Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби

Факультет Химии и Химической Технологии

Лекция 11

Гидрокси- и оксокислоты. Классификация, распространение, применение, физиологическая роль гидрокси- и оксокислот, их получение и химические свойства. Кето-енольная таутомерия оксокислот.

Цель: Изучить классификацию, строение, стереоизомерию, способы получения и химические свойства гидрокси- и оксокислот, рассмотреть их распространение, физиологическую роль, применение и особенности кето-енольной таутомерии.

К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

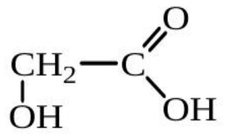


Алматы, 2026г.

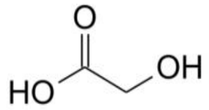
Гидроксикислоты. Строение и стереохимия

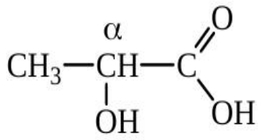
Гидроксикислоты

Гидроксикислоты - гетерофункциональные соединения, содержащие в молекуле **одновременно** карбоксильную и гидроксильную группы

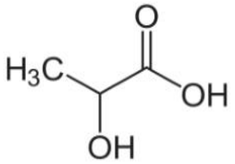


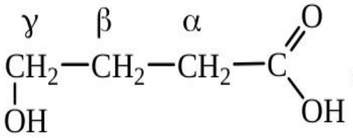
гликолевая кислота
(гидроксиэтановая,
гидроксиуксусная)



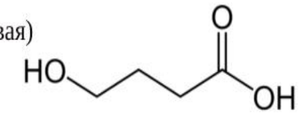


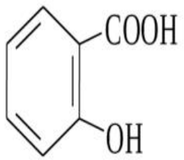
молочная кислота
(2-гидроксипропановая,
(α-гидроксипропионовая)





γ-оксимасляная кислота
(ГОМК, 4-гидроксибутановая)





салициловая кислота
(2-гидроксибензойная кислота)

Для ароматических кислот за родоначальную структуру принята бензойная кислота.

Стереохимия

(*от греч. stereos–пространственный*) – раздел химии, изучающий пространственное строение молекул, его влияние на физические и химические свойства.

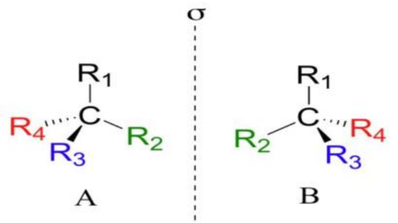
Стереоизомеры – изомеры, имеющие одинаковое строение, но отличающиеся расположением атомов в пространстве.

Энантиомеры – стереоизомеры, относящиеся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

Хиральность (*от греч. cheir – рука*) – свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным изображением любой комбинацией вращений и перемещений в трехмерном пространстве.

Асимметрическим (хиральным)
атом углерода С, у которого:

– sp^3 гибридное состояние;
– все четыре заместителя разные.



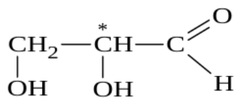
Энантиомеры (*оптические изомеры*) имеют одинаковые химические и физические свойства (одинаковые температуры кипения и плавления, плотность, растворимость, теплопроводность и т.д.).

Количество энантиомеров : $N=2^n$, где n – количество хиральных атомов в молекуле.

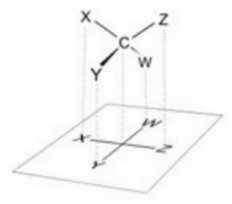
Энантиомеры отличаются противоположными знаками оптической активности и биологической активностью

Оптическая изомерия. Проекции Фишера

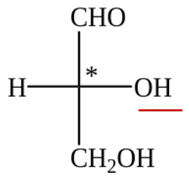
Проекционные формулы Фишера



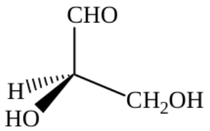
глицериновый альдегид
(2,3-дигидроксипропаналь)



