

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ГІДРОКСИ- ТА ОКСОКИСЛОТИ. ГЕТЕРОФУНКЦІОНАЛЬНІ
СПОЛУКИ БЕНЗОЛЬНОГО РЯДУ. МЕТАБОЛІТИ ТА
РОДОНАЧАЛЬНИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Методичні вказівки для самостійної роботи студентів 1-го курсу з
біологічної та біоорганічної хімії (модуль 1)**

«Затверджено»
вченою радою Харківського
національного медичного
університету
Протокол № 2
від 21 лютого 2013 року

Харків
ХНМУ
2013

Гідрокси- та оксокислоти. гетерофункціональні сполуки бензольного ряду. метаболіти та родоначалники лікарських засобів: метод. вказ. для студентів 1-го курсу / уклад. Г. О. Сирова, Л. Г. Шаповал, В. М. Петюніна, Є. Р. Грабовецька, Н. М. Ткачук, В. О. Макаров, С. В. Андрєєва, Л. В. Лукянова, С. А. Наконечна, О. О. Бачинський, С. М. Козуб, Т. С. Тішакова, О. Л. Левашова, Н.М. Чаленко. – Харків: ХНМУ, 2013. – 29 с.

Укладачі

Г. О. Сирова

Л. Г. Шаповал

В. М. Петюніна

Є. Р. Грабовецька

Н. М. Ткачук

В. О. Макаров

С. В. Андрєєва

Л. В. Лукянова

С. А. Наконечна

О. О. Бачинський

С. М. Козуб

Т. С. Тішакова

О. Л. Левашова

Н.М. Чаленко

ТЕМА 1. ГЕТЕРОФУНКЦІОНАЛЬНІ СПОЛУКИ, ЩО ПРИЙМАЮТЬ УЧАСТЬ У ПРОЦЕСАХ МЕТАБОЛІЗМУ. ГІДРОКСИ- ТА ОКСИКИСЛОТИ

Мотиваційна характеристика теми

Вивчення будови і хімічних властивостей гетерофункціональних сполук (гідрокси- та оксикислот) є основою для розуміння процесів метаболізму у живому організмі. Багато окисно-відновних процесів в організмі пов'язані з утворенням та участю гідрокси- та оксокислот (окислення вуглеводів і жирних кислот в організмі, утворення лимонної кислоти в циклі Кребса та ін.).

Деякі з цих сполук або їх похідні є лікарськими препаратами. Наприклад, солі молочної кислоти (лактати) застосовуються при анемії, лимонна кислота – при консервуванні крові і т.д.

Навчальна мета

Вивчити будову, хімічні властивості аліфатичних гетерофункціональних сполук (гідрокси- та оксокислот) як основу для розуміння їх метаболічних перетворень в організмі.

Навчально-цільові питання

1. Знати будову важливіших гідрокси- та оксокислот.
2. Вміти пояснити властивості гідрокси- та оксокислот як біфункціональних сполук, а також специфічні реакції α , β і γ -гідроксикислот.
3. Мати уявлення про перетворення гідрокси- та оксокислот у циклі Кребса.
4. Вміти пояснити явище кето-єнольної таутомерії на прикладі ацетооцтового естеру.
5. Уміти складати формули енантіомерів, що відносяться до L- і D-ряду. Пояснити відмінності їх властивостей і біологічної активності.
6. Знати особливості дзеркальної ізомерії з двома хіральними центрами.

Вихідний рівень

1. Електронні ефекти замісників.
2. Кислотність і основність органічних сполук, С-Н кислотність.
3. Нуклеофільні реакції карбонільних сполук.
4. Реакції нуклеофільного заміщення та елімінування при ненасиченому атомі вуглецю в гідрокси- та оксокислах.

Практичні навички

Вміння проводити якісні реакції на гідроксикислоти. Визначення оксокислот у фізіологічних рідинах.

Контрольні питання

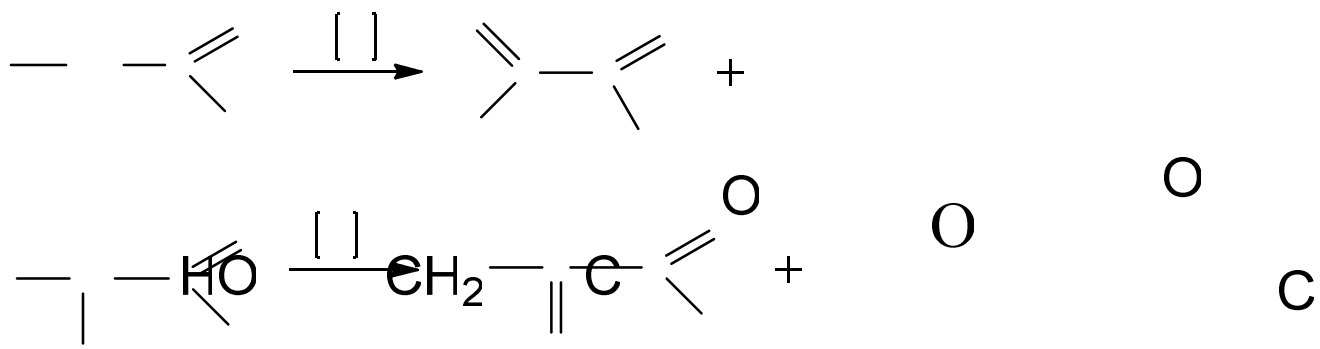
1. Наведіть приклади реакцій для β -оксимасляної кислоти по карбоксильній і гідроксильній групам. Напишіть специфічну реакцію, що протікає при її нагріванні.
2. Напишіть проєкційні формули енантіомерів α -оксимасляної кислоти, визначте асиметричний атом вуглецю та вкажіть приналежність до стереохімічних рядів.
3. Наведіть таутомерні форми ацетооцтового естеру та докажіть за допомогою хімічних реакцій існування цих форм.

Навчаючі завдання та еталони відповіді

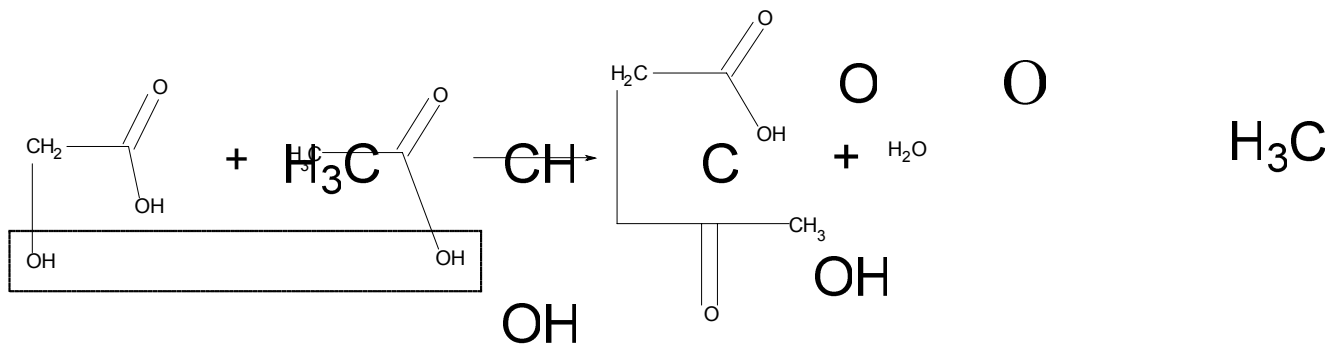
ЗАВДАННЯ №1. Які функціональні групи входять до складу оксикислот? Номенклатура гідроксикислот.

ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. Оксикислоти – це органічні сполуки, що містять карбоксильні та гідроксильні групи. Кількість карбоксильних груп визначає основність кислот: одно-, дво-, трьохосновні кислоти та ін.

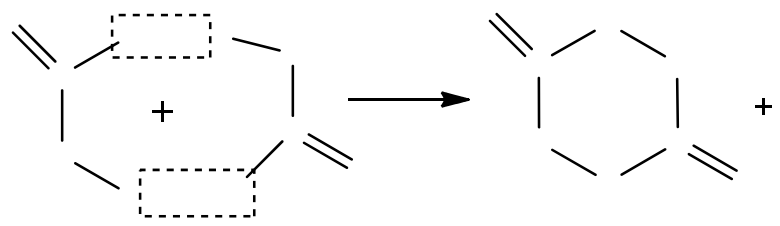
Для назв гідроксикислот використовуються раціональна і замісна номенклатури. Однак частіше застосовуються історичні назви гідрокси- (окси-) кислот:



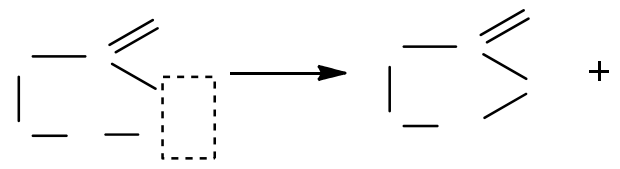
При взаємодії з карбоновими кислотами оксикислоти утворюють складні естери по гідроксилу:



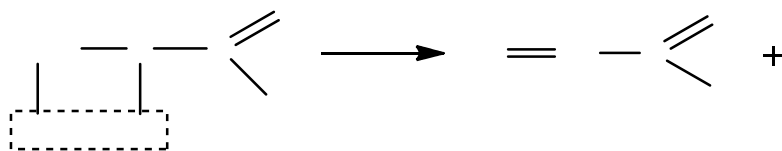
Разом з цим оксикислоти здатні проявляти властивості, нехарактерні для спиртів і кислот, які пов'язані з наявністю в їх складі обох функціональних груп. Нагрівання α -оксикислот супроводжується виділенням води та утворенням циклічних складних естерів – лактидів:



При нагріванні γ -оксикислот спостерігається виділення води від однієї молекули кислоти і утворення циклічних складних естерів – лактонів:



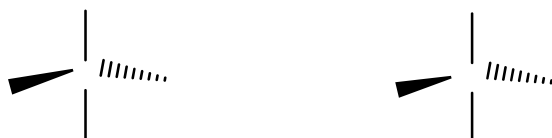
При нагріванні β -оксикислоти відщеплюють внутрішньомолекулярну воду з утворенням ненасичених кислот:



Ці реакції обумовлені більш високою C-H кислотністю атомів водню метиленової групи, що знаходиться в α -положенні по відношенню до карбоксилу.

ЗАВДАННЯ №3. Чим пояснюється оптична активність гідроксикислот? Як визначають їх приналежність до L- і D-ряду?

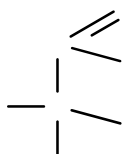
ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. Багато оксикислот володіють здатністю обертати площину поляризованого світла, тобто оптичною активністю. Поляризація світла має місце при проходженні скрізь кристали турмаліну, коливання такого променя світла знаходяться в одній площині. При проходженні скрізь розчин такої оптично активної речовини площина поляризації відхиляється на деякий кут. Встановлено, що в деяких випадках речовини, що обертають площину поляризації вправо і вліво на один і той же кут, є ізомерами.



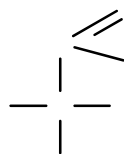
Оптична активність виникає у випадку, коли молекула не може бути суміщена з її дзеркальним зображенням (хіральна молекула). Молекула, що не може бути суміщена зі своїм дзеркальним зображенням, називається ахіральною. Загальною ознакою хіральності є відсутність у молекули площини або центру симетрії. Цій умові відповідають, зокрема, молекули, які мають атом вуглецю, поєднаний з чотирьомя різними замісниками. Такий атом називається асиметричним атомом або хіральним центром. Наприклад, якщо розташувати молекулу молочної кислоти метильними групами доверху, то інші замісники можуть бути розташовані неоднаково: а) атом водню, карбоксил і гідроксил – за часовою стрілкою, б) або проти часової стрілки.

Обидві молекули відрізняються одна від одної, як предмет і його відображення в дзеркалі. Хіральна молекула та її дзеркальне відображення – це різні сполуки, що є ізомерами. Вони називаються дзеркальними або оптичними ізомерами, оскільки обертають площину поляризованого світла на один і той же кут в різні сторони.

Для означення конфігурації оптичних ізомерів, особливо в хімії вуглеводів і амінокислот, застосовують D-, L-систему. В якості стандарту використовують гліцеринний альдегід. При цьому D-ізомером була названа сполука, що має групу OH справа від асиметричного атома вуглецю.



D-гліцеринний альдегід

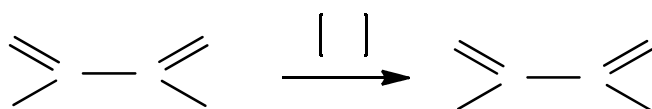


L- гліцеринний альдегід

Речовини, формули яких можна утворити з D-гліцеринного альдегіду шляхом настройки вуглеводного ланцюга зі сторони альдегідної групи відносяться до D-ряду; а з L-гліцеринного альдегіду – к L-ряду. Не у всіх випадках речовини D-ряду обертають площину поляризації світла вправо, речовини L-ряду - вліво. Для означення конфігурації і напрямку обертання площини поляризації перед назвою речовини пишуть букви D і L, а також знаки (+) і (-), що відповідає обертанню вправо або вліво.

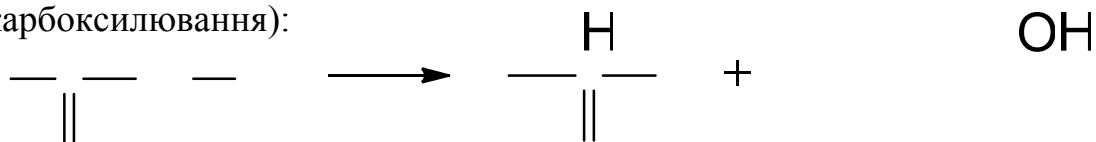
При утворенні хіральних молекул з ахіральних виникає суміш, що складається з однакової кількості оптичних ізомерів (рацемічна суміш). Така суміш оптично неактивна.

