениях С-3 – кетогруппу, С-17 – гидроксильную группу, а в положении С-4 – двойную связь. Андростерон имеет в положении С-3 – гидроксильную, а в положении С-17 – карбонильную группы. Андрогены оказывают влияние на развитие вторичных половых признаков у мужчин, содействуют формированию мужского телосложения.

Для практического применения используется тестостерон пропионат, который получается ацилированием тестостерона:



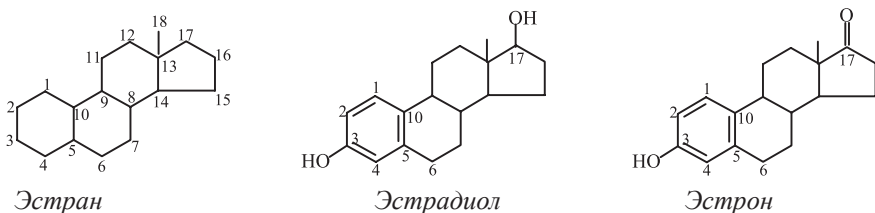
Сложные эфиры андрогенных гормонов обладают более высокой активностью, чем сами гормоны. Это объясняется меньшей скоростью метаболизма ацилированной формы гормона и, следовательно, более полным его использованием организмом.

35.4.3. Эстрогенные и гестагенные гормоны (женские половые гормоны)

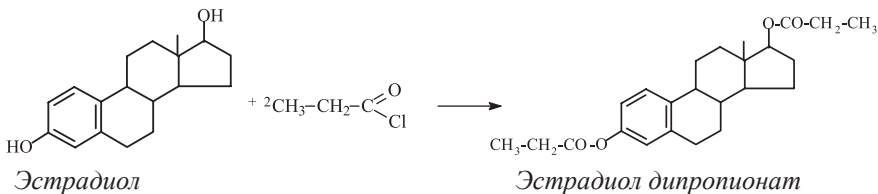
Женские половые гормоны подразделяют на *эстрогены*, которые образуются в фолликулах яичников, поэтому их еще называют фолликулярные гормоны, и *гестагены* (гормоны беременности), образующиеся в желтом теле яичников.

В основе эстрогенов находится углеводород *эстран* (13-метилстеран).

Важнейшими эстрогенными гормонами являются *эстрадиол* (эстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17) и *эстрон* (3-гидроксиэстратриен-1,3,5(10)-он-17). В отличие от андрогенов, в молекулах эстрона и эстрадиола кольцо А является ароматическим, и отсутствует ангулярная метильная группа у С-10.

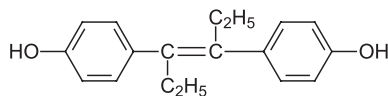
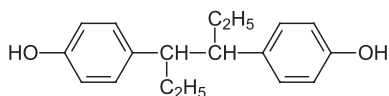


Для практического применения используется эстрадиол дипропионат, который образуется ацилированием эстрадиола:



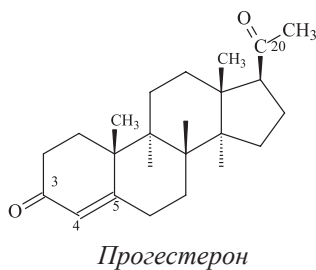
Медицинское применение эстрогенных гормонов в основном связано с недостаточной функцией половых желез.

В настоящее время получен ряд весьма активных синтетических эстрогенов нестероидной структуры (*синэстрол*, *диэтилстильбэстрол* и др.).



Преимущество эстрогенов нестероидного строения состоит в том, что они более устойчивы, поэтому их можно применять перорально.

Гестагены. Гормоном желтого тела является **прогестерон** (*пргенен-4-дион-3,20*). По химической структуре прогестерон является производным углеводорода *прегнан*:



Прогестерон способствует протеканию беременности. Под его влиянием прекращается созревание фолликулов и овуляция. Для медицинского применения он получается синтетическим путем. Прогестерон и его аналоги применяют при маточных кровотечениях, бесплодии, недонашивании беременности.

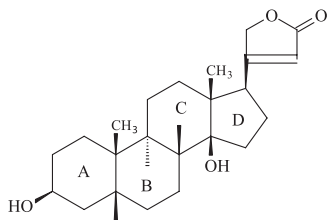
35.5. Сердечные гликозиды

Среди различных гликозидов растительного происхождения и применяемых в медицинской практике особое значение имеют сердечные гликозиды, которые в небольших количествах возбуждают сердечную активность и в связи с этим являются ценными лекарственными средствами.

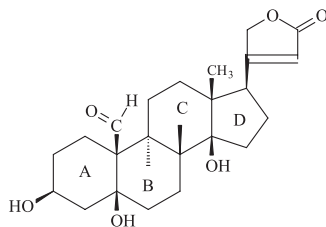
По химической структуре сердечные гликозиды представляют собой О-гликозиды, в молекулах которых агликон имеет стероидную структуру, а углеводный фрагмент представлен остатками моно-, ди-, три- или тетрасахарида.

Связь между углеводом и агликоном является β -гликозидной и осуществляется за счет гидроксильной группы у С-3 циклопентанопергидрофенантренового ядра. Кроме того, агликоны (генины) содержат у С-14 – гидроксильную, у С-13 – метильную группы, а у С-17 – ненасыщенное лактонное кольцо.

Важнейшими агликонами сердечных гликозидов являются **дигитоксигенин** (3β -, 14β -дигидрокси- 5β -карденолид) и **строфантиндин** (3β -, 5β -, 14β -тригидрокси- 5β -карденолид):



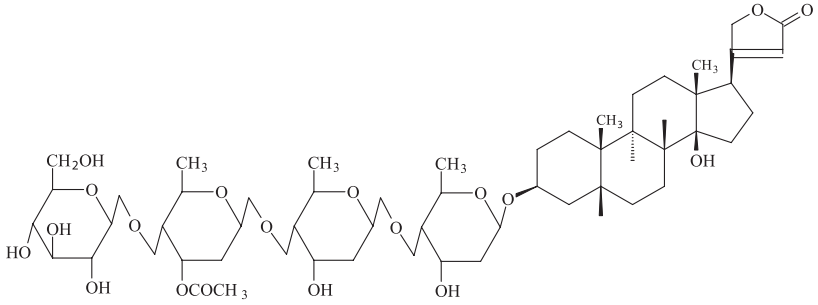
Дигитоксигенин



Строфантиндин

Примером сердечного гликозида служит ланатозид А, выделяемый из наперстянки.

Агликоном в структуре этого гликозида является дигитоксигенин, а углеводная часть содержит три остатка D-дигитоксозы и фрагмент D-глюкозы:



Ланатозид А

36. МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ХИМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

Биохимические превращения лекарственных веществ и других чужеродных соединений в организме человека и животных, происходящие под действием ряда специальных ферментных систем, называются *метаболизмом ксенобиотиков*. Наряду с термином «метаболизм» широко применяется равнозначный термин «*биотрансформация*».

При любом способе введения лекарственных веществ (ЛВ) в организм в большинстве случаев они подвергаются процессу биотрансформации.

Биотрансформация обычно состоит из снижения активности лекарств до исчезновения и ускорения их выведения посредством различных биохимических процессов.

Как правило, биотрансформация ксенобиотических соединений осуществляется небольшим количеством ферментов, которые могут трансформировать большое количество молекул. Синтез некоторых из этих ферментов запускается ксенобиотиком (через процесс индукции фермента), но в большинстве случаев ферменты синтезируются в отсутствие специфического внешнего стимула. Структура фермента биотрансформации (т.е. аминокислотной последовательности) может отличаться у разных людей, что приводит к различиям в скорости биотрансформации ксенобиотиков.

Концентрация ЛВ в организме уменьшается со временем в результате процессов распределения (депонирования), биотрансформации и выведения.

Основную роль в инактивации ЛВ играют метаболические превращения, приводящие к образованию продуктов с измененной химической структурой.

Метаболизм ЛВ – это функция химической защиты организма, направленная на поддержание химического гомеостаза (регуляции химического состава внутренней среды организма).

В процессе биотрансформации ЛВ утрачивают свои специфические свойства; как правило, метаболиты обладают меньшей активностью и меньшей токсичностью. Поэтому метаболизм может рассматриваться как процесс детоксикации. Но это не единственная роль метаболизма. Во многих случаях образуются активные метаболиты, обладающие сходным с родительским веществом, а иногда и иным фармакологическим действием. Не следует также считать, что все метаболиты нетоксичны или менее токсичны. Токсические эффекты многих препаратов обусловлены именно продуктами метаболизма, которые могут оказывать опасные воздействия на организм человека.

Таким образом, изучение метаболизма ЛВ – ключ к пониманию механизма их действия и основа рациональной и безопасной терапии.

Организм животных и человека располагает эффективным механизмом инактивации и выведения *ксенобиотиков* путем их биохимической трансформации (термин «ксенобиотики» происходит от греч. *xenos* – чужой, *bios* – жизнь). К ксенобиотикам относятся и чужеродные для организма ЛВ. Реакции биотрансформации осуществляются под действием ферментов при участии коферментов.

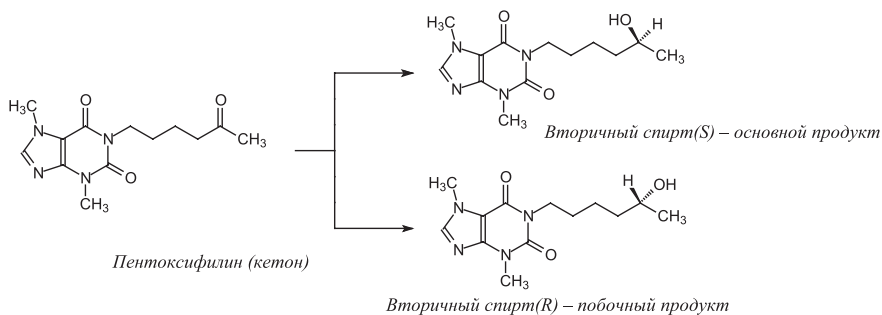
Наиболее важные классы ферментов, которые катализируют биотрансформацию ксенобиотиков, могут быть классифицированы в соответствии с выполняемыми функциями:

- *Оксидоредуктазы* – катализируют окислительно-восстановительные реакции. Окисление связей C-H, C-C, C=C, C-O, C-N, C-S, S-H, N-H, гетероатомов (кислорода, азота, серы). Восстановление связей C=C, C=O, N=N, S-S.
- *Трансферазы* – катализируют перенос группы (карбонильной, ацильной, углеводной, метильной, фосфорильной) от одной молекулы к другой.
- *Гидролазы* – катализируют расщепление связей путем гидролиза. Гидролиз сложных эфиров, амидов, лактонов, лактамов, эпокси-дов, нитрилов, гликозидов, ангидридов.
- *Лиазы* – катализируют расщепление или образование связей без участия окисления или гидролиза. Присоединение небольших молекул к кратным связям или, наоборот, элиминирование от насыщенных соединений с образованием кратных связей.
- *Изомеразы* – катализируют реакции изомеризации. Рацемизация, эпимеризация.
- *Лигазы* – катализируют энергозависимое соединение двух молекул. Их действие сопряжено с гидролизом нуклеозидтрифосфата. Образование – расщепление связей C-O, C-S, C-N, C-C.

Классы ферментов включают в себя подклассы, характеризующиеся определенной реакционной и субстратной специфичностью. Например, разнообразные реакции окисления катализируются многочисленными ферментами – *оксидазами, пероксидазами, монооксигеназами, диоксигеназами, дегидрогеназами, гидроксилазами* и т. д. Гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты осуществляют фосфатазы, а диэфиров – фосфодиэстеразы.

Многие ксенобиотические соединения, особенно лекарственные средства, содержат один или несколько хиральных центров и могут существовать в форме энантиомеров и/или диастереоизомеров. Биотрансформация некоторых из хиральных ксенобиотических соединений происходит стереоселективно – то есть, один из энантиомеров (диастереоизомеров) биотрансформируется быстрее, чем другой. В некоторых случаях ахиральные молекулы (или ахиральные центры) превращаются в смесь энантиомерных метаболитов, и это превращение может происходить стереоселективно, так что один из энантиомеров предпочтитель-

но образуется. Кетоны могут быть восстановлены ферментами до смеси энантиомерных вторичных спиртов, и это часто происходит с высокой степенью стереоселективности. Например, для пентоксифиллина, лекарство, рекомендуемое для расстройств кровообращения:



Восстановление кетонов до вторичных спиртов является обратимой реакцией, и такие взаимопревращения могут привести к обращению конфигурации, и в этом случае, например, вторичный спирт с R-конфигурацией окисляется до кетона (который является ахиральным); это, в свою очередь, сводится к вторичному спирту с S-конфигурацией (т.е. R-спирт → кетон → S-спирт).

36.1. Пути метаболических превращений лекарственных веществ

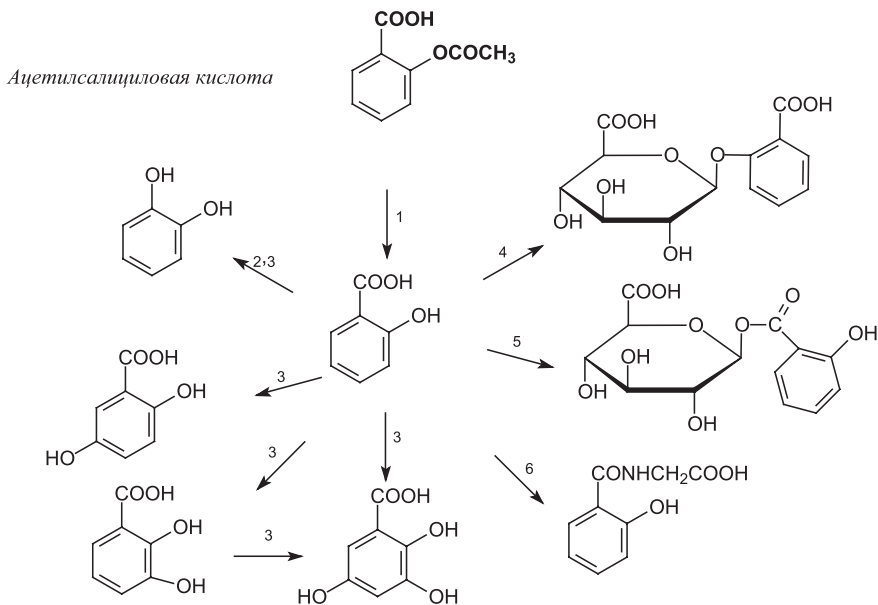
Основные пути биотрансформации ЛВ в организме животных и человека подразделяются на метаболические процессы I и II фазы.

Реакции I фазы обеспечивают специфическую перестройку молекулы субстрата с образованием более полярных функциональных групп. Отсюда I фазу биотрансформации называют также фазой *функционализации*. Цель защитных систем организма – образовать в молекуле гидрофобного ЛВ более гидрофильные группы, такие как -ОН, -COOH, -NH₂, -NHR и др., в результате чего образуются продукты, лучше растворимые в воде, что облегчает их выведение из организма. Такая цель может достигаться либо непосредственным введением новых функциональных групп, например, прямым гидроксированием субстратов, либо превращением имеющихся функциональных групп – гидролизом сложных эфиров и амидов, восстановлением альдегидов и кетонов в спирты, окислением первичных спиртов в кислоты, окислением алкенов в диолы, окислительным дезалкилированием фрагментов -NR₂, -NHR, -OR, -SR молекулы исходного ЛВ.