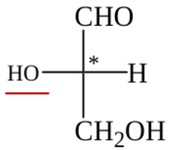
– OH *справа*



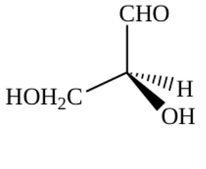
D(+)-Глицериновый альдегид

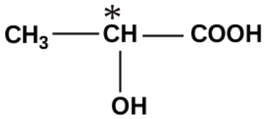


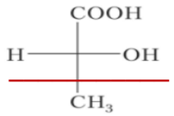
– OH *слева*



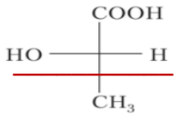
L(⁻)-Глицериновый альдегид







(–)*D*-молочная кислота

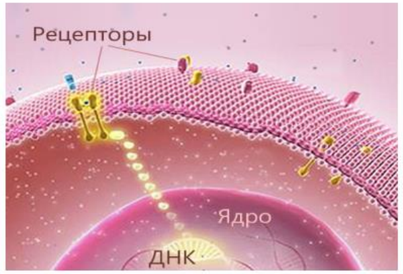


(+)*L*-молочная кислота

Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов

У большинства лекарственных препаратов существует тесная взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, т.е. стереоспецифичность действия

Распознавание стереоизомеров вводимого в организм вещества может осуществляться на разных стадиях: при связывании с ферментами и рецепторами, при транспорте через мембраны, распределении между тканями.



Изменение конфигурации на противоположную, как правило, ослабляет биологическое действие или приводит даже к противоположному результату.

Энантиомер, отклоняющий плоскость поляризации света по часовой стрелке, называется правовращающим (+), а его антипод — левовращающим (—)

Диастереомеры - пространственные изомеры, молекулы которых различаются конфигурацией заместителей у двух и более асимметрических атомов углерода.

Относительную конфигурацию определяют путем сравнения с конфигурационным стандартом. За конфигурационный стандарт принят глицериновый альдегид (Розанов А.М., 1906 г.).

Химические свойства гидроксикислот

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

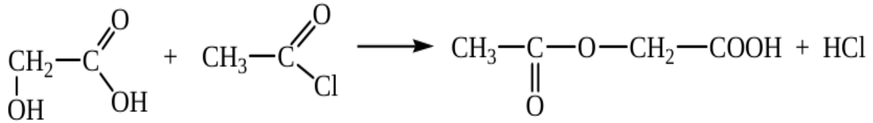
Реакции гидроксильной группы (–OH)

1. Взаимодействие с галогенводородами (HCl, HBr)



2-хлорпропановая кислота

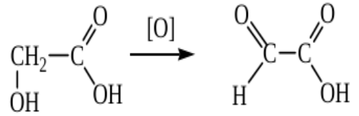
2. Ацилирование



гликолевая кислота — *O*-ацетилгликолевая кислота

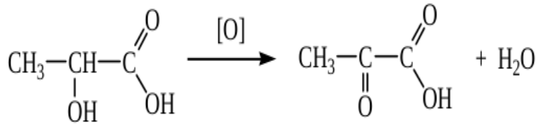
3. Окисление

а)



гликолевая кислота — глиоксалевая кислота

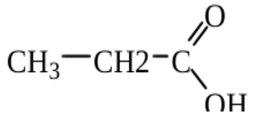
б)



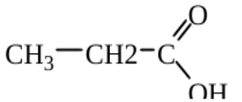
ì î ëî ÷í àÿ êèñëîòà — ïèðîâèíîãðàäíàÿ êèñëîòà

Реакции карбоксильной группы (–COOH)

1. Взаимодействие со щелочами

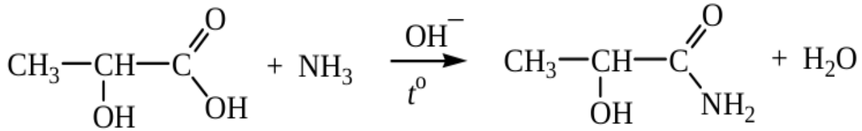


Ka 2.75e-4
pKa 3.56

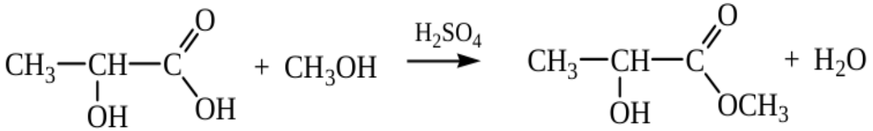


Ka 1.31e-5
pKa 4.88

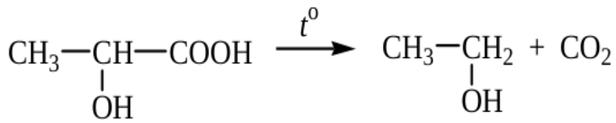
2. Взаимодействие с аммиаком



3. Взаимодействие со спиртами (реакция этерификации)