Сполуки з декількома асиметричними атомами вуглецю, можуть бути оптично неактивними, тому що містять однакову кількість протилежно побудованих асиметричних центрів. Наприклад, у молекулі мезовинної кислоти розташування замісників у верхнього асиметричного атома обумовлює праве обертання площини поляризації, а у нижнього – ліве. Такі сполуки називаються мезо-формами або мезо-ізомерами. Мезо-ізомери ахіральні, тому що мають площину симетрії.



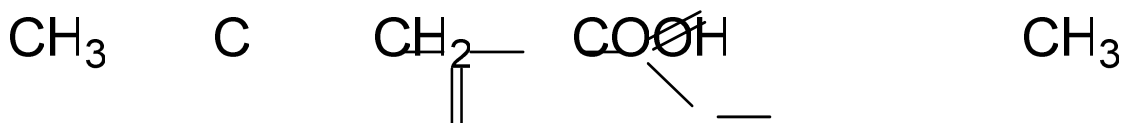
Важливе біологічне значення має пірвіноградна кислота, яка є проміжним продуктом при перетвореннях вуглеводів і білків у живих організмах.

Ацетооцтова кислота нестійка і легко розкладається на ацетон і оксид вуглецю (IV) (декарбоксілювання):



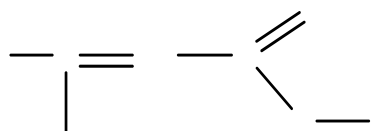
ЗАВДАННЯ №5. На прикладі ацетооцтового естеру поясніть кето-енольну таутомерію.

ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. Естери ацетооцтової кислоти доволі стійкі і широко використовуються для хімічного синтезу. Особливий інтерес має етиловий ефір:



етиловий ефір ацетооцтової кислоти (1)

Етиловий естер виявляє основні властивості кетонів, в той же час взаємодіє з металевим натрієм як спирт, та приєднує бром, як ненасичена сполука. Ці властивості можуть бути пояснені, якщо розглядати ацетооцтовий ефір як естер оксикротонової кислоти:



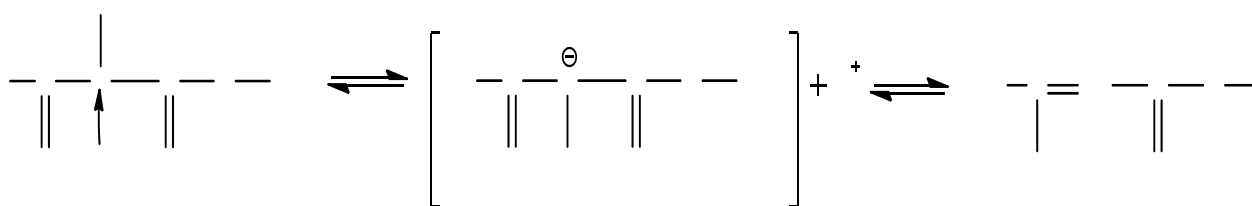
(2)

Дослідженнями встановлено, що ацетооцтовий естер є сумішшю ізомерів, що відповідають формулам (1) і (2). За наявності кетонної або енольної групи ці ізомери називають відповідно кетонною або енольною формою. У звичайних умовах при кімнатній температурі ацетооцтовий естер містить 92,3% кетонної і 7,7%

фенольної форм. Обидві форми знаходяться у рівновазі і при її порушенні швидко перетворюються одна в одну. Це явище називається таутомерією. Форми, що перетворюються одна в одну - таутомери, а їх взаємний перехід – таутомерні перетворення.

У випадку, якщо таутомерами є речовини з карбонільною та енольною групами (наприклад, ізомерія ацетооцтового естеру), таутомерія називається кето-енольною.

Таутомерія ацетооцтового естеру обумовлена тим, що атоми водню метиленової групи, яка знаходиться між двома карбонільними групами зі значним індуктивним ефектом, володіють більшою рухомістю і можуть відщеплятися у вигляді протону (С-Н кислотність). У залежності від місця приєднання протона до утвореного іона останній перетворюється в кето- або енольну форму:



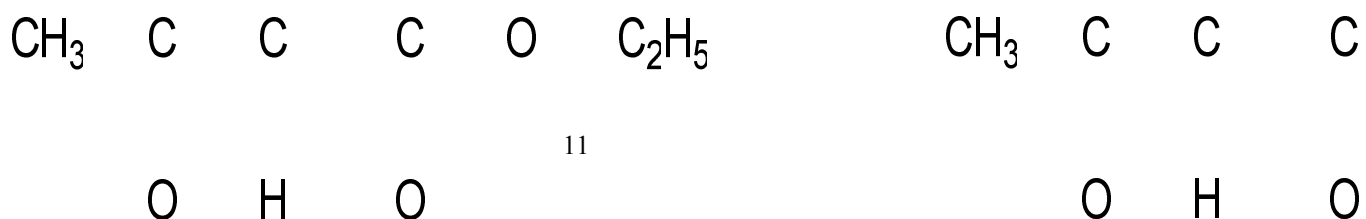
Питання і вправи

№ 1

1. Надайте визначення ентантимерів. Складіть проєкційні формули ентантимерів β -оксимасляної кислоти, визначте асиметричний атом вуглецю і вкажіть його приналежність до L- або D-рядів.

2. Напишіть рівняння реакції молочної кислоти: з розчином NaOH і H₂SO₄ при нагріванні. Назвіть продукти реакції.

3. Наведіть схеми реакцій, що характерні для кето-форми ацетооцтового естеру.



№ 2

1. Надайте визначення діастереомерів. Напишіть проєкційну форму винної кислоти і її діастереомерів. Конфігурація якого атому вуглецю визначає приналежність оксикислот до стереохімічних рядів?

2. Напишіть рівняння реакції γ -оксивалеріанової кислоти з розчином NaOH і при її нагріванні (специфічна реакція).

3. Наведіть схему гідратації акрилової кислоти. Назвіть продукти реакції.

№ 3

1. Надайте характеристику будови мезовинної кислоти. Напишіть проєкційну формулу, відзначте асиметричні атоми вуглецю. Вкажіть причину відсутності оптичної активності у мезовинній кислоті.

2. Наведіть таутомерні форми щавлево-оцтової кислоти. Як називається цей вид таутомерії. Поясніть підвищений вміст єнольної форми.

3. Наведіть схему окислення гліоксалевої кислоти амоніачним розчином гідроксиду срібла.

№ 4

1. Надайте визначення рацемата. Напишіть проєкційні формули стереоізомерів винної кислоти, що утворюють рацемат, - виноградну кислоту.

2. Напишіть рівняння реакцій взаємодії піровиноградної кислоти з етиловим спиртом.

3. Наведіть схеми реакцій, що характерні для єнольної форми ацетооцтового естеру.

№ 5

1. Напишіть проєкційні формули молочної кислоти і ключової сполуки, за якою визначається приналежність до стереохімічного ряду (відносна конфігурація).