В процессе **реакций II фазы** – фазы **конъюгации** – происходит введение в молекулу исходного или уже модифицированного субстрата небольших, высокополярных и сильно ионизированных при физиологических значениях рН эндогенных соединений, таких как глюкуроновая, уксусная или серная кислота, глицин, глутатион. Эти превращения всегда приводят к еще большему повышению гидрофильности ксенобиотиков.

Условность разделения реакций на фазы состоит в том, что не все ЛВ обязательно претерпевают метаболические превращения по двухфазной схеме. Конъюгации, как правило, должна предшествовать I фаза, т. е. **функционализация**, но существует много ЛВ, которые могут сразу образовывать конъюгаты, минуя I фазу. И, наоборот, известны многочисленные примеры, когда метаболиты, образовавшиеся посредством реакций I фазы, без последующей конъюгации выводятся почечным путем из организма.

И все же подавляющее большинство ЛВ метаболизируются несколькими путями: последовательно или параллельно. Например, пути метаболических превращений одного из наиболее широко распространенных лекарственных средств – ацетилсалициловой кислоты:



36.2. Реакции I фазы биотрансформации

К реакциям I фазы биотрансформации относятся разнообразные процессы окисления, восстановления, гидролиза ксенобиотиков в организме животных и человека.

При изучении курса органической химии большое внимание уделялось умению прогнозировать реакционную способность соединений, исходя из их химического строения (распределения электронной плотности в молекуле, наличия тех или иных реакционных центров и т. д.). Пути метаболических превращений ЛВ в организме животных и человека также обусловлены именно строением этих веществ (наличием определенных функциональных групп, гидрофобных и гидрофильных участков молекул, пространственной доступностью реакционных центров). Поэтому, исходя из структуры ЛВ, можно предсказывать возможные превращения, которые могут осуществляться с ними в биологической среде организма.

Одним из важнейших критериев такого прогноза является то, что защитные функции организма стремятся превратить ксенобиотик как можно в более полярное, более гидрофильное производное с целью ускорения его экскреции и детоксикации.

И все же, учитывая, что на ЛВ действует совокупность ферментных систем организма, предсказать все возможные продукты биотрансформации, а тем более их количественное соотношение, затруднительно. Наиболее прогнозируемыми являются реакции гидролиза, с которых начинается рассмотрение метаболических превращений ЛВ.

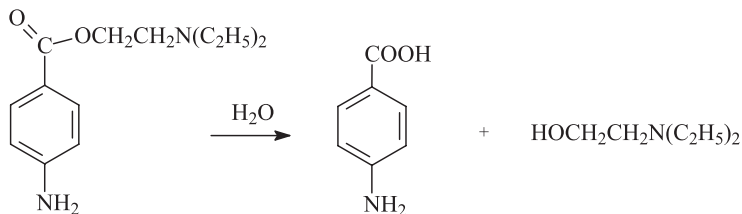
36.2.1. Реакции гидролиза

Гидролиз – один из главных путей метаболических превращений ЛВ, содержащих сложноэфирные, амидные, гликозидные связи.

В результате таких реакций образуются метаболиты, содержащие в своем составе полярные функциональные группы: спирты, фенолы, амины, карбоновые кислоты. Эти метаболиты более гидрофильны, чем исходные ЛВ. Кроме того, вещества, содержащие гидрокси-, амини- и карбоксильные группы, способны участвовать в реакциях конъюгации. В целом данные процессы приводят к образованию метаболитов, легко экскретирующихся из организма.

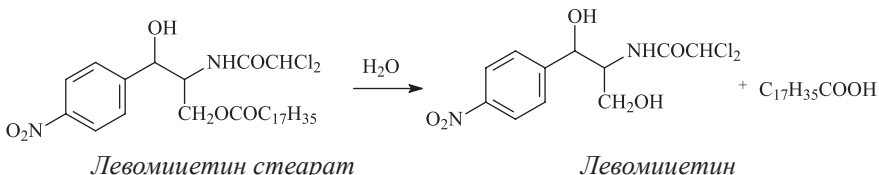
– *Гидролиз сложноэфирных связей*. Этот вид реакций протекает под действием неспецифических эстераз, локализованных в печени, почках, кишечнике. Важную роль играет гидролиз эфиров пищеварительными ферментами и кишечными микроорганизмами.

Например, гидролиз новокаина:



Новокаин *n-Аминобензойная кислота* *Спирт (Диэтиламиноэтанол)*

Способность к гидролизу соединений, содержащих сложноэфирные связи, используется при создании пролекарств. Некоторые пролекарства заведомо создают с учетом того, что при гидролизе в ЖКТ высвободится активное действующее вещество. Например, сложный эфир левомецетина (хлорамфеникола) и стеариновой кислоты не обладает противобактериальным действием, но (в отличие от очень горького левомецетина) безвкусен. Под влиянием микрофлоры кишечника левомецетина стеарат гидролизуется с образованием активного левомецетина.

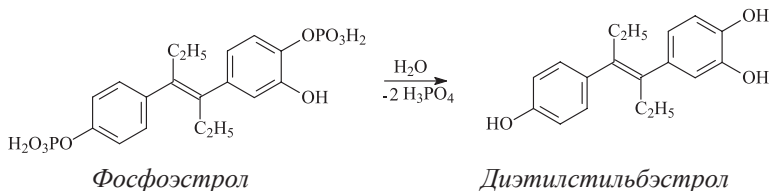


Левомецетин стеарат

Левомецетин

– Гидролиз фосфоэфирных связей

Эфиры неорганических кислот (сульфаты, нитраты, нитриты, фосфаты) также способны подвергаться ферментативному гидролизу. Например, фосфоэстрол (диэтилстильбэстрола дифосфат) при гидролизе превращается в диэтилстильбэстрол.

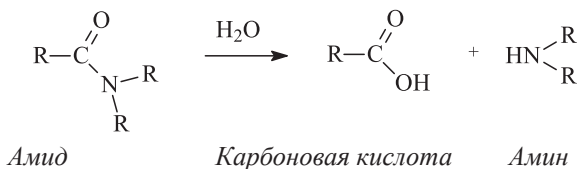


Фосфоэстрол

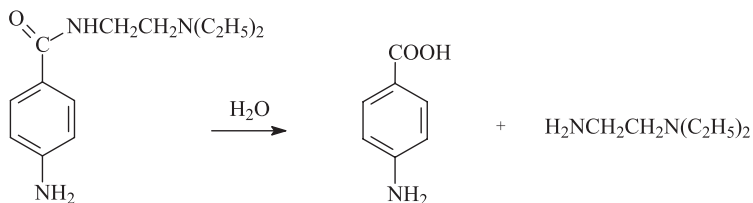
Диэтилстильбэстрол

– Гидролиз амидных связей

Этот тип реакции биотрансформации катализируется эстеразами и амидазами. Продуктами реакции являются карбоновые кислоты и амины.



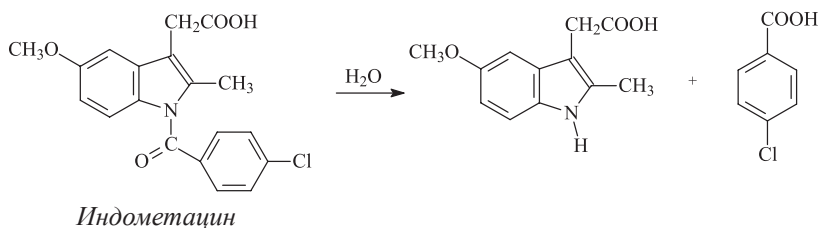
Интересно отметить, что гидролиз амидов в организме происходит медленнее, чем сложных эфиров, что соответствует реакционной способности данных классов соединений *in vitro* в реакциях нуклеофильного замещения. Объектами, иллюстрирующими это заключение, служат новокаин и новокаинамид. Местноанестезирующее средство новокаин (прокаин) при парентеральном введении в процессе всасывания быстро гидролизуется (большой частью в кровотоке) при участии эстераз и холинэстераз плазмы с образованием *p*-аминобензойной кислоты и 2-(диэтиламино)этанола. Это основной путь метаболизма новокаина, и гидролизу здесь подвергается до 80% от введенной дозы. Гидролиз амидной связи антиаритмического средства новокаинамида (прокаинамида) протекает гораздо медленнее и в значительно меньшей степени. Лишь 2-10% от дозы новокаинамида обнаруживается в моче в виде свободной или конъюгированной *p*-аминобензойной кислоты.



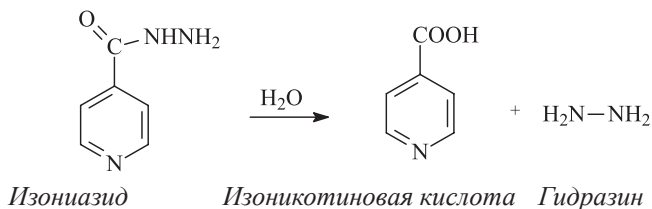
Новокаинамид *p*-Аминобензойная кислота *N,N*-Диэтилэтилендиамин

Основным путем метаболизма новокаинамида является *N*-ацетилирование.

В организме часто осуществляются реакции гидролиза амидных связей, в которых амидный атом азота входит в состав гетероцикла. Примерами таких реакций является гидролиз индометацина, гексобарбитала, четырехчленного β -лактамного кольца пенициллинов, амидных производных бензодиазепинов и др.

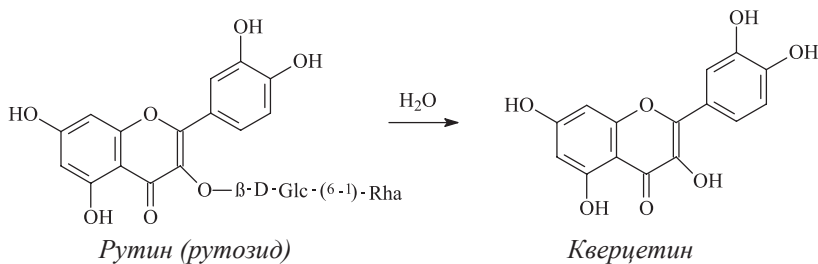


Аналогично амидам происходит гидролиз гидразидов. Противотуберкулезный препарат изониазид посредством гидролиза превращается в организме в изоникотиновую кислоту.



– Гидролиз гликозидных связей

Гидролитическое расщепление в организме характерно и для гликозидных связей. В настоящее время интенсивно изучается большая группа природных соединений – биофлавоноидов. Многие биофлавоноиды содержатся в растениях в виде О-гликозидов. Так, рутин (рутозид) является биозидом кверцетина и рутинозы (глюкозы и рамнозы). Рутин входит в состав некоторых комплексных поливитаминов и препарата аскорутин. Под действием ферментов кишечника (наибольшая активность присуща слизистой стенке тощей кишки) и кишечной микрофлоры происходит дегликозилирование рутина с образованием кверцетина. Абсорбируемые в неизмененном виде гликозиды флавоноидов могут в дальнейшем дегликозилироваться под действием ферментов гликозидаз в энтероцитах или печени.



36.2.2. Реакции окисления

Окисление – основной путь биотрансформации гидрофобных участков ЛВ. Реакции окисления превалируют в метаболических превращениях ксенобиотиков. Образующиеся окисленные метаболиты более полярны по сравнению с родоначальными субстратами, к тому же они легче подвергаются дальнейшим превращениям, в том числе и конъюгации, в

результате чего образуются метаболиты, достаточно гидрофильные для того, чтобы они могли быть экскретированы из организма.

Большинство окислительных реакций катализируются микросомальными СУР-450-зависимыми монооксигеназами. Среди ферментов биотрансформации I фазы цитохром P450 является наиболее важным с точки зрения его способности осуществлять каталитические реакции и количества ксенобиотических соединений, которые он детоксифицирует или биоактивирует в реакционноспособных интермедиатах. Самая высокая концентрация ферментов P450, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, обнаружена в печени, но ферменты P450 присутствуют во всех тканях.

Все ферменты P450 представляют собой белки, содержащие активный центр с железом в трехвалентном состоянии (Fe^{3+}), который может легко и обратимо переходить в двухвалентное состояние (Fe^{2+}). При превращении в железистую форму цитохром P450 может связывать лиганды, такие как O_2 или CO . Комплекс между цитохромом железа P450 и CO имеет максимальное поглощение света при 450 нм, отсюда и название цитохрома P450. Основной реакцией, катализируемой цитохромом P450, является монооксигенация, при которой атом кислорода включается в субстрат RH:



Однако продукты не ограничиваются спиртами и фенолами, RON обозначает продукт, в который вставлен атом кислорода.

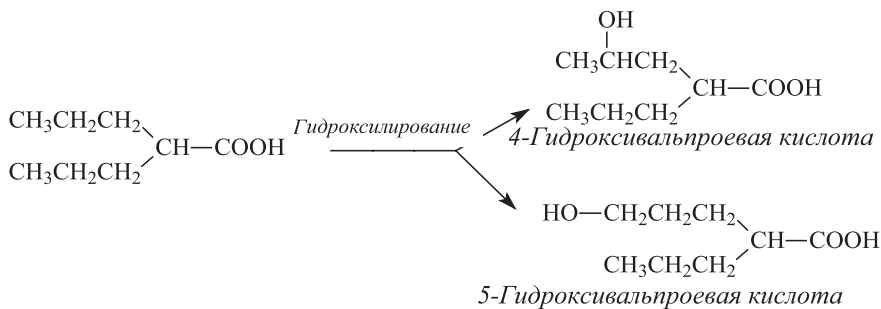
Каталитический цикл цитохрома P450 состоит из двух частей. Первая часть цикла включает активацию кислорода, а последняя часть включает окисление субстрата. После связывания субстрата с ферментом P450 железо восстанавливается из формы железа (Fe^{3+}) в форму железа (Fe^{2+}) путем присоединения одного электрона из фермента (редуктазы). Кислород связывается с цитохромом P450 в двухвалентном состоянии, и комплекс Fe^{2+}O_2 превращается в комплекс Fe^{2+}OOH путем присоединения протона и одного электрона из редуктазы.

Введение второго протона разрушает комплекс Fe^{2+}OOH с образованием воды и комплекса $(\text{FeO})^{3+}$, который переносит атом кислорода в субстрат. Выделение окисленного субстрата восстанавливает цитохром P450 до его исходного состояния.

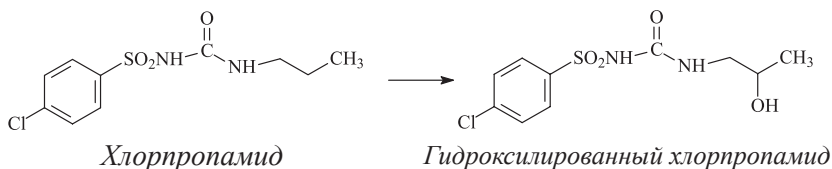
Реакции окисления многочисленны и разнообразны, они определяют природой конкретного субстрата. В то же время существуют типичные пути метаболизма, характерные для углеводородных фрагментов и функциональных групп ксенобиотиков.

– **Гидроксилирование алифатических цепей и алициклических фрагментов.** Насыщенные углеродные цепи и карбоциклы сравнительно устойчивы к окислению. В организме углеводородные структурные фрагменты ЛВ претерпевают биотрансформацию посредством реакции гидроксилирования. Углеводородные цепи ЛВ гидрофобны, гидроксилированию подвергаются концевые и предпоследние от конца цепи атома углерода, что приводит к увеличению гидрофильности молекулы.