4. Декарбоксилирование

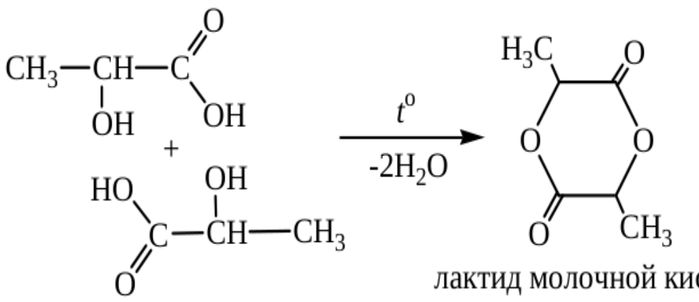


(*in vivo* реакция протекает с участием декарбоксилаз)

Специфические реакции α-, β-, γ- и δ-гидроксикислот

III. Специфические реакции α, β, γ – гидроксикарбоновых кислот

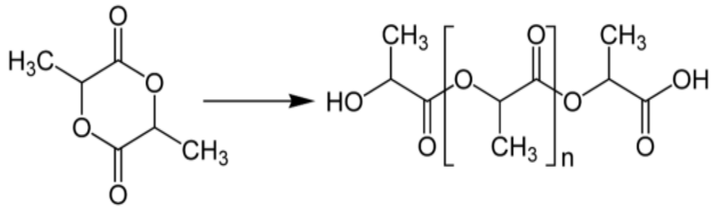
1. α - Гидроксикислоты (*межмолекулярная этерификация*)



лактид молочной кислоты

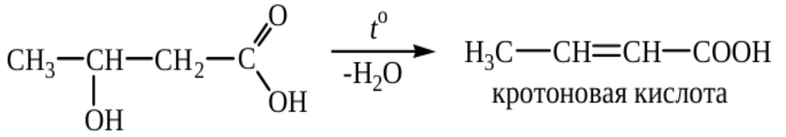
Лактиды способны гидролизоваться с образованием исходных кислот.

Лактид – циклический эфир, полученный этерификацией между двумя (обычно) или более молекулами молочной кислоты или другой гидроксикарбоновой кислоты.



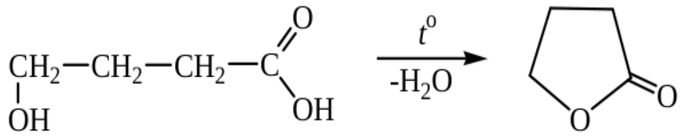
Полилактид, полимолочная кислота

2. γ-Гидроксикислоты (*внутримолекулярная дегидратация*)



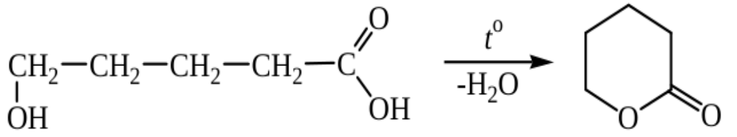
кротоновая кислота

3. γ, δ-Гидроксикислоты (*внутримолекулярная этерификация*)



γ-оксимасляная кислота — γ-бутиролактон

Лактоны способны гидролизоваться с образованием исходных кислот.



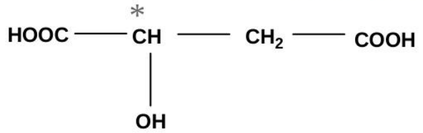
δ-оксивалериановая кислота — δ-валеролактон

Лактоны – внутренние сложные эфиры гидроксикислот, содержащие сложноэфирную группу —C(O)O—, включенную в циклическую структуру.