2. Напишіть рівняння реакції α -кетоглутарової кислоти (2-оскিপентадіової) з надлишком етилового спирту.

3. Наведіть схему одержання лактиду молочної кислоти.

№ 6

1. Надайте визначення діастереомерів. Напишіть проекційні формули винної кислоти та її діастереомерів. Конфігурація якого атому вуглецю визначає приналежність оксикислот до стереохімічних рядів?

2. Напишіть рівняння реакцій кислотного гідролізу лактона α -оксивалеріанової кислоти (валеролактона).

3. Наведіть схему розкладу лимонної кислоти, що протікає при її нагріванні.

№ 7

1. Складіть проекційні формули енантіомерів яблучної кислоти. Визначте асиметричні атоми вуглецю і вкажіть приналежність до рядів.

2. Напишіть рівняння реакції відновлення та декарбоксілювання α -кетомасляної кислоти (ЩОК), що призводять до утворення кетонних тіл.

3. При нагріванні яких оксикислот утворюються лактони? Наведіть приклади.

№ 8

1. Напишіть рівняння реакцій кислотного гідролізу лактона α -оксивалеріанової кислоти.

2. Докажіть за допомогою хімічних реакцій існування ацетооцтового ефіру у двох таутомерних формах.

3. Напишіть схеми реакцій, які доводять наявність альдегідної групи в гліоксалевої кислоті.

№ 9

1. Надайте визначення енантіомерів. Напишіть проекційні формули енантіомерів гліцеринового альдегіду, відзначте асиметричні атоми вуглецю і вкажіть їх приналежність до стереохімічних рядів.

2. Напишіть рівняння реакції декарбоксілювання ацетооцтової кислоти. При якому захворюванні в сечі та крові визначається продукт декарбоксілювання?

3. Отримайте з пропіонової кислоти молочну кислоту. Напишіть для останньої рівняння реакції: з оцтовим ангідридом, хлороводнем, етиловим спиртом.

№ 10

1. Складіть проекційні формули енантіомерів β -оксимасляної кислоти. Відзначте асиметричний атом вуглецю та вкажіть його приналежність до рядів.

2. Напишіть рівняння реакції взаємодії молочної кислоти з етиловим спиртом, а також рівняння специфічної реакції, що протікає при її нагріванні.

3. Визначте структуру і назвіть сполуку $C_2H_2O_3$, якщо відомо, що вона взаємодіє з етиловим спиртом (у присутності H_2SO_4), утворює хлорангідрид, амід, відновлює Ag_2O і $Cu(OH)_2$, дає позитивні реакції на карбонільну групу.

№ 11

1. На прикладі гідротартрата продемонструйте, як можна розділити рацемічну суміш.

2. Надайте визначення поняття таутомерія. Наведіть таутомерні форми ЩОК і порівняйте їх стабільність.

3. Наведіть схему взаємодії сегнетової солі з гідроксидом купрума (II). Як називається реактив, що утворився.

№ 12

1. Напишіть рівняння реакції γ -оксимасляної кислоти з хлорангідридом оцтової колоти, а також рівняння специфічної реакції, що протікає при нагріванні.

2. Наведіть реакцію карбоксилування піруват-аніона.

3. Напишіть схему взаємодії γ -оксимасляної кислоти з металічним натрієм (надлишок).

№ 13

1. Напишіть проєкційні формули D-молочної кислоти та ключової сполуки, за якою визначається її приналежність до стереохімічного ряду (відносна конфігурація).
2. Напишіть рівняння реакції дегідратації яблуневої кислоти і назвіть утворену сполуку.
3. Наведіть схему реакції, що протікає при нагріванні β -оксикапронової (3-оксигексанової) кислоти.

№ 14

1. Напишіть проєкційні формули стереоізомерів α , δ -діоксивалеріанової кислоти. Відзначте в них хіральні центри.
2. Наведіть рівняння реакції гідролізу γ -валеролактона (γ -лактона оксивалеріанової кислоти). В якому середовищі протікає реакція?
3. Напишіть рівняння реакції піровиноградної кислоти з HCl. За яким механізмом протікає ця реакція?

№ 15

1. Які просторові ізомери називаються антиподами (енантіомерами)? Наведіть приклад.
2. Наведіть схему взаємодії лактида оksiоцтової кислоти з водним розчином лугу.
3. Як можна розрізнити молочну і піровиноградну кислоти?

ТЕМА 2. ГЕТЕРОФУНКЦІОНАЛЬНІ СПОЛУКИ БЕНЗОЛЬНОГО РЯДУ – МЕТАБОЛІТИ І РОДОНАЧАЛЬНИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Мотиваційна характеристика теми

Гетерофункціональні сполуки бензольного ряду є родоначальниками важливіших груп лікарських і фізіологічно активних сполук: ненаркотичних анальгетиків, місцевоанестезуючих речовин, антимікробних, протипаразитарних засобів, препаратів для лікування туберкульозу.

Навчальна мета

Закріпити знання будови і хімічних властивостей важливіших гетерофункціональних ароматичних сполук, що мають лікарське значення.

Навчально-цільові питання

1. *p*-Амінофенол, його будова і властивості, лікарські препарати – похідні амінофенолу: фенацетин, парацетамол.
2. Саліцилова кислота, будова і властивості як гетерофункціональної сполуки. Лікарські препарати, родоначальниками яких є саліцилова кислота, їх фармакологічні властивості та застосування.
3. *p*-Амінобензойна кислота, будова і властивості. Лікарські препарати (анестезин, новокаїн, дикаїн, нікотинамід) та їх фармакологічне застосування.
4. Сульфанілова кислота, будова і властивості. Стрептоцид – родоначальник групи лікарських препаратів (сульфаніламідів), що виявляють антибактеріальну активність.
5. *p*-Аміносаліцилова кислота, будова і властивості. Лікарські препарати (ПАСК, ПАС-Na) та їх фармакологічна дія.

Методологічні питання

1. Гетерофункціональність – одна з характерних ознак сполук, що приймають участь у процесах життєдіяльності.
2. Амфотерні властивості амінокислот.
3. Роль вітчизняних вчених в розробці сульфаніламідних препаратів.

Вихідний рівень

1. Амфотерність.
2. Основні та кислотні властивості органічних сполук.
3. Супряження і ароматичність.
4. Хімічні властивості гідроксильної, аміно- та карбоксильної груп.

Практичні навички

Вміння проводити якісні реакції на деякі лікарські препарати бензольного ряду.