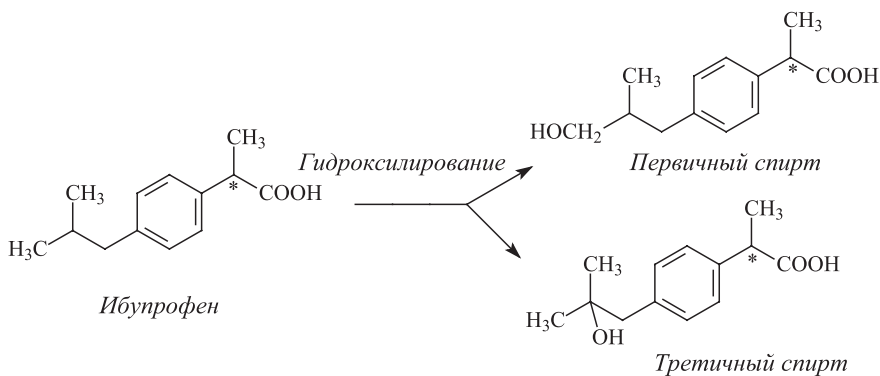
Противосудорожное средство вальпроевая кислота гидроксилируется по двум положениям с образованием 4-гидрокси- и 5-гидроксивальпроевых кислот соответственно:



В хлорпропамиде (гипогликемическое средство) окислению в организме человека в основном подвергается предпоследний атом углерода насыщенной цепи. Гидроксилированный хлорпропамид образуется в количестве 40% от дозы; это основной метаболит хлорпропамида, тогда как гидроксилирование по концевому положению является минорным путем метаболизма.

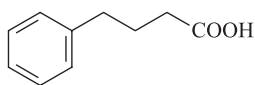


Гидрофобный участок алифатической цепи противовоспалительного средства ибупрофен окисляется по двум положениям. Образующиеся в процессе метаболизма первичные спирты могут в дальнейшем окисляться в альдегиды и карбоновые кислоты, а вторичные спирты – в кетоны. Третичный спирт, как и в реакциях *in vitro*, устойчив к окислению.

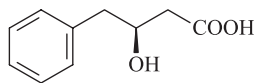


Интересно отметить, что при введении в организм человека и животных отдельно R- и S-стереоизомеров ибупрофена гидроксилированию предшествует значительная инверсия R-стереоизомера в S-стереоизомер. При приеме (R)-ибупрофена соотношение гидроксилированных метаболитов с R- и S-конфигурацией хирального центра у людей составляет 3:1. При приеме (S)-ибупрофена в основном образуются гидроксилированные метаболиты с S-конфигурацией хирального центра.

Примером иного пути алифатического гидроксилирования является окисление 4-фенилбутановой кислоты. Оно протекает, подобно β -окислению насыщенных жирных кислот, через стадии образования ацилкофермента А, дегидрирования и гидратации. В данной реакции преимущественно (90%) образуется гидроксилированный метаболит S-конфигурации.

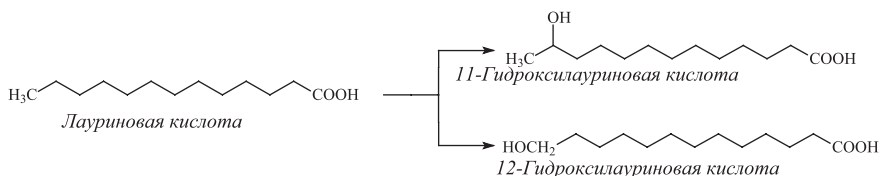


4-Фенилбутановая кислота



(S)-3-Гидрокси-4-фенилбутановая кислота

В случае жирных кислот и их производных алифатическое гидроксилирование, катализируемое ферментным комплексом цитохрома P450, происходит на концевом углероде (концевая метильная группа) и на предпоследнем углероде, что наблюдается для лауриновой кислоты:

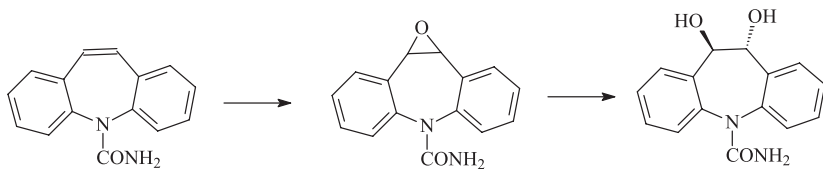


– Окисление кратных углерод-углеродных связей

Анализ путей биотрансформации ЛВ, содержащих двойную или тройную углерод-углеродные связи, показывает, что двойная связь легко подвергается окислению, а тройная – сравнительно стабильна и сохраняется в продуктах метаболизма.

Первоначальными продуктами окисления двойной углерод-углеродной связи являются эпоксиды и, таким образом, по направлению эту реакцию называют *эпоксидированием*.

Некоторые эпоксиды сравнительно стабильны, что позволяет обнаруживать и анализировать их в плазме крови и моче. При рассмотрении реакционной способности эпоксидов было отмечено, что напряженный трехчленный цикл легко раскрывается под действием нуклеофильных реагентов, в частности воды. В организме эпоксиды также легко гидролизуются при катализе ферментами эпоксидгидролазами с образованием соответствующих *транс*-1,2-диолов. Известным примером такой реакции является окисление противосудорожного средства карбамазепина в эпоксид и дальнейший гидролиз его в вицинальный диол.



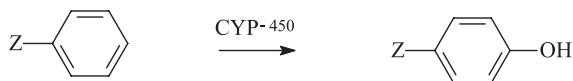
Карбамазепин Карбамазепин-10,11-эпоксид Карбамазепин-10,11-диол

– Гидроксилирование ароматических соединений

В результате данной реакции биотрансформации гидрофобное ароматическое кольцо становится более гидрофильным. Кроме того, появление в молекуле метаболита ЛВ гидроксильной группы позволяет ему участвовать в дальнейших реакциях конъюгации.

Окисление ароматических соединений в гидроксипроизводные (фенолы) – широко распространенная реакция биотрансформации ЛВ, содержащих в своем составе ароматические и гетероароматические фрагменты.

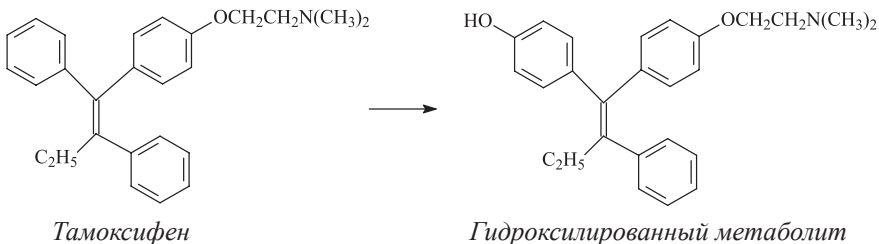
Реакция также осуществляется под действием монооксигеназ CYP-450.



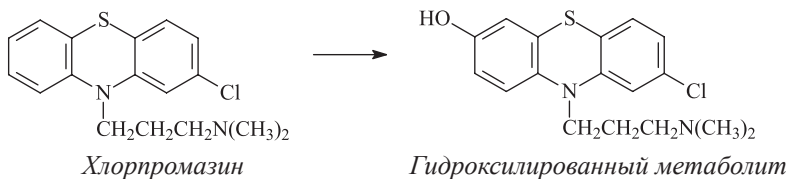
Ароматический субстрат

Гидроксилированный метаболит

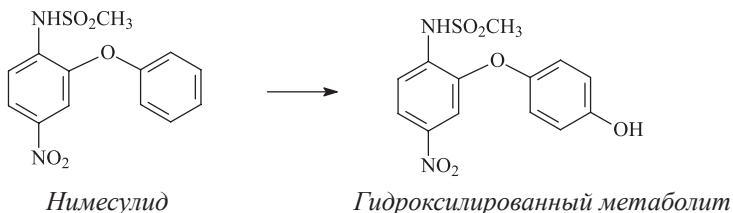
Если в молекуле ЛВ присутствует несколько ароматических колец, гидроксированию подвергается одно из них. Метаболиты с фенольными гидроксилами в нескольких кольцах одновременно, как правило, не образуются. Подтверждением этому правилу служит антиэстрогенное средство тамоксифен. Гидроксированный метаболит тамоксифена имеет более высокое сродство к эстрогенному рецептору, чем сам тамоксифен.



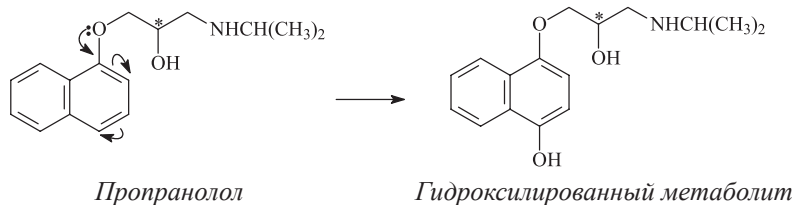
Ориентация гидроксирования определяется, главным образом, природой заместителя в ароматическом кольце. Соединения, содержащие электронодонорные заместители, гидроксированы в значительной степени и в те положения цикла, в которых сосредоточена наибольшая электронная плотность (в *орто*- и *пара*- положения в соответствии с ориентирующим влиянием заместителя. Так, гидроксирование амиनाзина (хлорпромазина) осуществляется в *пара*- положении к электронодонорному атому азота и только в том кольце, которое не содержит электроноакцепторный атом хлора.



Аналогичная ситуация продемонстрирована и на примере нимесулида – гидроксирование протекает в *пара*-положении к электронодонорному атому кислорода и в кольце, не содержащем электроноакцепторную нитрогруппу.

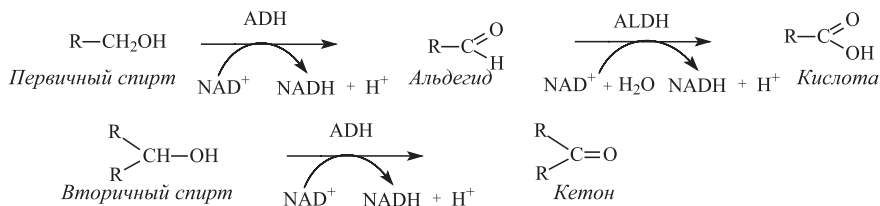


Гидроксилирование β -адреноблокатора пропранолола также происходит в пара-положении к электронодонорному атому кислорода. Образующийся гидроксилированный метаболит обладает β -адреноблокирующей активностью, в дальнейшем он превращается в О-глюкуронид. Это – главный путь метаболизма пропранолола в организме человека.



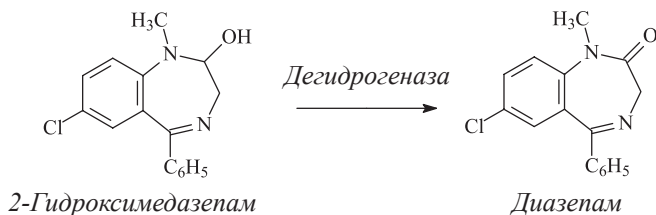
– Окисление спиртов и альдегидов

Лекарственные вещества, содержащие в своем составе спиртовые гидроксильные группы, а также образующиеся в процессе биотрансформации гидроксилированные метаболиты, могут подвергаться реакциям окисления с участием этих фрагментов. Первичные спирты окисляются в альдегиды ферментом *алкогольдегидрогеназой* (*ADH*), локализованным в печени и почках, для действия которого необходим кофермент NAD^+ или NADP^+ . Альдегиды окисляются в соответствующие кислоты под действием *альдегиддегидрогеназы* (*ALDH*). Некоторые альдегиддегидрогеназы включают альдегидоксидазу или ксантиноксидазу, которые также могут участвовать в окислении спиртов в кислоты.



Ацетальдегид обладает гепатотоксическим действием, но, поскольку окисление альдегида происходит быстрее, чем первичного спирта, этот токсичный продукт не накапливается в крови и мозге. Многие лекарственные средства – производные пиразолона-5 (анальгин, бутадиион), антидиабетические средства (бутамид, хлорпропамид), антибиотик стрептомицин, нейролептик аминазин и другие ингибируют альдегиддегидрогеназу, что приводит к увеличению уровня ацетальдегида. Прием алкоголя совместно с данными препаратами может иметь серьезные токсические последствия.

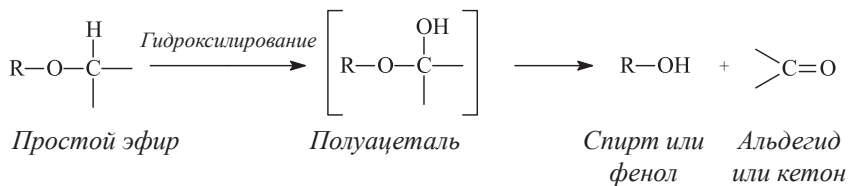
Реакция окисления вторичных спиртов в кетоны в организме протекает более медленно, чем первичных. Следует отметить, что фермент алкогольдегидрогеназа катализирует и обратный процесс – восстановление альдегидов и кетонов в спирты, используя коферменты NADH или NADPH. Если для альдегидов характерным метаболическим процессом является окисление в кислоты, которые легко экскретируются из организма, то окисление вторичных спиртов в кетоны – редко встречающаяся метаболическая реакция. Наоборот, как правило, кетонная группа в процессе биотрансформации восстанавливается во вторичную спиртовую. Одним из немногочисленных примеров окисления вторичной спиртовой группы является окисление гидроксильированного метаболита транквилизатора бензодиазепинового ряда медазепам.



Окисление третичных спиртов и кетонов в соответствии с реакционной способностью этих соединений происходит в жестких условиях с разрывом углерод-углеродных связей. В метаболических превращениях ЛВ такие реакции встречаются редко.

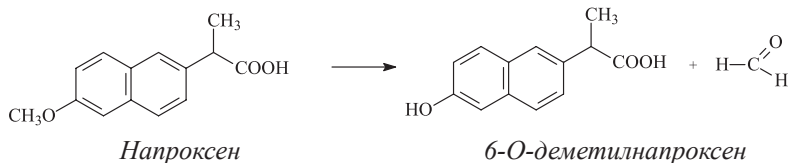
– Окислительное *O*-деалкилирование

Многие ЛВ содержат в своем составе структурные фрагменты, относящиеся к классу простых эфиров. Метаболические превращения таких ЛВ происходят с расщеплением связей углерод-кислород, в результате чего образуются спирты или фенолы и карбонильные соединения (альдегиды или кетоны). Биотрансформация протекает как α -гидроксильирование с образованием полуацетала и последующим спонтанным расщеплением связей С-О.

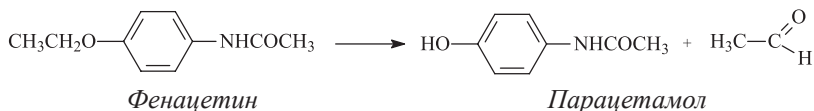


В алкиларилловых эфирах расщепление происходит таким образом, что освобождается фенольный гидроксил, а алкильный радикал превра-

щается в карбонильное соединение. Например, O-деметилирование является одним из основных путей метаболизма нестероидного противовоспалительного средства *напроксена*.