Дикарбоновые гидроксикислоты. Яблочная, винная и лимонная

Дикарбоновые гидроксикислоты

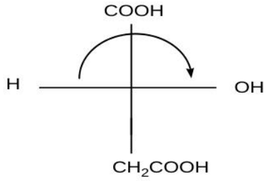
Яблочная кислота



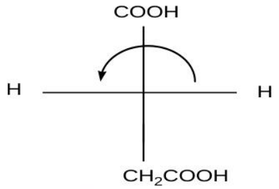


2- гидроксибутандиовая,
α- гидроксиянтарная, яблочная, соли – малаты

Существует в виде 2-х оптических изомеров и рацемической смеси:

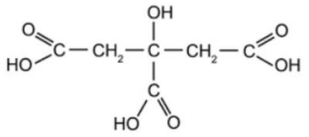


D (+) яблочная кислота



L (–) природная яблочная кислота

Лимонная кислота



(2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая)







муравьиная кислота

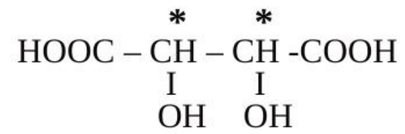
ацетондикарбоновая кислота

лимонная кислота

ацетон

Соли лимонной кислоты – **цитраты.**
Цитрат натрия применяется для консервации донорской крови. Противосвертывающее действие основано на том, что цитрат натрия связывает участвующие в процессе свертывания ионы Ca^{2+} в нерастворимый цитрат кальция.

Винная кислота



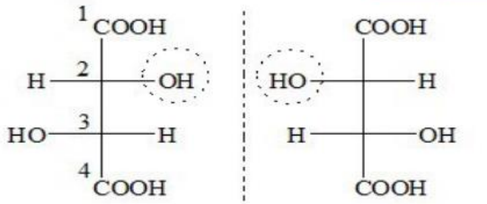
D(+) →



(2,3 –дигидроксибутандиовая, виннокаменная, тартаровая кислота, соли – тартраты)

(оптически неактивна)

3 стереоизомера



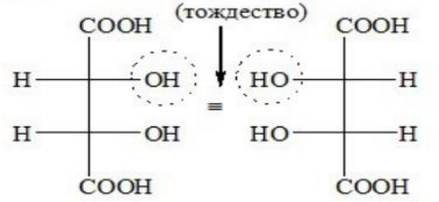
D(R,R) (+)-винная кислота

L (S,S) (-)винная кислота

$T_{пл}$ 170^{0}C

$[\alpha]_D^{20^0} = +11{,}98^0$

$[\alpha]_D^{20^0} = -11{,}98^0$

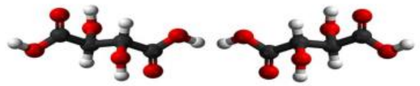


мезовинная кислота $[\alpha]_D^{20^0} = 0$

$T_{пл}$ 140^{0}C

Мезовинная кислота по отношению к D- или L- винным кислотам является диастереомером.

Виноградная кислота
HOOC-CH(OH)-CH(OH)-COOH



D
винная кислота

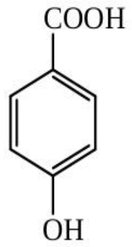
L
винная кислота

← Рацемическая смесь энантиомерных винных (D-, L-) кислот – виноградная кислота

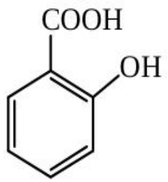
Фенолокислоты. Строение, свойства и применение

ФЕНОЛОКИСЛОТЫ

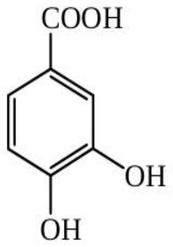
Фенолкарбоновые кислоты (фенолокислоты) – производные ароматических углеводородов, в молекулах которых атомы водорода бензольного ядра замещены на карбоксильные (–COOH) и гидроксильные (–OH) группы.



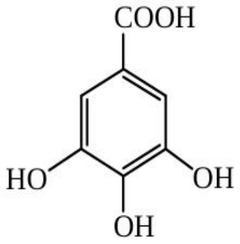
n-оксибензойная кислота



салициловая кислота



протокатеховая кислота



галловая кислота

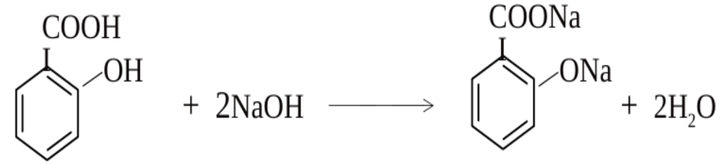




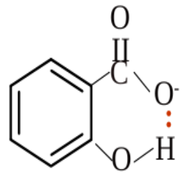


Химические свойства

- **Кислотные свойства**

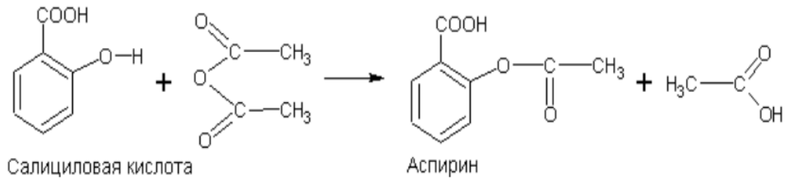


Салициловая кислота обладает более сильными кислотными свойствами (pK_a=2,98), чем ее мета- (pK_a=4,00) и пара- (pK_a=4,50) изомеры.