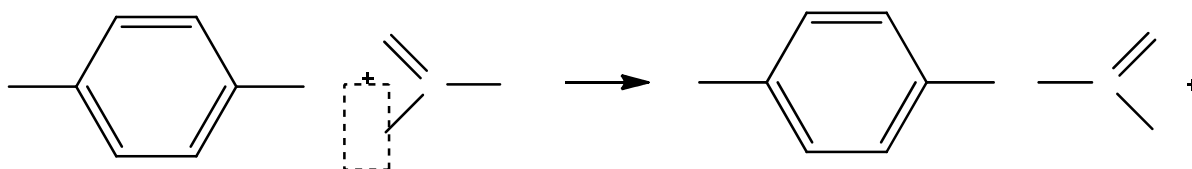
Контрольні питання

1. Наведіть якісну реакцію на фенольний гідроксил. Чому цю реакцію використовують для визначення чистоти аспірину, який при зберіганні може розкладатися.
2. Напишіть рівняння реакції, що призводить до одержання амід сульфанілової кислоти (стрептоциду) з аніліну.
3. Напишіть рівняння реакції одержання фенетидину шляхом взаємодії п-амінофенолу з етиловим спиртом. Як використовуються у медицині похідні п-амінофенолу?
4. Напишіть рівняння реакції отримання складного ефіру саліцилової кислоти з фенолом. Назвіть одержану сполуку. Як вона використовується в медицині?
5. Наведіть будову сульфадиметоксину, що містить в якості радикалу в сульфаніламідній групі заміщене піримідинове кільце.

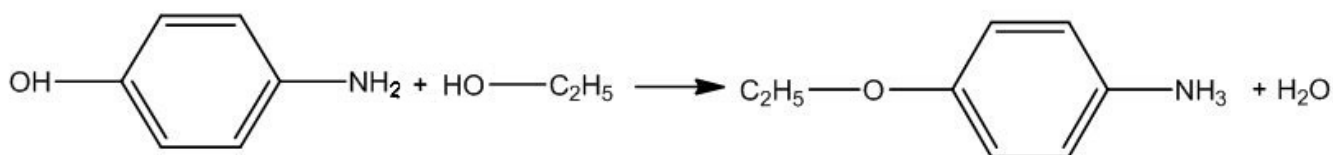
Навчаючі завдання та еталони відповіді

ЗАВДАННЯ №1. Напишіть будову п-амінофенолу, його властивості. Які похідні п-амінофенолу використовуються в медицині?

ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. п-Амінофенол містить гідроксильну групу та аміногрупу в пара положеннях, виявляє властивості фенолів і амінів, зокрема, по аміногрупі можлива реакція ацилювання:

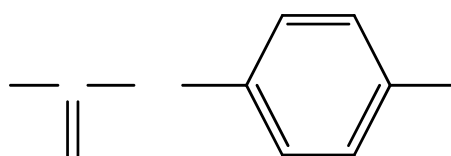


По гідроксильній групі можливе утворення простих ефірів зі спиртами:



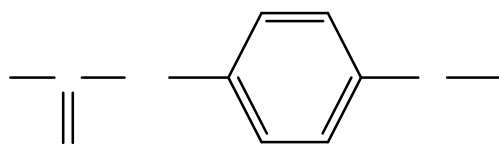
Основні ефекти похідних аніліну – знеболюючий і жарознижуючий. Однак п-амінофенол отруйний і не може бути використаний для прийому внутрішньо. Тому як лікарські засоби застосовують похідні п-амінофенолу – парацетамол і фенацетин.

Парацетамол – продукт ацилювання п-амінофенолу халогенангідридом оцтової кислоти:



Парацетамол

Фенацетин – похідне п-амінофенолу, в якому аміногрупа ацетильована, а гідроксильна – естерифікована етиловим спиртом:



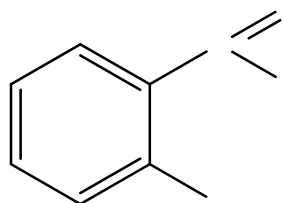
Фенацетин

При попаданні фенацетину до крові протікає поступовий гідроліз естерного і амідного зв'язку, внаслідок чого токсичні речовини не накопичуються в значній кількості.

Парацетамол і фенацетин є ненаркотичними анальгетиками, що проявляють знеболюючу і жарознижуючу дію.

ЗАВДАННЯ №2. Опишіть хімічні властивості саліцилової кислоти. Які похідні саліцилової кислоти використовуються в медичній практиці?

ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. Саліцилова (о-оксибензойна) кислота виявляє найбільшу фізіологічну активність з трьох можливих ізомерів фенолокіслот.

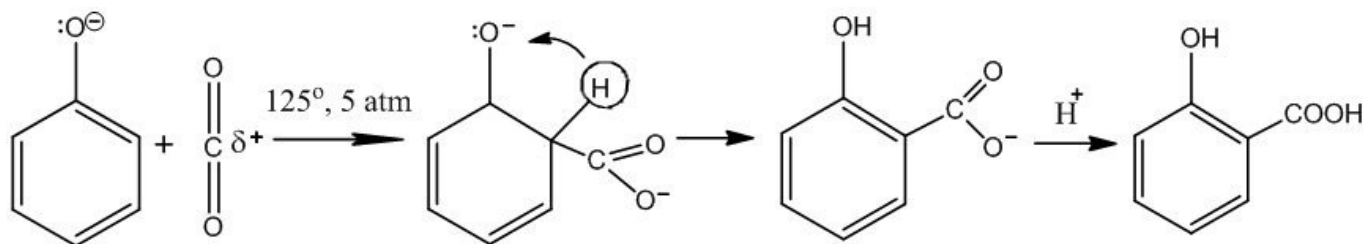


Саліцилова кислота

Саліцилова кислота широко розповсюджена у природі: у вільному вигляді – у квітках ромашки, у вигляді метилового ефіру – в багатьох ефірних оліях.

Саліцилова кислота та її похідні входять до складу багатьох лікарських засобів. В якості вихідної сполуки для їх одержання використовують фенол.

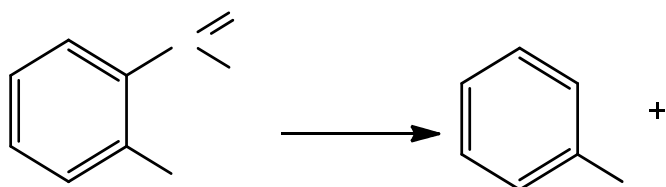
Гідроксильна група у фенолі внаслідок сильного +M ефекту активує бензольне кільце і спрямовує наступне заміщення в орто- і пара-положення. Це дозволяє використовувати для одержання саліцилової кислоти пряме карбоксилювання фенолу. Реагентом може бути диоксид вуглецю – слабкий електрофіл. Реакційна здатність бензольного кільця підвищується, якщо використовувати не сам фенол, а його сіль – фенолят натрію.



Головна реакція протікає в одну стадію і без виділення побічних продуктів.

Саліцилова кислота більш сильна, ніж бензойна. Це пов'язане з утворенням внутрішньо молекулярного водневого зв'язку, який сприяє стабілізації карбоксилат-аніону і, таким чином, підвищує кислотність.