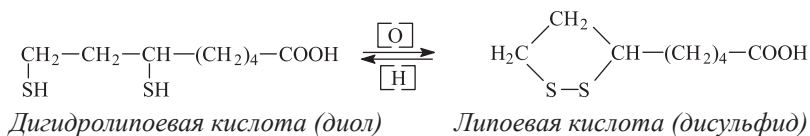


Дезэтилирование фенаcetина, обладающего анальгезирующим и жаропонижающим действием, приводит к образованию п-ацетаминофенола (парацетамола). Данный метаболит обеспечивает фармакологический эффект фенаcetина и широко используется в качестве самостоятельного ЛВ – анальгетика-антипиретика парацетамола.

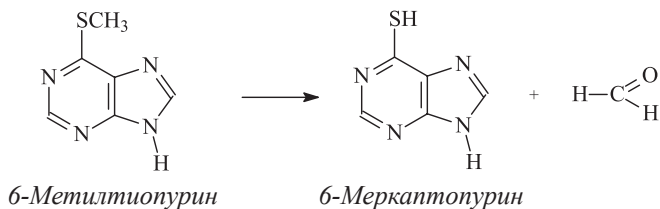


– Окисление серосодержащих соединений

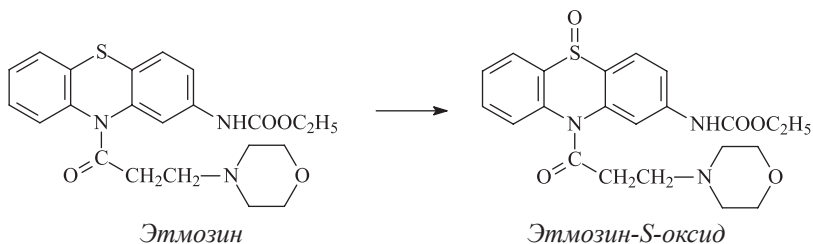
Атом серы входит в состав различных функциональных групп. Соединения, содержащие тиольные группы, в организме могут окисляться в соответствующие дисульфиды. Последние, в свою очередь, восстанавливаются в тиолы. Примером такой реакции является обратимый процесс *липовая кислота (дисульфид) – дигидролиповая кислота (диол)*:



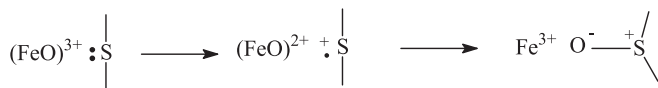
S-деалкилирование характерно для алкилсульфидов и представляет собой реакцию, аналогичную реакциям O-деалкилирования. Реакция включает гидроксילирование по атому α-углерода и последующее расщепление связи C-S. Например, S-деметилирование 6-метилтиопурина:



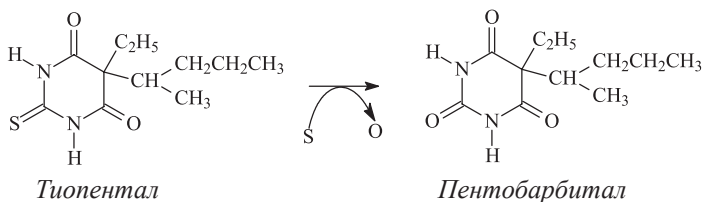
Другим путем метаболических превращений серосодержащих соединений является окисление атома серы в сульфоксиды и далее в сульфоны. Этот процесс особенно характерен для соединений, у которых атом серы входит в состав гетероцикла. Так, большая группа ЛВ, содержащих фенотиазиновый цикл, окисляется в соответствующие сульфоксиды. Ниже эта реакция представлена на примере антиаритмического препарата этмозина.



Начальная стадия оксигенации гетероатома цитохромом P450 включает извлечение электрона из гетероатома (N, S или I) комплексом $(\text{FeO})^{3+}$, как показано ниже для сульфоксидирования:



Соединения, содержащие кратные связи $\text{C}=\text{S}$ и $\text{P}=\text{S}$, претерпевают окислительное десульфирование. Эта реакция биотрансформации представлена на примере тиопентала.



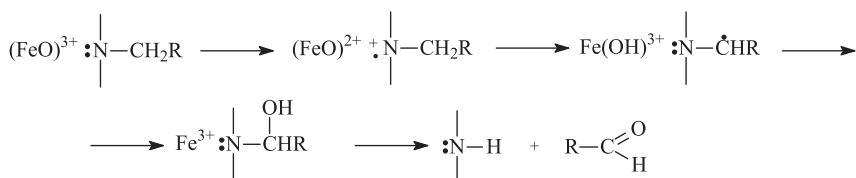
– Окисление азотсодержащих соединений

Многочисленные ЛВ содержат атом азота либо в составе аминогруппы (первичной, вторичной, третичной), либо в составе гетероцикла.

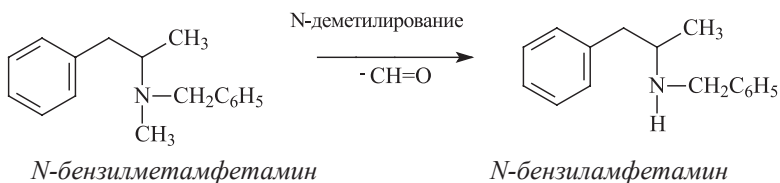
В зависимости от класса азотсодержащего соединения возможны различные пути биотрансформации в организме: *деалкилирование, дезаминирование, непосредственное окисление атома азота.*

• **Окислительное N-деалкилирование**

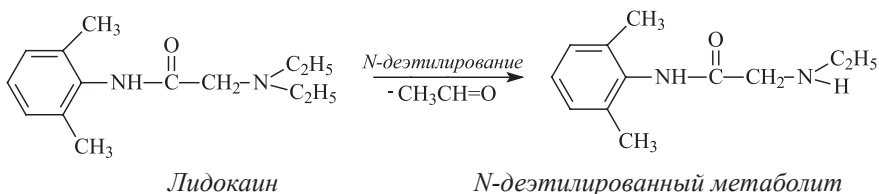
Деалкилирование вторичных и третичных аминов – одна из важнейших реакций в метаболизме ЛВ, что и неудивительно, так как при отщеплении гидрофобных алкильных групп резко увеличивается гидрофильность ксенобиотика. Реакция катализируется СУР-450 монооксигеназами и включает гидроксилирование α -атома углерода амина с образованием карбиноламинного интермедиата, который претерпевает спонтанное расщепление связи C-N с образованием метаболитов – амина и карбонильного соединения:

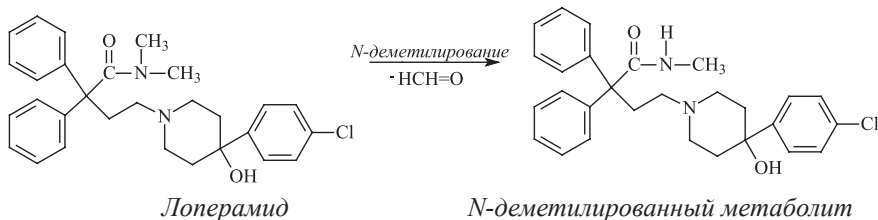


Как и в случае O-деалкилирования, небольшие алкильные группы отщепляются легче, чем большие; деалкилирование трет-бутильной группы практически не происходит. Наиболее легко осуществляется N-деметилирование, например, в N-бензилметамфетамине отщепление метильного радикала происходит быстрее, чем бензильного.

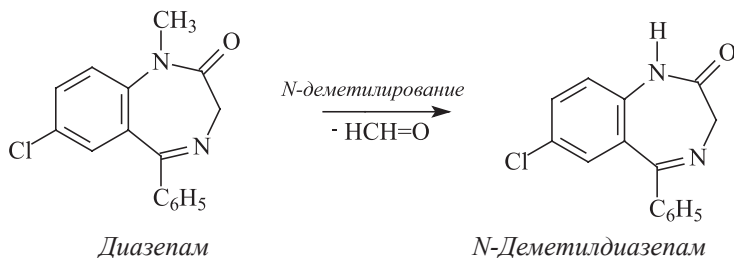


Третичные аминогруппы деалкилируются во вторичные быстрее, чем вторичные в первичные. В третичных аминах отщепление второй алкильной группы встречается реже и происходит в меньшей степени. Как правило, монодеалкилирование – основной путь метаболизма, бисдеалкилирование – минорный. Ниже представлены некоторые примеры этой распространенной реакции метаболизма:

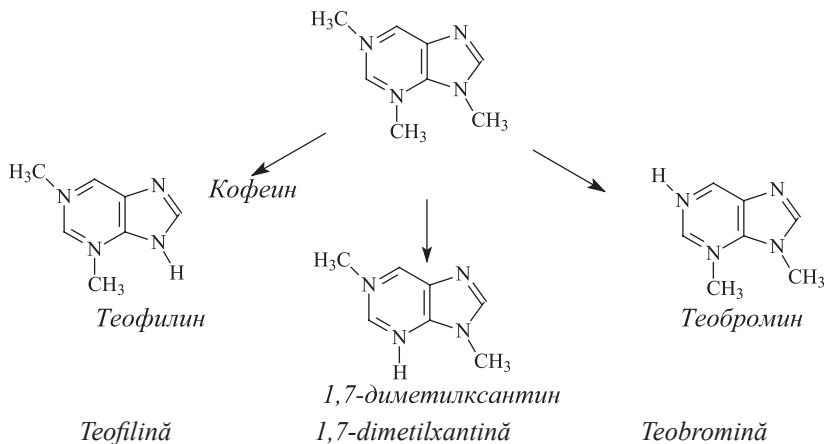




Моно- и диалкиламещенные амиды также подвергаются дезалкилированию, как показано на примере деметилирования диазепама:



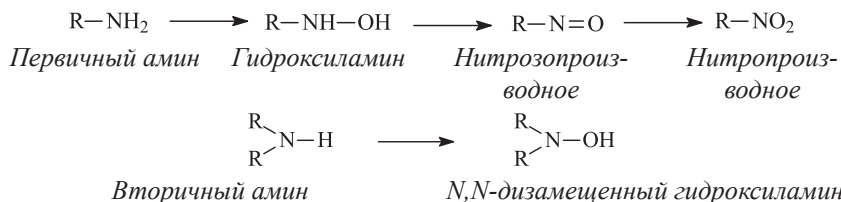
Процесс *N*-дезалкилирования происходит и в случае, когда алкильная группа присоединена к атому азота гетероцикла. Так, кофеин подвергается деметилированию у любого из трех атомов азота с образованием соответствующих метаболитов:



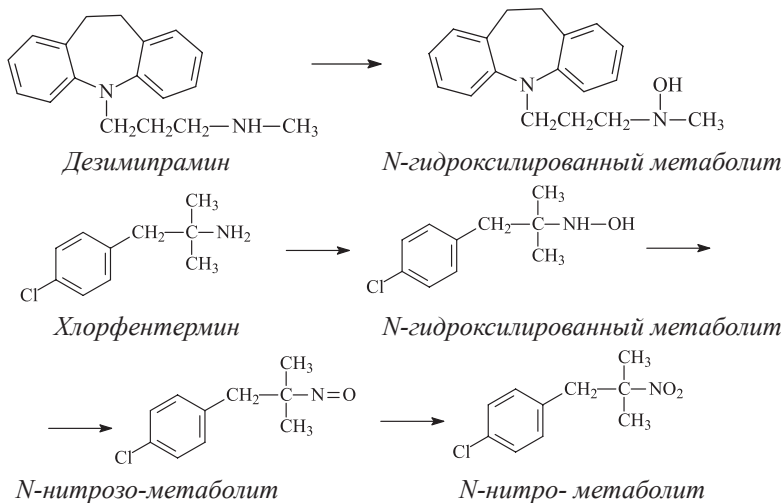
Для алициклических аминов реализуется иной путь биотрансформации; данные соединения могут превращаться в лактамы посредством α -гидроксилирования и последующего окисления. Таким путем при окислении *N*-метилпирролидинового кольца никотина образуется котинин:

• *N*-Окисление

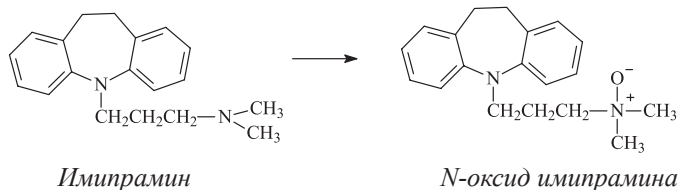
Еще одним окислительным процессом метаболизма азотсодержащих соединений является непосредственное окисление атома азота. Продуктами окисления первичных и вторичных аминогрупп являются соответствующие *N*-замещенные гидроксиламины. *N*-Гидроксиламины первичных аминов нестабильны и окисляются дальше в нитрозо- и нитропроизводные.



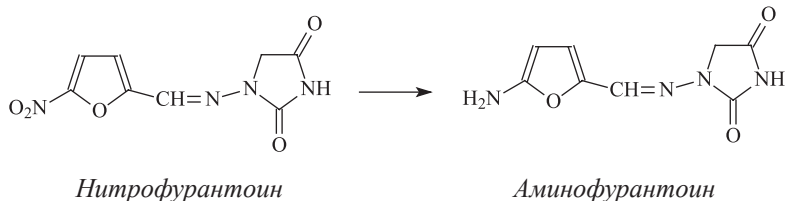
Данные пути метаболизма показаны на примере *хлорфентермина* и *дезимипрамина*:



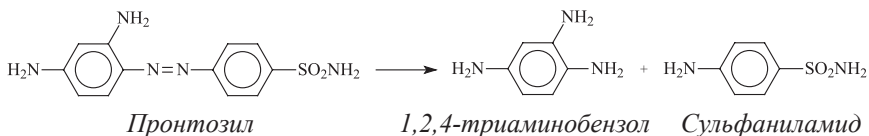
Третичные алифатические и ароматические амины, а также гетероциклические соединения, содержащие пиридиновые атомы азота, окисляются по атому азота в *N*-оксиды, как показано на примере имипрамина:



Примером данной реакции служит восстановление нитрофурантоина в аминофурантоин.



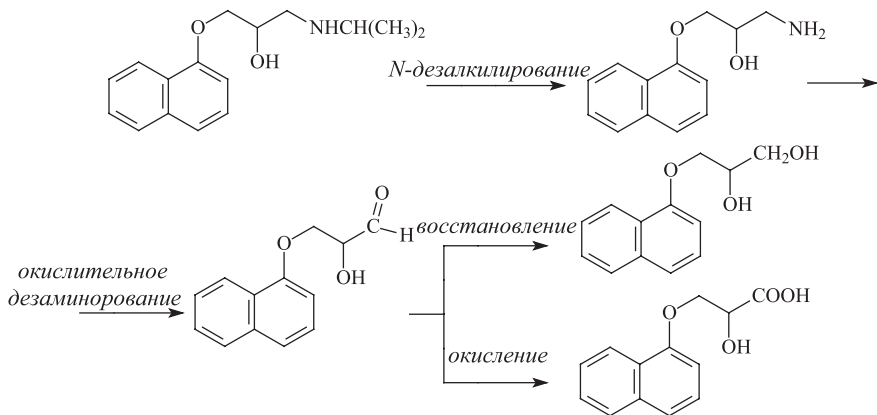
Восстановление азосоединений мультикомпонентными NADH-зависимыми микросомальными редуктазами ведет к образованию реакционноспособных гидразоинтермедиатов, претерпевающих расщепление по связи азот-азот с образованием двух соответствующих аминов. Одной из таких реакций, имеющей теперь уже историческое значение, является расщепление пронтозила. *Пронтозил* вошел в медицинскую практику в 1935 г. как первый антибактериальный сульфаниламидный препарат. В дальнейшем было установлено, что сам пронтозил не обладает антибактериальным действием, а истинным лекарственным веществом является образующийся в кишечнике под действием кишечной микрофлоры сульфаниламид – белый стрептоцид, который и стал применяться вместо пронтозила.