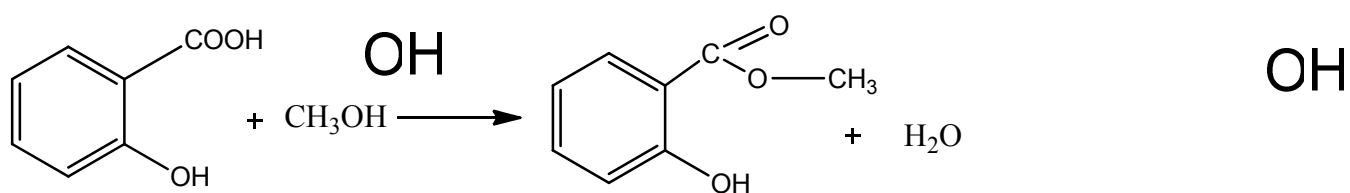
Саліцилова кислота, як і інші α -оксикислоти, при нагріванні легко декарбоксилюється з утворенням фенолу:



Саліцилова кислота має сильні місцевопоздразнюючі властивості, тому її не назначають внутрішньо. Похідні саліцилової кислоти володіють знеболюючим, жарознижуючим і протизапальним ефектами. Протизапальна активність обумовлена наявністю гідроксильної групи: всі похідні фенолу, що містять гідроксильну групу, володіють в той чи іншій мірі бактерицидною дією.

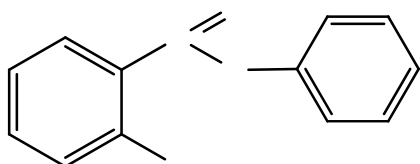
З хімічної точки зору похідні саліцилової кислоти (саліцилати) є в основному складними ефірами, що одержані з використанням обох функціональних груп.

При нагріванні саліцилової кислоти з метиловим спиртом у присутності H_2SO_4 утворюється метилсаліцилат:

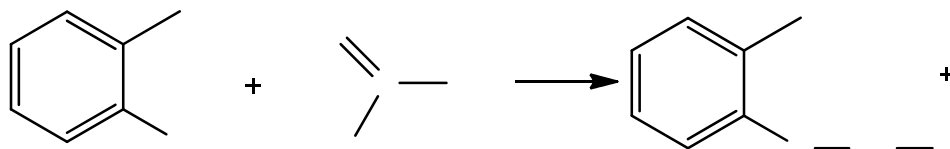


Метилсаліцилат – рідина без кольору з ароматним запахом, проявляє подразнюючу, знеболюючу і протизапальну дію, використовується для розтирань і компресів (з рослинною олією при ревматизмі суглобів):

Фенілсаліцилат (салол) є складним ефіром саліцилової кислоти і фенолу:



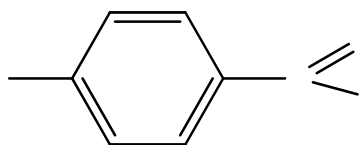
По фенольному гідроксилу саліцилова кислота утворює складні ефіри з кислотами. Складний ефір саліцилової кислоти з оцтової кислотою (аспірин) утворюється при взаємодії саліцилової кислоти з ангідридом або хлорангідридом оцтової кислоти:



Аспірин являє собою білий кристалічний порошок зі слабким запахом і слабким кислим вкусом, малорозчинний у воді, володіє жарознижуючою активністю, використовується у вигляді порошку і таблеток, часто комбінується з іншими анальгетиками (аскофен, цитрамон та ін.).

ЗАВДАННЯ №3. Які препарати п-амінобензойної кислоти використовуються в медицині? Надайте хімічну і фармакологічну характеристику цих препаратів.

ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. п-Амінобензойна кислота (ПАБК) міститься у дріжджах, печінці, яйцях, молоці та ін.



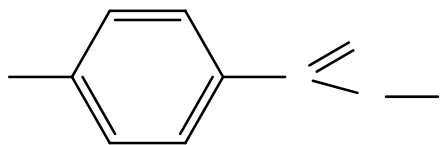
п-Амінобензойна кислота (ПАБК)

Це амфотерна органічна сполука, у водному розчині не утворює внутрішніх солей, внаслідок значної делокалізації електронів; утворює солі з кислотами і лугами, володіє високою фізіологічною активністю, є фактором росту мікроорганізмів; приймає участь в багатьох біохімічних процесах. Нестача п-амінобензойної кислоти у їжі призводить до посидіння і випадіння волос.

Ефіри п-амінобензойної кислоти (анестезин, новокаїн, дикаїн) є місцево анестезуючими препаратами.

Анестезин – етиловий ефір ПАБК – білий кристалічний порошок, є слабкою основою (ароматичний амін), основність якого ослаблена карбонільною групою, що проявляє –М та –J-ефектами. З кислотами анестезин не утворює стійких

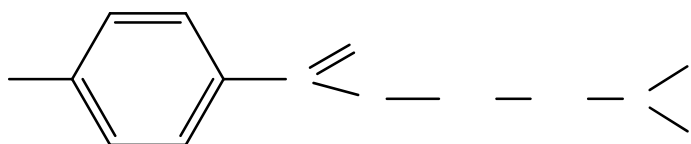
водорозчинних солей, тому його використовують у вигляді присипок, мазей, паст при опіках, виразках на шкірі і т.д.



Анестезин

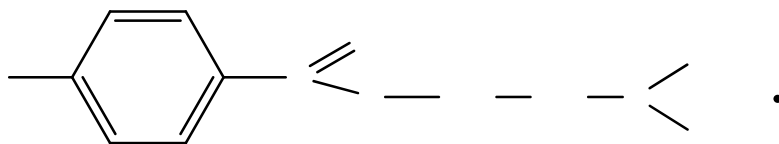
Одним з найпоширених місцевоанестезуючих засобів є новокаїн-хлористоводнева сіль диетиламіноетилового ефіру ПАБК. Ця сіль утворюється з кислотами за рахунок третинного атому нітрогену. Вона добре розчинна у воді, тому новокаїн використовується у розчинах для ін'єкцій – від 0,5 до 5%.

В організмі новокаїн швидко гідролізується з утворенням амінобензойної кислоти, тривалість новокаїнової анестезії біля 30 хвилин.



Новокаїн

Введення до молекули новокаїну амідної групи змінює його фізіологічну дію. Новокаїнамід – амід п-амінобензойної кислоти, є противоаритмічним засобом і використовується при різних розладах серцевого ритму.