– *Восстановление карбонильных групп*

Восстановление некоторых альдегидов в первичных спиртах и кетонов во вторичных спиртах катализируется ферментами, называемыми карбонилредуктазами, и требует участия коферментов NADH или NADPH.

Реакция восстановления альдегида часто происходит параллельно с окислением. В процессе последовательных реакций биотрансформации пропанолаола наблюдались появление альдегида и его последующие превращения.



В отличие от альдегидов, кетоны устойчивы к окислению. Для ЛВ, имеющих в составе кетогруппу, восстановление является одним из основных путей биотрансформации.

Восстановление кетонов в организме с участием NADH или NADPH протекает стереоселективно с преобладающим образованием одного стереоизомера. Стереоселективность восстановления связана с тем, что ферменты различают энантиотопные атомы H_a и H_b в дигидропиридиновом цикле NADH или NADPH.

Диастереотопные поверхности двойной связи карбонильной группы ориентируются определенным образом в активном центре фермента, что приводит к образованию одного из возможных стереоизомеров. Преобладающее образование одного из возможных стереоизомерных метаболитов представлено на примере варфарина.



Восстановление кетонов до вторичных спиртов является обратимой реакцией, и такие взаимопревращения могут привести к обращению конфигурации, и в этом случае, например, вторичный спирт с R-конфигурацией окисляется до кетона (который является ахиральным); это, в свою очередь, сводится к вторичному спирту с S-конфигурацией (то есть, R-спирт \rightarrow кетон \rightarrow S-спирт).

36.3. Реакции II фазы биотрансформации

Метаболиты, образовавшиеся в процессе I фазы биотрансформации (реакций функционализации), не всегда являются фармакологически неактивными и достаточно гидрофильными для выведения их из организма. Они могут подвергаться дальнейшим превращениям с помощью ряда реакций II фазы, продуктами которой являются конъюгаты. В реакции II фазы вовлекаются ЛВ или их метаболиты, содержащие способные к конъюгации функциональные группы, такие как гидроксильная, аминок-, тиольная, карбоксильная. Эти группы выполняют роль реакционных центров при взаимодействии со сравнительно небольшими полярными и легко ионизируемыми эндогенными соединениями, такими как глюкуроновая, серная и уксусная кислоты, аминокислоты, глицин и глутаминовая кислота, пептид глутатион и др.

Образующиеся конъюгаты, как правило, более полярны, водорастворимы, менее активны и менее токсичны и легко экскретируются с мочой и (или) с желчью (из печени конъюгаты попадают в кровь, откуда выводятся почками за счет фильтрации или выводятся рецепторнозависимой экскрецией в желчные капилляры). Такие реакции II фазы, как ацетилирование и метилирование, не приводят к повышению гидрофильности субстратов, но снижают их фармакологическую активность. Конъюгация с глутатионом является альтернативой возможности ковалентного связывания реакционноспособных интермедиатов ксенобиотиков с макромолекулами нуклеиновых кислот или белков и тем самым предотвращает их цитотоксические свойства. Поэтому реакции конъюгации относятся к процессам истинной детоксикации ксенобиотиков.

Ферменты, обеспечивающие реакции II фазы биотрансформации, могут конкурировать за функциональные группы субстрата. Вследствие этого одни и те же субстраты могут вступать в различные реакции конъюгации.

36.3.1. Конъюгация с глюкуроновой кислотой

Конъюгация с глюкуроновой кислотой (глюкуронирование) – один из наиболее распространенных путей метаболизма ксенобиотиков.

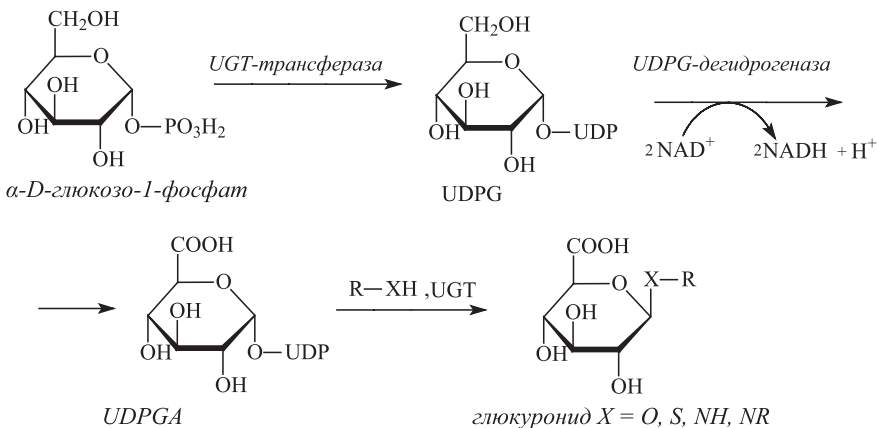
Преобладание данного вида реакции конъюгации над другими обусловлено тем, что глюкуроновая кислота имеется в организме в большом количестве. Субстратами реакции являются как сами ЛВ, так и их метаболиты, образовавшиеся в результате I фазы биотрансформации. Продукты реакции – *O*-, *N*- и *S*-глюкурониды – гликозиды глюкуроновой

кислоты, а также ацилглюкурониды являются высокополярными и водорастворимыми соединениями.

Карбоксильная группа глюкуроновой кислоты остается свободной, она практически полностью ионизирована при физиологических значениях pH плазмы и мочи (рКа глюкуроновой кислоты 3,18). Поэтому глюкурониды легко выводятся из организма, они к тому же, как правило, менее токсичны, чем неконъюгированные продукты I фазы.

Для образования конъюгатов глюкуроновая кислота активируется посредством ряда реакций. Предшественником данной цепи реакций является α -D-глюкозо-1-фосфат. При взаимодействии с уридинтрифосфатом он превращается в уридин-5'-дифосфо- α -D-глюкозу (UDPG), которая окисляется в уридин-5'-дифосфо- α -O-глюкуроновую кислоту (UDPGA). Субстраты, имеющие нуклеофильные центры (в общем виде R-XH), атакуют электрофильный центр UDPGA.

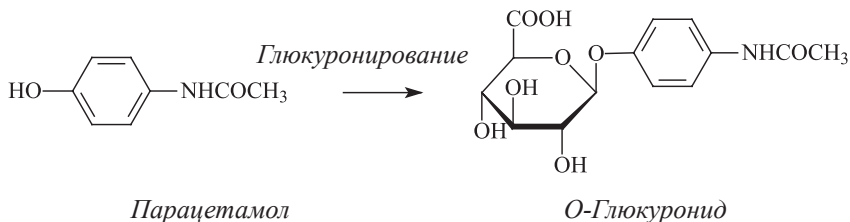
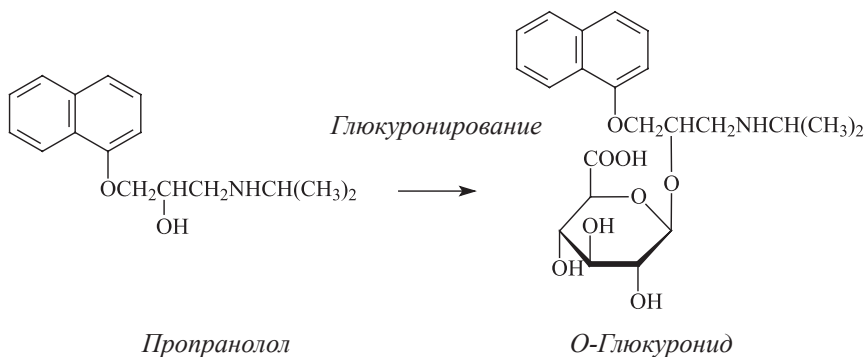
В процессе реакции происходит обращение конфигурации у атома C-1 UDPGA, поэтому образуются только β -глюкурониды. Реакция катализируется микросомальными UDP-глюкуронозилтрансферазами, обозначаемыми UGT, которые присутствуют в печени, почках, коже, ЖКТ.



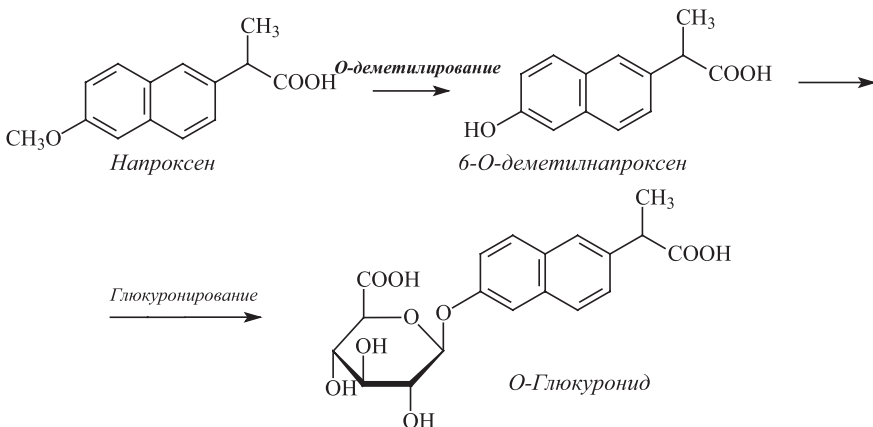
Центром, в котором происходит глюкуронизация, обычно является богатый электронами нуклеофильный гетероатом (O, N или S). Следовательно, глюкуронидные субстраты содержат функциональные группы, такие как алифатические спирты и фенолы (которые образуют простые эфиры O-глюкуронида), карбоновые кислоты (которые образуют сложные эфиры O-глюкуронида), первичные и вторичные ароматические и алифатические амины (которые образуют N-глюкурониды), и тиоловые группы (которые образуют S-глюкурониды).

• *O*-Глюкурониды

Такие метаболиты образуются при глюкуронировании спиртовых и фенольных гидроксильных групп, присутствующих в структуре ЛВ или появляющихся в процессе I фазы метаболизма. Известны многочисленные примеры образования конъюгатов родоначальных ЛВ, два из которых с участием спиртового и фенольного гидроксила представлены ниже:

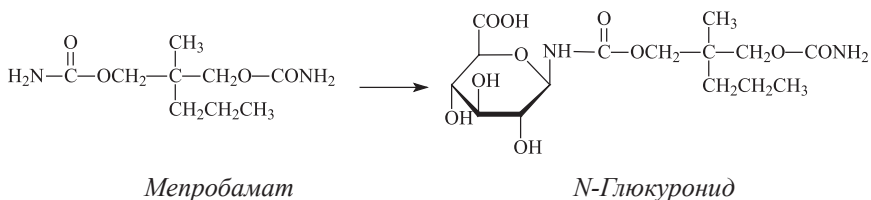


Гораздо чаще конъюгации подвергается не исходное ЛВ, а метаболиты, образующиеся в процессе реакций I фазы биотрансформации.



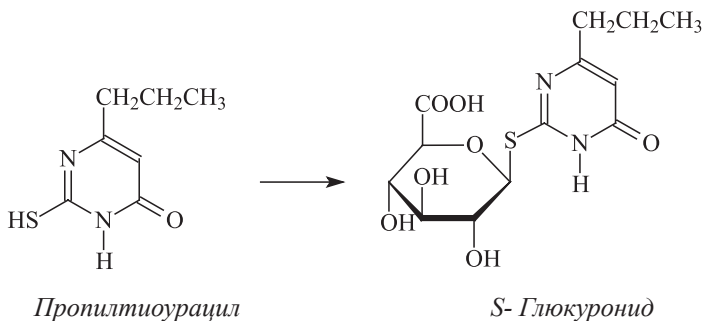
• *N*-Глюкурониды

В реакцию конъюгации с глюконовой кислотой вовлекаются аминогруппы первичных и вторичных аминов, амидов, сульфонамидов, имидов. Интересно отметить, что даже некоторые третичные амины могут образовывать четвертичные аммониевые глюкуронированные метаболиты. В целом *N*-глюкуронирование как путь метаболизма уступает по распространенности альтернативным процессам *N*-ацетилирования и окислительного дезаминирования. Образование *N*-глюкуронидов представлено на примере мепробамата:



• *S*-Глюкурониды

Примеры образования *S*-глюкуронидов немногочисленны из-за малой распространенности ЛВ, в структуре которых содержатся SH-группы. Данный путь метаболизма представлен на примере пропилтиоурацила.

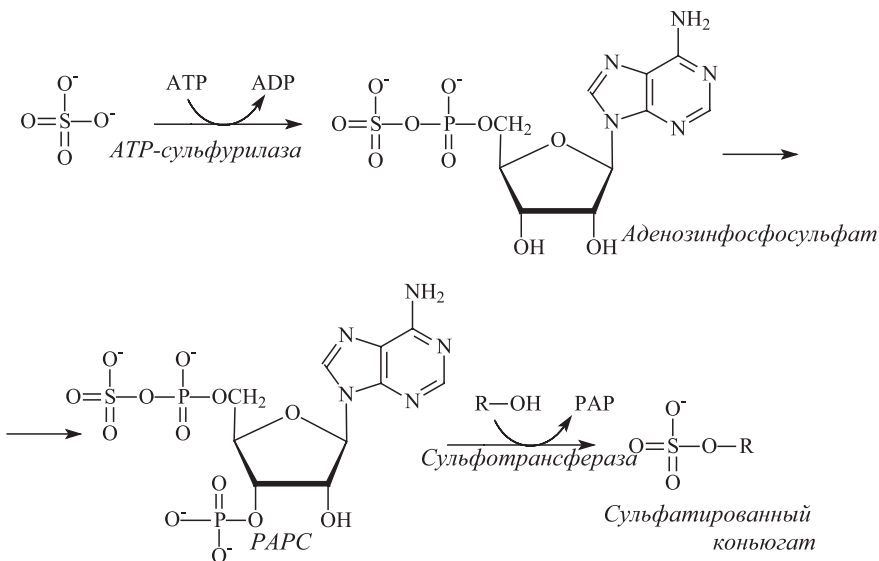


36.3.2. Конъюгация с серной кислотой (сульфатирование)

Сульфатирование – конъюгация ксенобиотиков с серной кислотой, и реально при физиологических значениях pH с сульфат-ионом – не такая распространенная реакция, как глюкуронирование, поскольку содержание сульфат-ионов в организме значительно меньше, чем глюконовой кислоты.

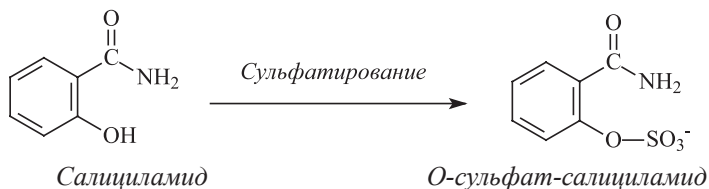
Реакцию конъюгации обеспечивает активированная форма сульфат-иона. Синтез «активированного сульфата» начинается с взаимодействия

сульфат-иона и АТФ с образованием аденозин-5'-фосфосульфата (АФС) при участии АТФ-сульфуриказы и ионов магния. Аденозин-5'-фосфосульфат объединяет в своей структуре серную и фосфорную кислоты и как смешанный ангидрид этих кислот является, очевидно, более активным ацилирующим агентом при взаимодействии с нуклеофилами, чем сульфат-ион. Затем происходит фосфорилирование 3'-ОН-группы АФС в АТФ-зависимой реакции с образованием 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (РАФС). Последующее взаимодействие РАФС с нуклеофильным центром ксенобиотика RХN приводит к конъюгированному продукту с высвобождением аденозин-3',5'-дифосфата (РАД). Этот этап реакции катализируется сульфотрансферазами, присутствующими в печени, почках, кишечнике.