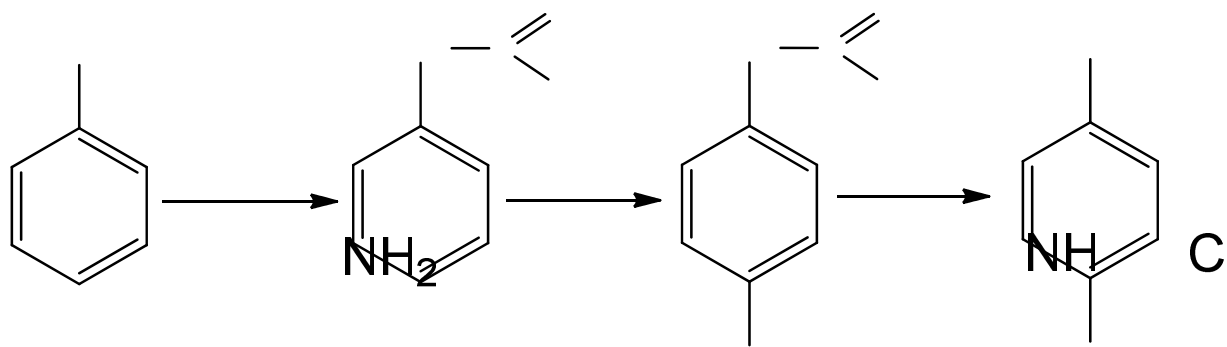


Новокаїнамід

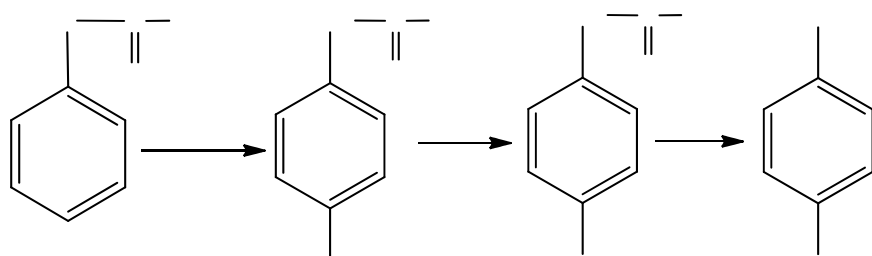
ЗАВДАННЯ №4. Опишіть отримання і властивості сульфанілової кислоти. Які лікарські препарати називаються сульфаніламідними? Їх дія.

ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ. п-Анілінсульфокислоту (сульфанілову) одержують в результаті сульфування аніліну. При цьому попередньо потрібно захистити аміногрупу, наприклад, ацилюванням:



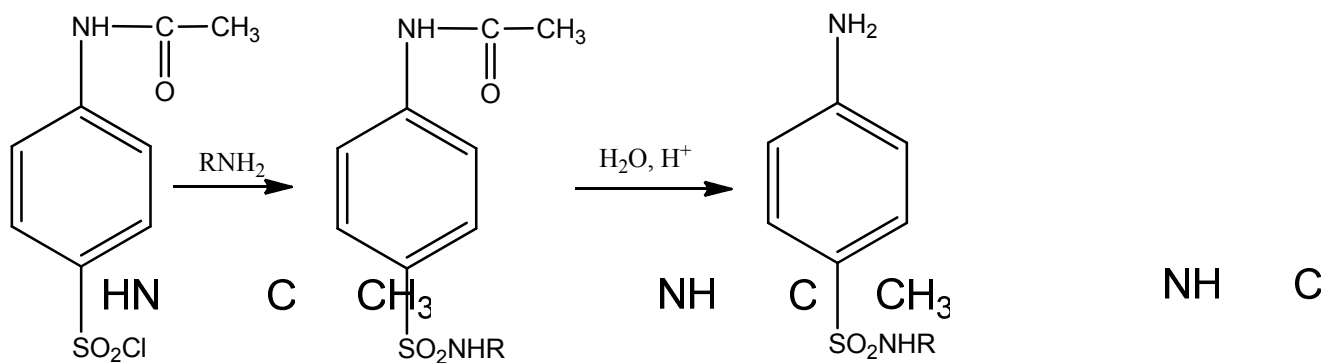


Якщо сульфонування проводять не сірчаною кислотою, а її хлорангідридом, то одержують хлорангідрид сульфанілової кислоти, який при взаємодії з амоніаком утворює сульфаніламід:



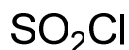
Амід сульфанілової кислоти (стрептоцид) проявляє бактерицидну дію.

Якщо замість амоніаку використовують аміни, то одержують заміщені сульфаніламіди:

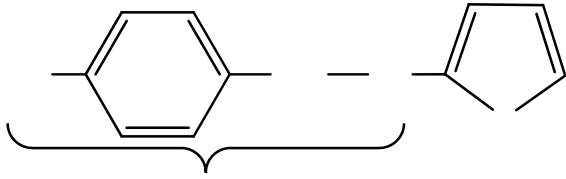


Антибактеріальна активність і токсичність сульфаніламідів залежать від природи радикалу, зв'язаного з амідним нітрогеном.

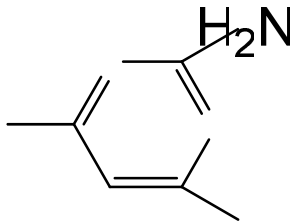
Синтезовано більш 5000 похідних сульфаніламіду, однак практичне використання знайшли біля 30 препаратів; майже всі з них містять в радикалі гетероцикли.



Наприклад:



Норсульфазол (тіазольний цикл)



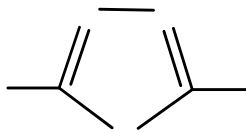
SO₂

NH

S

R

Сульфадиметоксин (піримідиновий цикл)



Етазол (тіадиазольний цикл)

OCH₃

Для того, щоб сполука мала антибактеріальну активність, необхідна наявність сульфанільного радикала:



N

Зміщення аміногрупи в інше положення, введення в ароматичне ядро додаткових радикалів призводить до втрати активності або до її значного послаблення.

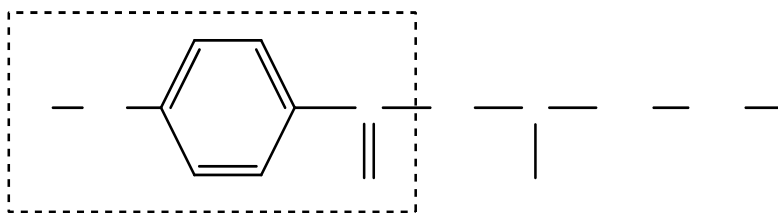
На відміну від бактерицидних або антисептичних речовин, які вбивають мікроорганізми за рахунок денатурації білків, сульфаніламіді виявляють бактеріостатичну дію. Ця дія пов'язана з тим, що вони порушують процес отримання мікроорганізмами «ростових факторів», в результаті чого розмноження бактерій припиняється.

R

C₂H₅

S

«Ростові фактори» для бактерій – це речовини, які містять у молекулі залишок п-амінобензойної кислоти, зокрема, фолієву кислоту. п-Амінобензойна кислота алкільована за аміногрупою утворює амід по карбоксильній групі:



R – птеридне ядро – конденсована система з двох шестичленних гетероциклів – піримідину та піразину.

Фолієва кислота синтезується в організмі зі заміщеного птеридину глютамінової кислоти і ПАБК.



№ 1

1. Яка кольорова реакція дозволяє відрізнити парацетамол від фенацетину? COO
2. Напишіть рівняння реакції взаємодії хлорангідриду п-амінобензойної кислоти з 2-диетил-етаноламіном-1. Назвіть лікарський препарат, його використання Де відбувається солеутворення з HCl.
3. Охарактеризуйте властивості (кислотні) сульфанілової кислоти.

№ 2

1. Напишіть рівняння реакції утворення парацетамолу з п-амінофенолу і оцтової кислоти. Як застосовують у медицині похідні п-амінофенолу?
2. Напишіть рівняння реакції утворення саліцилового ефіру оцтової кислоти. Назвіть одержаний лікарський препарат, його застосування в медицині.
3. Напишіть рівняння реакції алкілювання сульфанілової кислоти.