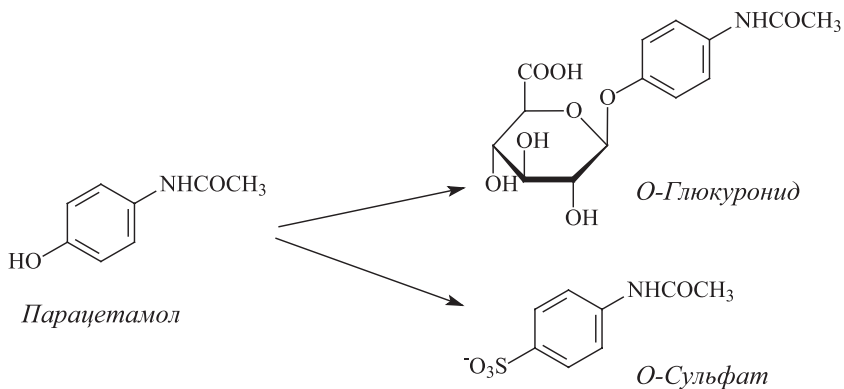


Образование конъюгата путем включения в свой состав полностью ионизированного и высокогидрофильного сульфат-иона существенно изменяет физико-химические свойства исходной молекулы – облегчается экскреция и снижается фармакологическая активность.

Сульфатирование является главным путем метаболизма ряда препаратов, имеющих фенольный гидроксил, например, салициламида, метилдопа, сальбутамола и др.



Сульфатирование и глюкуронирование – конкурентные пути метаболизма. Так, парацетамол образует конъюгаты и с глюкуроновой кислотой, и с сульфат-ионом. У взрослых преобладает образование *O*-глюкуронида, а у детей – сульфата парацетамола. В первые недели после рождения способность к глюкуронированию понижена вследствие низкого уровня UDP-глюко-уронозилтрансфераз. Однако уже в трехмесячном возрасте спектр изоферментов UDP-глюкуронозилтрансферазы формируется полностью.

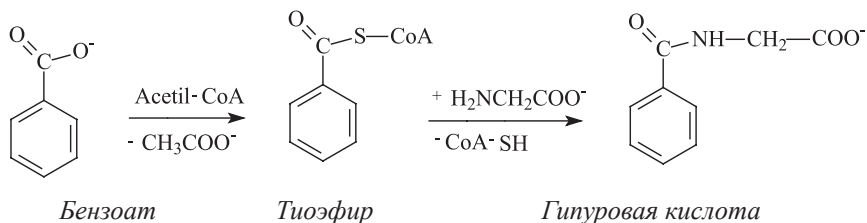


Основным источником сульфатов, необходимых для синтеза PAPS, является цистеин через сложную последовательность окисления. Поскольку концентрация свободного цистеина ограничена, клеточные концентрации PAPS намного ниже, чем концентрации UDP-глюкуроновой кислоты и глутатиона. Низкая концентрация PAPS ограничивает сульфатирующую способность ксенобиотических соединений. В общем, сульфатирование – это путь с высокой аффинностью, но низкой способностью конъюгировать ксенобиотические соединения, в то время, как глюкуронизация – это путь с низкой аффинностью, но высокой способностью конъюгировать.

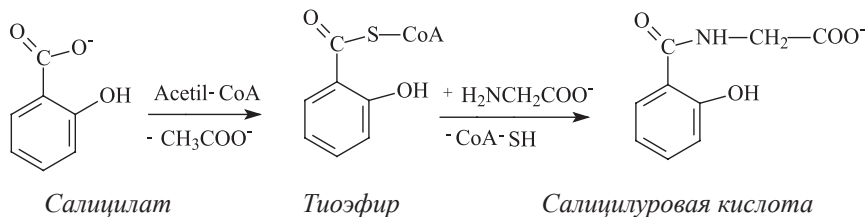
36.3.3. Конъюгация с аминокислотами

Конъюгация с α -аминокислотами наиболее характерна для тех ЛВ и метаболитов I фазы биотрансформации, которые имеют в своем составе карбоксильную группу. Основным конъюгирующим агентом является глицин. Эта реакция метаболизма известна уже более ста лет, она была обнаружена при изучении продуктов биотрансформации бензойной кислоты у животных. Конъюгация с глицином характерна для всех млекопитающих. Конъюгация с α -аминокислотой глутамином обнаружена только для человека.

В отличие от реакций глюкуронирования и сульфатирования в процессе конъюгации с аминокислотами активируется не реагент, а субстрат – карбоновая кислота. На первом этапе карбоновая кислота реагирует с АТФ, образуя ациладенилат. Этот интермедиат при взаимодействии с коферментом А превращается в активный ацилирующий реагент – ацилкофермент А, который при катализе специфическими ферментами (глицин- или глутамин- А-ацилтрансферазами) ацилирует глицин или глутамин с образованием конъюгатов. Обе реакции (активация и ацилирование) протекают в митохондриях клеток печени и почек.

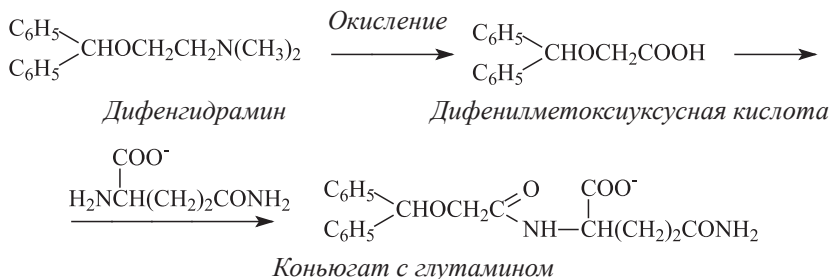


Основными субстратами данной реакции являются ароматические и алкил-ароматические кислоты. Конъюгат с глицином – основной метаболит салициловой кислоты (салицилуровая кислота). У человека до 75% от дозы салициловой кислоты выводится в виде этого конъюгата. *glicina*:



Основной метаболит изониазида – изоникотиновая кислота – также в значительной степени связывается с глицином.

Конъюгация с глутамином встречается реже, но иногда может быть существенным путем метаболизма. Дифенилметоксиуксусная кислота – метаболит I фазы биотрансформации антигистаминного препарата дифенгидрамина (димедрола) – претерпевает дальнейшую биотрансформацию, образуя конъюгат с глутамином.

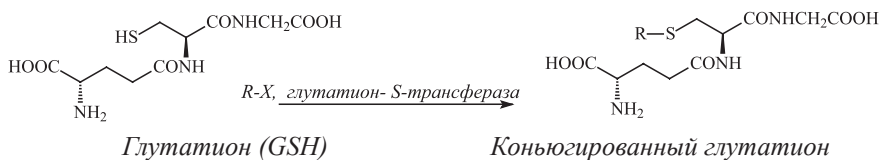


Помимо глицина, глутамин и таурин, существуют другие аминокислоты, которые приемлемы для конъюгации с ксенобиотическими соединениями. Конъюгирование ксенобиотических соединений, содержащих карбоксильную группу, является альтернативой глюкуронизированию. Конъюгирование с аминокислотами является реакцией детоксикации, в то время, как их глюкуронизация производит потенциально токсичные ацилглюкурониды.

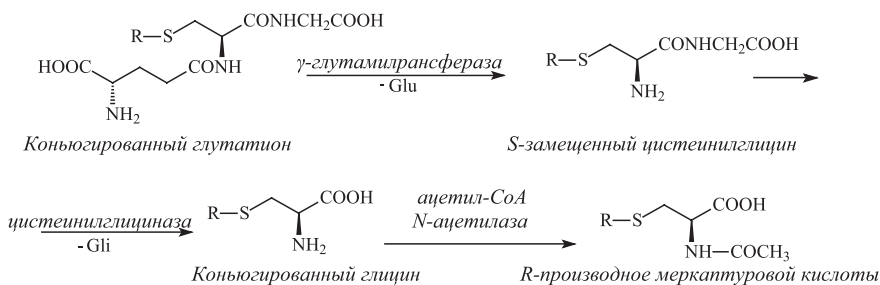
36.3.4. Конъюгация с глутатионом

Конъюгация с глутатионом играет центральную роль в инактивации реакционноспособных продуктов, образующихся в реакциях биотрансформации.

Глутатион – трипептид (*γ*-глутамилцистеинилглицин) – содержится во многих тканях организма. Большая часть внутриклеточного глутатиона находится в восстановленной форме GSH и очень небольшое количество – в окисленной форме GS-SG. Восстановленная форма имеет в своем составе нуклеофильную тиольную группу, которая реагирует с субстратами, имеющими электрофильные атомы углерода, гетероатомы. Основными типами взаимодействия ЛВ и метаболитов с глутатионом являются реакции нуклеофильного замещения и присоединения. Тиольная группа атакует электрофильные центры субстратов R-X, связанные с хорошими уходящими группами, такими как галогенид-ионы, алкил- или арилсульфонатными группами, алкил- или арилфосфатными группами, легко раскрывающимися трехчленными эпоксидными циклами. Процесс катализируется глутатион-S-трансферазами, обладающими широкой субстратной специфичностью.

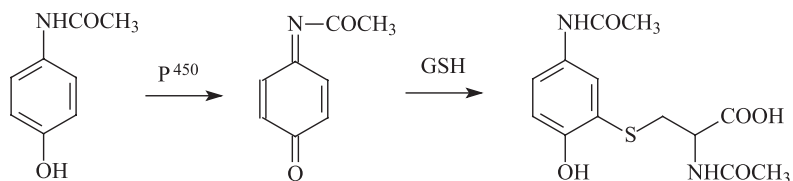


Конъюгаты с глутатионом, как правило, сами не выводятся из организма, а подвергаются под действием микросомальных ферментов дальнейшим превращениям. Вначале отщепляется глутаминовая кислота и образуется S-замещенный цистеинилглицин. Затем отщепляется глицин, и образуется S-замещенный цистеин. Наконец, ацелирование цистеина приводит к образованию S-замещенного N-ацетилцистеина (производное меркаптуровой кислоты), который экскретируется из организма.



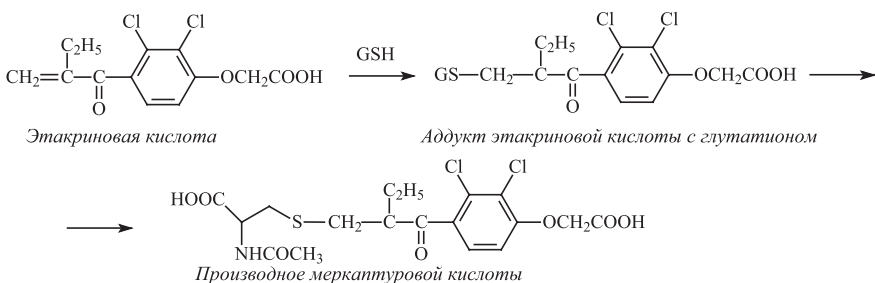
Как отмечалось ранее, ксенобиотики или их метаболиты, имеющие в своем составе электрофильные центры, особенно ареноксины или алифатические эпоксины, могут реагировать с нуклеофильными группами белков и нуклеиновых кислот, образуя с ними ковалентносвязанные аддукты. Эти аддукты являются причиной проявления токсичных свойств данными ксенобиотиками. Глутатион, предоставляя субстрату свой нуклеофильный центр – тиольную группу, тем самым предохраняет компоненты клетки от взаимодействия с реакционными интермедиатами ксенобиотиков.

Примером утилизации реакционноспособных интермедиатов, образующихся в процессе биотрансформации, является метаболизм парацетамола. Его основные метаболиты – конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотой. Однако в результате окислительного метаболизма парацетамола системой цитохром Р-450 образуется и N-ацетилхинонимин, у которого атомы углерода в цикле обеднены электронной плотностью и являются электрофильными центрами. Конъюгация с глутатионом приводит к инактивации этого реакционного интермедиата.



Парацетамол *N-ацетилхинонимин* *Производное меркаптуровой кислоты*

Присоединение глутатиона к двойной связи C=C также облегчается присутствием соседней электроакцеторной, поэтому субстраты для этой реакции обычно содержат двойную связь вблизи -CN, -CHO, -COOR или -COR. Двойная связь диуретика – этакриновой кислоты соседствует с карбонильной группой, притягивающей электроны, и легко подвергается реакции присоединения глутатиона:



Этакриновая кислота

Аддукт этакриновой кислоты с глутатионом

Производное меркаптуровой кислоты

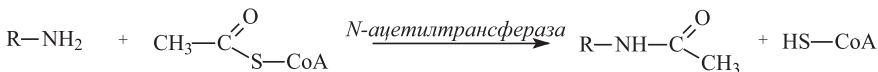
Известна защитная роль глутатиона и в инактивации свободнорадикальных процессов и пероксидного окисления липидов. Главный токсический эффект продуктов пероксидного окисления в целом заключается в повреждении клеточных мембран. Уровень внутриклеточного глутатиона имеет большое значение в предотвращении пероксидного окисления липидов мембран и является наиболее важным защитным механизмом клетки при биотрансформации.

36.3.5. N-Ацетилирование

N-Ацетилирование является основным путем биотрансформации для ксенобиотических соединений, содержащих ароматический амин (R-NH₂) или гидразиновую группу (R-NH-NH₂), которые превращаются в ароматические амиды (R-NH-COCH₃) и гидразиды (R-NH-NH-CO-CH₃). Ксенобиотические соединения, содержащие первичные алифатические

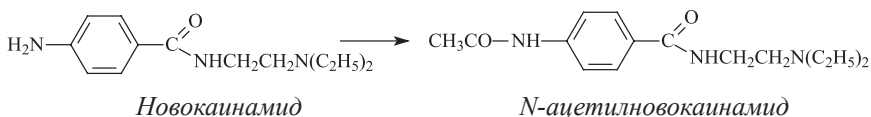
амины, редко являются субстратами для N-ацелирования. Подобно метилированию, N-ацелирование маскирует амин с неионизируемой группой, так что многие N-ацелированные метаболиты менее растворимы в воде, чем соединения, из которых они получены.

Ацелирование субстратов осуществляется ацетилкоферментом А при катализе водорастворимыми N-ацетилтрансферазами.

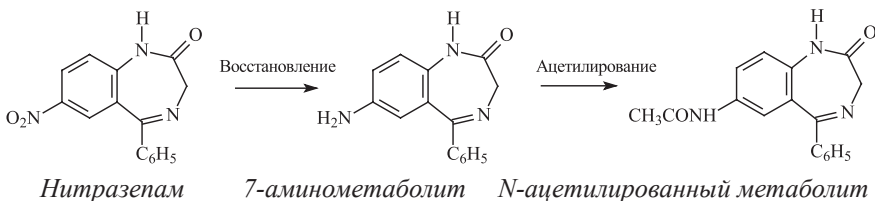


Субстрат Ацетилкофермент А N-ацелированный метаболит

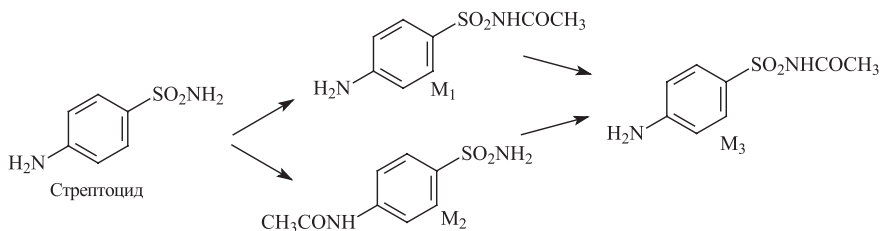
Посредством ацелирования, минуя I фазу биотрансформации, метаболизируются многие первичные ароматические амины – п-аминосалициловая кислота, новокаинамид, большинство сульфаниламидных препаратов.



Первичная аминогруппа может появиться в результате реакции I фазы биотрансформации ЛВ, например, при восстановлении нитрогруппы нитразепама образуется его 7-аминометаболит, который затем ацелируется.



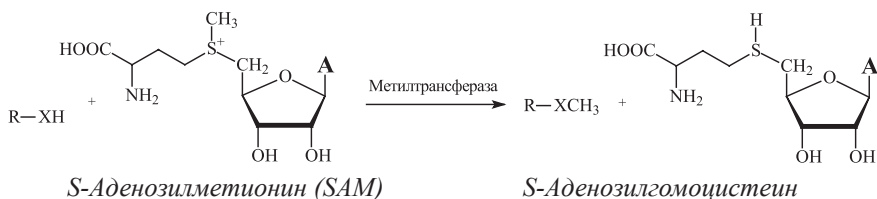
Интересным объектом в реакции ацелирования является стрептоцид. Кажется бы, ацелированию должна была подвергаться только первичная ароматическая аминогруппа ввиду большей нуклеофильности данного атома азота по сравнению с атомом азота сульфаниламидной группы. На самом деле ацелирование протекает по каждому из этих реакционных центров, что приводит к образованию трех ацелированных метаболитов (М-1, М-2 и М-3) и свидетельствует о высокой реакционной способности ацетилкофермента А и высокой активности N-ацетилтрансфераз.



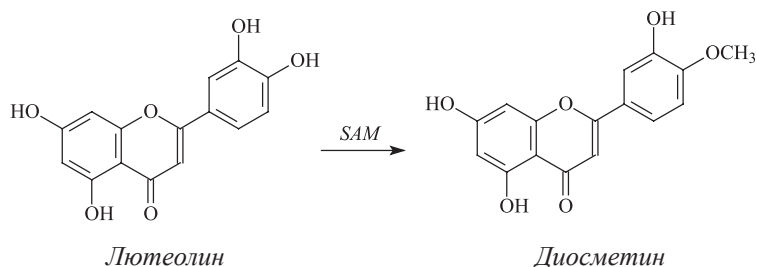
Реакция ацетилирования представляет фармакологический и токсикологический интерес еще и потому, что существует широкая индивидуальная вариабельность в скорости ацетилирования веществ у популяций людей. Она обусловлена генетически, так называемый *генетически детерминированный полиморфизм*.

36.3.6. Метилирование

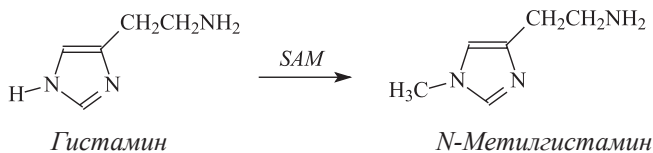
Реакция метилирования ЛВ и их метаболитов встречается сравнительно редко и за небольшим исключением является минорным путем метаболизма. Метилирование осуществляется для соединений, имеющих в своей структуре фенольные гидроксильные группы, тиольные и аминогруппы и нуклеофильные атомы азота гетероциклов, для которых характерны и другие пути биотрансформации. Реакция катализируется ферментами метилтрансферазами, а непосредственно метилирующим агентом является S-аденозилметионин (SAM), электрофильный атом углерода которого связан с хорошей уходящей группой S-аденозилгомоцистеином.



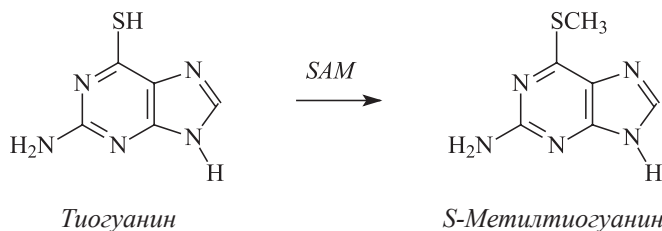
Реакция O-метилирования широко распространена среди биофлавоноидов: здесь она представлена на примере лютеолина.



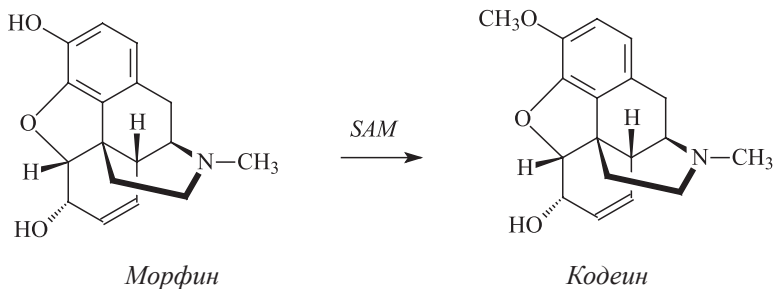
N-Метилирование может быть продемонстрировано на примере гистамина.



S-Метилирование – это реакция метилирования тиоловых групп, которая приводит к снижению токсичности и образованию легко выводимых метаболитов, как это происходит в тиогуанине.



Полярность и гидрофильность метилированных метаболитов не выше, чем их предшественников, и тем самым эта реакция не облегчает экскрецию ксенобиотиков из организма. Только образование при метилировании четвертичных аммониевых солей приводит во многих случаях к увеличению растворимости исходных соединений в воде. Главное то, что реакция метилирования – *детоксикационный процесс*, большинство метилированных метаболитов теряют фармакологическую активность, присущую родительским ксенобиотикам. Редкий пример изменения активности – метилирование морфина (опиоидный анальгетик) с образованием кодеина (противокашлевое средство центрального действия). Это мажорный путь метаболизма морфина, примерно 10% от введенной дозы превращается в кодеин.



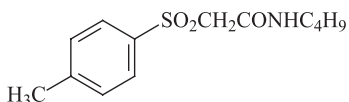
36.4. Метаболизм и конструирование лекарств. Пролекарства

Одним из интересных аспектов, основанным на знании путей метаболических превращений, является конструирование лекарств с заданными свойствами. Разработка модифицированных лекарственных средств направлена на достижение определенных целей – повышение биодоступности лекарств при их применении, увеличение (или, наоборот, уменьшение) продолжительности действия и эффективности, уменьшение токсических побочных эффектов, устранение неприятного вкуса и т. д.

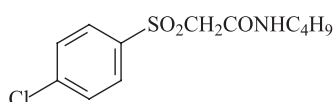
Для увеличения продолжительности действия ЛВ можно модифицировать его структуру таким образом, чтобы заменить реакционноспособные группы на менее реакционноспособные и тем самым снизить скорость метаболизма.

N-Дезалкилирование наиболее легко осуществляется, если с атомом азота связана метильная группа. Замена метильной группы на *трет*-бутильную может полностью предотвратить данный путь биотрансформации.

Окислительное гидрокселирование ароматического кольца может быть значительно снижено или даже предотвращено за счет замены связанных с кольцом электронодонорных групп электроноакцепторными. В качестве примера служат антидиабетические препараты толбутамид и хлорпропамид. Увеличение метаболической стабильности хлорпропамида отражается в увеличенном периоде его полувыведения (35 ч по сравнению с 7 ч у толбутамида).

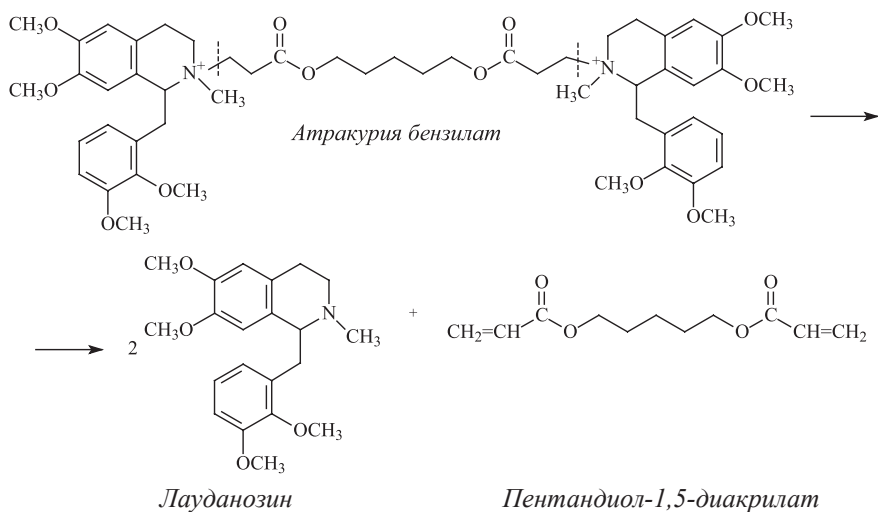


Толбутамид



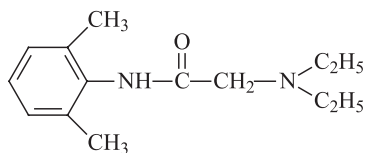
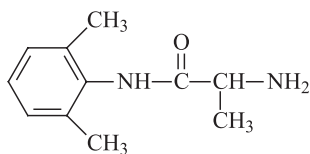
Хлорпропамид

Использование интенсивно метаболизирующих биологически активных соединений – один из путей создания фармакологически нетоксичных ЛВ. Преимущество этого типа ЛВ в том, что они имеют короткий период полувыведения, особенно это имеет значение для препаратов, применяемых для наркоза. Примером такого препарата может служить анестетик и миорелаксант атракурия бензилат (дибензолсульфонат). В водной среде ЛВ расщепляется как четвертичное аммониевое основание по связям, указанным на схеме реакции пунктиром, с образованием третичного амина (лауданозина) и сложного эфира ненасыщенной акриловой кислоты и пентандиола-1,5.



Образующиеся метаболиты являются нетоксичными соединениями. Расщепление атракурия осуществляется *неферментативным* путем при температуре тела и физиологических значениях pH, что особенно важно в тех случаях, когда активность метаболизирующих ферментных систем снижена и при нарушениях функций печени и почек. Внутривенное введение водного раствора препарата обеспечивает хирургическую стадию наркоза продолжительностью 30 мин. Атракурия бензилат является эффективным нетоксичным средством с быстрым периодом восстановления мышечной активности.

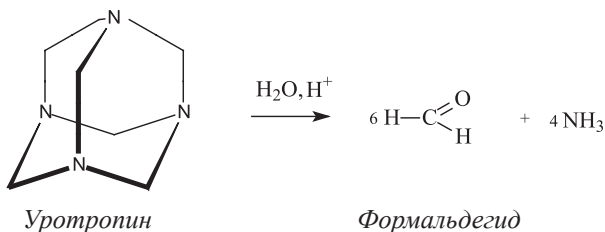
Изменение путей метаболизма может быть использовано для разработки аналогов ЛВ, не имеющих нежелательных побочных эффектов. Ранее было отмечено, что при первом прохождении через печень происходит моно- и ди-N-деэтилирование лидокаина, и эти метаболиты обладают конвульсационным и анемическим эффектом. Заменой диэтиламиногруппы на аминогруппу был получен антиаритмический препарат токаинид, для которого не свойственны данные пути биотрансформации, и он не проявляет соответствующих побочных эффектов.

*Лидокаин**Токаинид*

Целенаправленное изучение метаболизма составляет основу еще одного направления современного лекарствоведения – создания пролекарств (prodrug). Пролекарства – предшественники лекарств – неактивные соединения, из которых вследствие метаболизма в организме образуются фармакологически активные соединения.

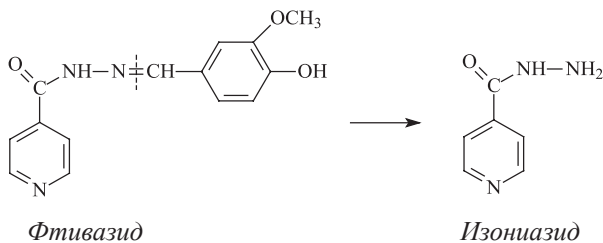
Пролекарства проявляют фармакологическое действие после предварительной биотрансформации, превращаясь в истинно лекарственные агенты.

Исторически первым пролекарством можно считать уротропин, высушенный фирмой «Шеринг» еще в 1899 г. В мочевых путях под действием слабокислой среды уротропин расщепляется с выделением формальдегида, который и является истинным лекарственным средством для лечения мочевыводящих путей. Препарат принимают натощак, чтобы предотвратить его расщепление в желудке и обеспечить прохождение в мочевыделительную систему.

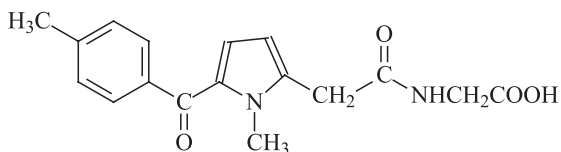


Пролекарства специально синтезируют таким образом, чтобы достичь определенной цели. Такими целями могут быть: снижение токсичности ЛВ, увеличение биодоступности, улучшение вкуса, достижение специфичности по месту действия и т. д.

Для снижения токсичности действующих ЛВ, обладающих нежелательными побочными эффектами, в настоящее время разработано много пролекарств, которые лучше переносятся больными вследствие постепенного метаболического превращения пролекарства в действующее начало. Один из известных примеров – противотуберкулезный препарат фтивазид. Постепенное расщепление иминной связи фтивазида в организме приводит к высвобождению более сильного противотуберкулезного агента – изониазида, уменьшая частоту и выраженность побочных эффектов, проявляющихся при приеме непосредственно изониазида.

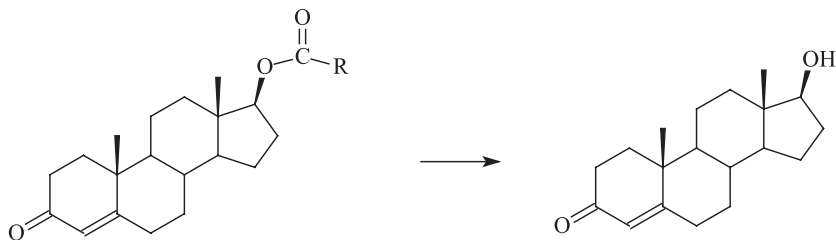


Пролекарства конструируют и для пролонгирования действия ЛВ, высвобождаемого посредством медленной биотрансформации из исходного соединения. Медленное высвобождение и продолжительность действия зачастую достигаются посредством гидролиза амидной или сложноэфирной связи в структуре предшественника. При этом удается увеличить время экспозиции ЛВ в организме на несколько часов или даже недель. Например, применение пролекарства *толметин-глицин* увеличивает период полувыведения нестероидного противовоспалительного средства *толметина* с 1 до 9 ч.