№ 3

1. Напишіть рівняння реакції отримання амід сульфанілової кислоти (стрептоциду) з аніліну.

2. Отримайте етиловий ефір п-амінобензойної кислоти. Як називається препарат? Його застосування в медицині.

3. Напишіть рівняння реакції етерифікації по обом функціональним групам саліцилової кислоти.

№ 4

1. Напишіть рівняння реакції отримання фенатедина при взаємодії п-амінофенолу та етилового спирту. Як використовують в медицині похідні п-амінофенолу?

2. Напишіть схему перетворення сульфанілової кислоти в стрептоцид. Застосування сульфаніламідних препаратів в медицині.

3. Напишіть рівняння якісної реакції на феноли на прикладі саліцилової кислоти.

№ 5

1. Напишіть рівняння реакції гідролізу аспірину (ацетилсаліцилової кислоти), що протікає при його зберіганні. Як можна перевірити доброякісність аспірину?

2. Наведіть рівняння реакції карбоксилювання п-амінофенолу. Назвіть препарат. При яких захворюваннях його застосовують?

3. Напишіть рівняння реакції одержання галогенангідриду та амідну сульфанілової кислоти.

№ 6

1. Наведіть будову сульфаніламідну (стрептоциду). Основу яких лікарських препаратів він становить? Наведіть приклади.

2. Напишіть рівняння реакції взаємодії п-амінобензойної кислоти з диетиламіно-етаноламіном-1. По якому атому нітрогену утворюється сіль з HCl? Як називається і використовується цей лікарський препарат?

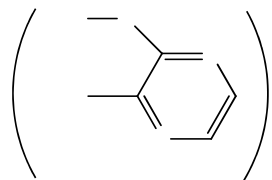
3. Напишіть рівняння реакції електрофільного заміщення для саліцилової кислоти.

№ 7

1. Напишіть рівняння реакції отримання складного ефіру саліцилової кислоти з фенолом. Назвіть одержану сполуку. Як цю сполуку використовують в медицині?
2. Напишіть рівняння реакції взаємодії хлорангідриду п-амінобензойної кислоти з 2-диметиламіно-етанолом-1. Проалкілуйте одержаний продукт з C_4H_9Br . Назвіть отриманий лікарський препарат. Його застосування в медицині.
3. Напишіть рівняння реакції отримання основ Шиффа зі стрептоциду та оцтового альдегіду.

№ 8

1. Наведіть структуру сульфалену, що містить в якості радикалу в

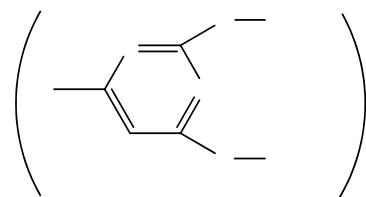


сульфамідній групі заміщене піридазинове кільце

2. Напишіть рівняння реакції взаємодії саліцилової кислоти з метиловим спиртом. Назвіть одержаний продукт. Як він використовується в медицині.
3. Напишіть рівняння реакції декарбоксілювання саліцилової кислоти.

№ 9

1. Наведіть структуру сульфадиметоксину, що містить в якості радикалу в



сульфаніламідній групі заміщене піримідинове кільце

2. Наведіть рівняння реакції взаємодії п-амінофенолу з хлорангідридом оцтової кислоти. Який лікарський препарат одержано? Його назва?
3. Напишіть рівняння реакції декарбоксілювання саліцилової кислоти.

№ 10

1. Напишіть рівняння реакції отримання складного ефіру саліцилової кислоти з оцтовим ангідридом. Назвіть одержану сполуку. Її застосування у медицині.
2. Отримайте етиловий ефір п-амінобензойної кислоти. Як називається одержаний лікарський препарат? Його використання.
3. Напишіть рівняння реакції, що підтверджує кислотні властивості сульфаніламідних препаратів.

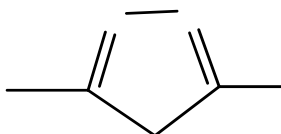
№ 11

1. Напишіть рівняння реакції гідролізу метилсаліцилату.
2. Наведіть рівняння реакції карбоксилювання п-амінофенолу. Як називається одержана сполука? Його використання у медицині.
3. Напишіть рівняння реакції взаємодії амід сульфанілової кислоти (стрептоциду) з бромом. За яким механізмом протікає ця реакція?

№ 12

1. Наведіть структуру етазолу, що містить в якості радикалу в сульфамідній

групі заміщене тіадіазольне кільце



2. Напишіть рівняння реакції наступних перетворень:



3. Напишіть рівняння якісної реакції взаємодії саліцилової кислоти з FeCl_3 ?

№ 13

1. Напишіть рівняння реакції одержання анестезину при взаємодії п-амінобензойної кислоти з етиловим спиртом. Застосування анестезину в медичній практиці.
2. Напишіть рівняння реакції утворення саліцилової ефіру оцтової кислоти. Назвіть одержаний продукт. Його використання у медицині.

3. Напишіть рівняння реакції взаємодії амідосульфанилової кислоти (стрептоциду) з йодом. За яким механізмом протікає реакція?

№ 14

1. Напишіть рівняння реакції промислового одержання саліцилової кислоти методом прямого карбоксилювання. Чому саліцилова кислота сильніша за бензойну?

2. Наведіть схему перетворення сульфанилової кислоти в стрептоцид. Використання сульфаниламідів в медичній практиці.

3. Напишіть механізм реакції етерифікації п-амінобензойної кислоти.

№ 15

1. Напишіть рівняння реакції одержання новокаїну при взаємодії п-амінобензойної кислоти з диетиламіноетиловим спиртом. Наведіть структуру гідрохлорида новокаїну, що використовується у медицині.

2. Напишіть рівняння реакції між саліциловою кислотою і фенолом. Як називається продукт реакції? Його використання у медицині.

3. Напишіть рівняння реакції утворення (основи Шиффа) при взаємодії стрептоциду з бензальдегідом.

Навчальне видання

Гідрокси- та оксокислоти. гетерофункціональні сполуки бензольного ряду. метаболіти та родоначальники лікарських засобів.

Методичні вказівки для самостійної роботи студентів 1-го курсу з біологічної та біоорганічної хімії (Модуль 1)

Укладачі:

Г.О. Сирова,
Л.Г. Шаповал,
В.М. Петюніна,
Є.Р. Грабовецька,
Н.М. Ткачук,
В.О. Макаров,
С.В. Андрєєва,
Л. В. Лукянова,
С.А. Наконечна,
Р.О. Бачинський,
С.М. Козуб,
Т.С. Тішакова,
О.Л. Левашова,
Н.В. Вакуленко,
Н.М. Чаленко.

Відповідальний за випуск: С.В. Андрєєва

План 2013. Ризографія.

Умов. др. арк 1,25 тираж 200 екз.

ФЛП Томенко Ю.І.

м. Харків, пл. Руднева,4