Толметин-глицин

Смесь сложных эфиров *тестостерона* (тестостерона пропионат, фенилпропионат, изокапроат и капроат) обладает различной скоростью всасывания и высвобождения тестостерона в результате гидролиза, что обеспечивает быстрое развитие эффекта и длительное действие (до 4 недель) после однократного введения. Наиболее быстро гидролизуется тестостерона пропионат, его действие продолжается около суток. Фенилпропионат и изокапроат гидролизуются медленно, их действие продолжается до двух недель, еще медленнее протекает гидролиз тестостерона капроата.

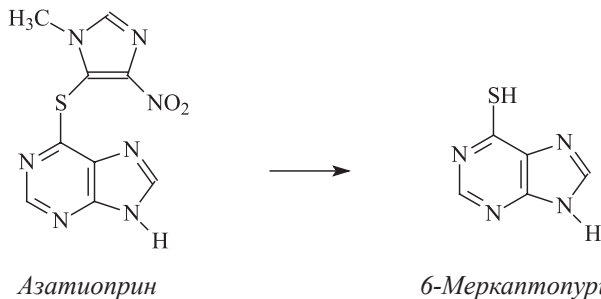


Сложные эфиры тестостерона

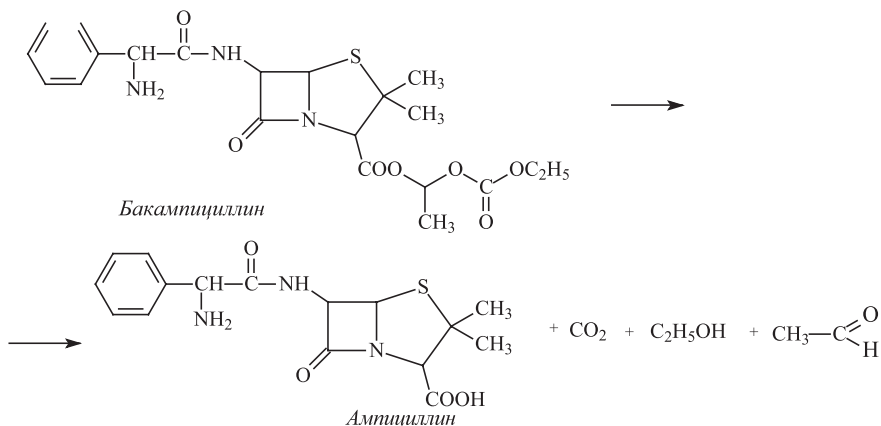


Тестостерон

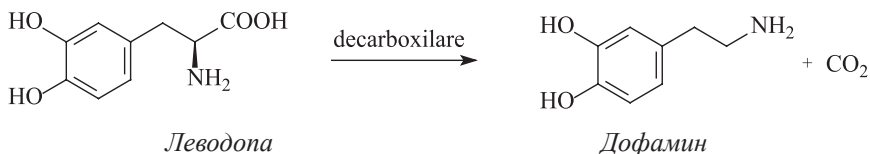
Иммунодепрессивное средство *6-меркаптопурин* быстро выводится из организма, поэтому не может обеспечить длительный, устойчивый эффект. *Азатиоприн* – имидазольное производное 6-меркаптопурина медленно расщепляется в организме по связи C-S (чему способствует наличие электроноакцепторной нитрогруппы в кольце имидазола), подерживая длительное содержание 6-меркаптопурина, что обеспечивает этому препарату более выраженное иммунодепрессивное действие.



Транспорт ЛВ через мембрану зависит от его растворимости в воде и липидах. Если ЛВ хорошо растворимо в воде (гидрофильно), оно не проникает через мембрану, а если слишком липофильно – не покидает мембрану. Многие ЛВ плохо абсорбируются в ЖКТ и имеют низкую биодоступность. Для увеличения абсорбции требуется, чтобы гидрофильная и липофильная природа ЛВ были сбалансированы. Для увеличения биодоступности активное ЛВ соединяют с группой-переносчиком, получая пролекарство с характеристиками, улучшающими транспорт через мембраны. Ампициллин – антибиотик группы синтетических пенициллинов – плохо абсорбируется в ЖКТ, при приеме внутрь биодоступность ампициллина составляет только 40%. Значительные количества антибиотика остаются в ЖКТ, создавая угрозу микрофлоре. Бакампициллин – производное ампициллина со сложноэфирной связью – хорошо абсорбируется, биодоступность достигает 98% и, следовательно, уменьшается токсическое воздействие на ЖКТ. Пролекарство бакампициллин метаболизирует в организме с образованием ампициллина, диоксида углерода, этанола.



Болезнь Паркинсона обусловлена дефицитом дофамина в ЦНС. Нейромедиатор *дофамин* не проникает через гематоэнцефалический барьер, что не позволяет восполнить его дефицит непосредственным приемом дофамина. Для решения этой проблемы разработан препарат *леводопа* – α -аминокислота, превращающаяся при декарбоксилировании в дофамин. Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг с помощью специальной транспортной системы и декарбоксилируется в мозге под влиянием фермента допа-декарбоксилазы.

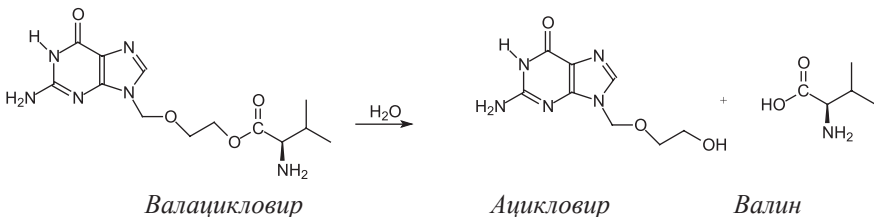


Очень сложной проблемой в конструировании пролекарств является разработка ЛВ, специфичных по месту действия. Идеальным было бы создание такого пролекарства, которое освобождало бы активное вещество только у органа-мишени, что естественно является трудновыполнимой задачей. Одним из прорывов в этой области можно считать создание *ацикловира*.

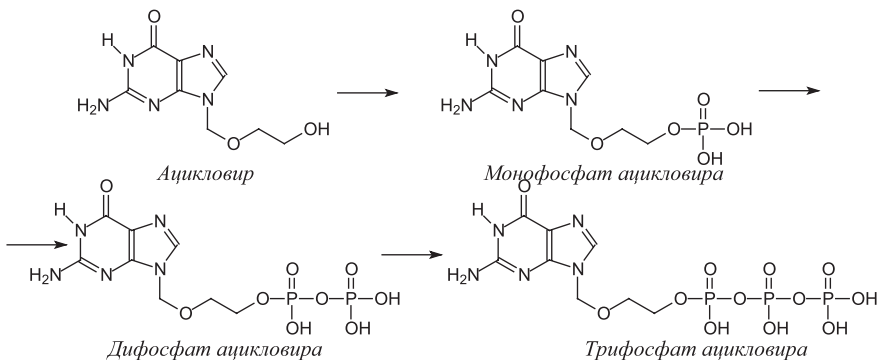
Валацикловир является пролекарством, активным ингредиентом которого является ацикловир.

Ацикловир – это антивирус, который блокирует размножение вируса герпеса в зараженных клетках. Он только частично всасывается в кишечном тракте, биодоступность составляет от 15 до 30%. Валацикловир хорошо усваивается, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин. Биодоступность ацикловира из валацикловира (1000 мг) составляет 54%. Именно спиртовая (-ОН) функция ацикловира является причиной низкой липофильности активного ингредиента; путем этерификации его с помощью функции валина в карбоновой кислоте устраняется полярность и повышается липофильность.

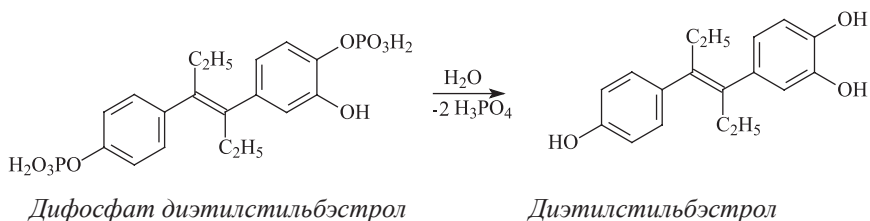
В крови образуется гидролиз пролекарства, восстанавливающий ацикловир и валин.



Ацикловир (зовиракс) – противовирусное средство – превращается в активное вещество в инфицированных вирусом клетках. Вирусоспецифическая тимидинкиназа фосфорилирует ацикловир в моно-, ди- и трифосфат ацикловира – истинное ЛВ. Трифосфат ацикловира взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в ДНК. Образуется «дефектная» вирусная ДНК, что приводит к подавлению репликации новых поколений вирусов. Трифосфат ацикловира не оказывает вредного воздействия на здоровые клетки.

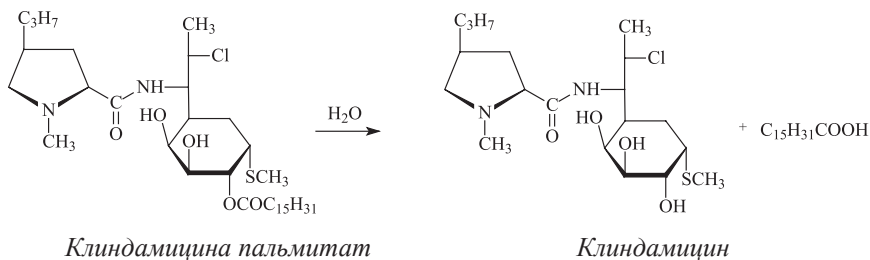
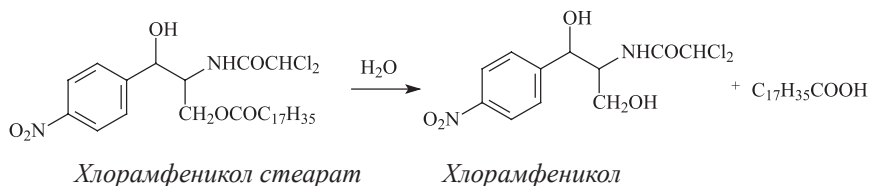


Опухолевые клетки характеризуются повышенным содержанием фосфатаз по сравнению с нормальными. Дифосфат диэтилстильбэстрола (фосфэстрол), проникая в ткань опухоли, дефосфорилируется под действием кислой фосфатазы с образованием диэтилстильбэстрола, который оказывает цитостатическое действие.



Запах и вкус также являются важными аспектами приема лекарств, поскольку ЛВ с плохим вкусом и запахом отбрасываются пациентами, особенно детьми. Жирные кислоты, обладающие мягким вкусом, часто используются для модификации таких ЛВ. Например, антибиотики хлорамфеникол, клиндамицин имеют горький вкус, что ограничивает их применение в детской терапии. Сложные эфиры хлорамфеникол *стеарат*, клиндамицина *пальмитат* лишены горького вкуса, к тому же

обладают более высокой биодоступностью. В организме данные пролекарства метаболизируют посредством гидролиза сложноэфирной связи с высвобождением активных действующих лекарственных веществ.



Пролекарства позволяют во многих случаях повысить эффективность уже используемых активных ингредиентов; поэтому они очень полезны в то время, когда становится все труднее найти новые активные ингредиенты.

36.5. Значение проблемы метаболизма лекарственных веществ для медицины и фармации

Лекарственные вещества, попадающие в организм, подвергаются метаболизму специальными ферментными системами, локализованными преимущественно в клетках таких органов, как печень, почки, легкие и др. В цепи последовательных реакций метаболизма липидорастворимые ЛВ превращаются в более полярные, гидрофильные продукты, что облегчает их экскрецию из организма. Метаболиты могут вмешиваться в течение нормальных и патологических процессов, оказывая благоприятное или неблагоприятное воздействие на организм человека и животных. От скорости и направления реакций биотрансформации ЛВ зависят длительность их циркуляции в организме и фармакологические свойства, что влияет на конечный терапевтический эффект лекарственных препаратов и что необходимо учитывать при разработке стратегии их использования.

Практическая значимость изучения путей метаболизма ЛВ заключается в возможности выяснить следующие вопросы:

- подвергаются ли ЛВ биотрансформации в организме;
- какова химическая структура метаболитов и последовательность их взаимного превращения;
- какие системы организма метаболизируют ЛВ;
- какие метаболиты обладают терапевтической активностью и/или токсичностью;
- как взаимодействуют метаболиты с другими ЛВ и их метаболитами, применяемыми при совместной терапии?

В настоящее время развитие высокоразрешающих физико-химических методов исследования веществ, в особенности сочетание хроматографических и спектральных, дает возможность не только устанавливать структуры метаболитов, но и оценивать тонкие особенности их функционирования в живых системах. Пути метаболизма ЛВ в организме определяются его химической структурой, а их изучение является сложной, но в то же время чрезвычайно увлекательной химической, биологической, фармацевтической и медицинской проблемой.

Таким образом, знание основных закономерностей метаболизма лекарственных веществ в организме необходимо и фармацевту, и врачу для характеристики лечебных и токсических свойств лекарств, правильного проведения фармакотерапии, для разработки новых эффективных фармацевтических препаратов с заданными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbă N., Dragalina G., Vlad P. Chimie organică. – Chișinău: Editura Știința, 1997.
2. Ciorănescu E. Medicamente de sinteză. – București: Editura tehnică, 1966.
3. Dinu V., Truția E., Popa-Cristea E., Popescu A. Biochimie medicală (mic tratat). – București: „Editura medicală”, 1997.
4. Iovu M. Chimie organică. – București: Editura didactică și pedagogică, 1999.
5. Nenițescu C.D. Chimie organică. – București: Editura didactică și pedagogică, 1980, vol. 1,2.
6. Nenițescu C.D. Chimie organică. – București: Regia autonomă Monitorul oficial, 2015, vol. 1.
7. Zaharia V. Chimie organică. – Cluj-Napoca: Editura medicală universitară, 2016, vol. 1.
8. Белобородов В.Л., Зарубян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия, основной курс, 1 – Москва: «Дрофа», 2008.
9. Белобородов В.Л., Зарубян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия, специальный курс, 2. – Москва: «Дрофа», 2008.
10. Вартамян Р.С., Синтез основных лекарственных средств. – Москва. Медицинское информационное агентство, 2005.
11. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. – Москва: Издательство «Химия», 1976.
12. Гауптман, Ю.Грефе, Х.Ремане. Органическая химия. (Пер. с нем), – Москва: «Химия», 1979.
13. Матье Ж., Панико Р., Вейли-Рейнали Ж. Изменение и введение функций в органическом синтезе (Пер. с фр.). – Москва: Издательство «Мир», 1980.
14. Миронов В.А., Янковский С.А. Спектроскопия в органической химии. – Москва: «Химия», 1985.
15. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия (Пер. с англ.). – Москва: «Мир», 1974.
16. Нейланд О.Я.. Органическая химия. – Москва: «Высшая школа», 1990.

17. Овчинников Ю. Биоорганическая химия. – Москва: «Просвещение», 1987.
18. Тюкавкина Н., Бауков Ю. Биоорганическая химия. – Москва: «Медицина», 2011.
19. Шрайнер Р., Фьюзон Р. Идентификация органических соединений. (Пер. с англ.). – Москва: Издательство «Мир», 1983.