← *Внутримолекулярная водородная связь*

- **Реакции гидроксильной группы (фенольного гидроксила)**

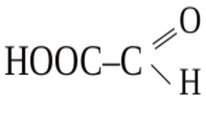


Салициловая кислота

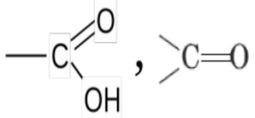
Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

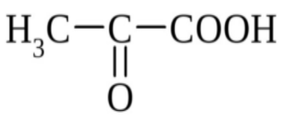
Оксокислоты. Классификация и физиологическая роль

Оксокислоты – соединения, содержащие одновременно карбоксильную и карбонильную (альдегидную или кетонную) группы.

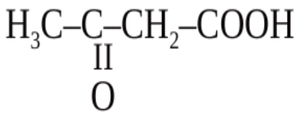


Глиоксиловая (глиоксалевая, оксоэтановая) кислота

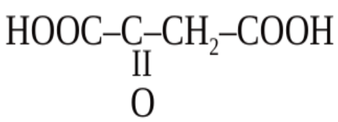




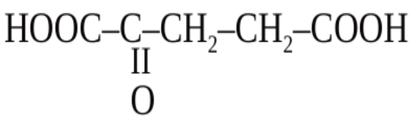
Пировиноградная (2-оксопропановая) кислота, ПВК



Ацетоуксусная (3-оксобутановая) кислота, АУК



Щавелевоуксусная (2-оксобутандиовая) кислота, ЩУК



a-Оксоглутаровая (2-оксопентандиовая) кислота





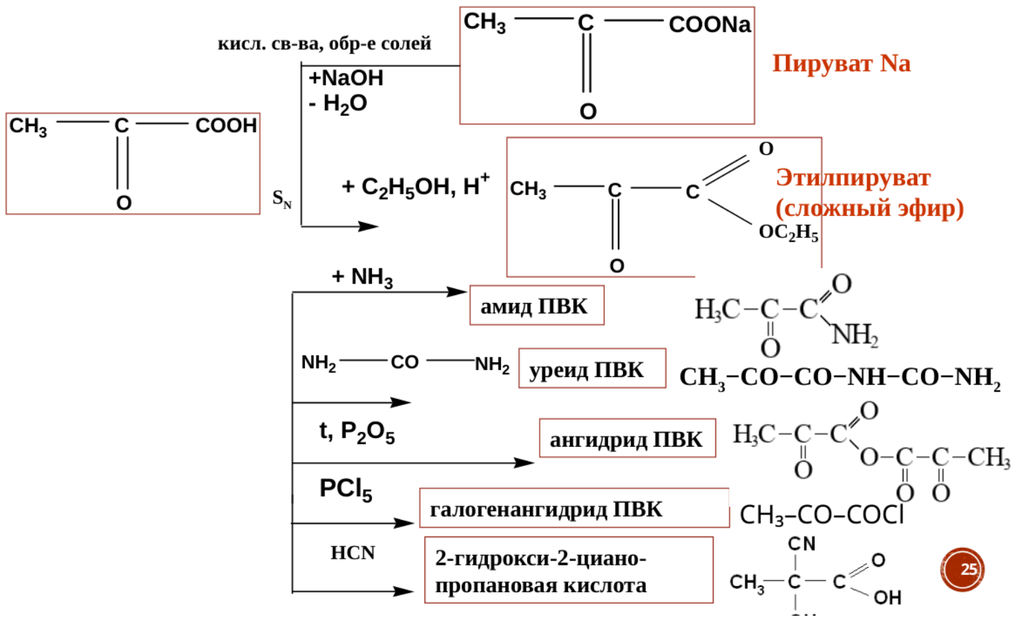
Ханс Адольф Кребс (1900-1981)



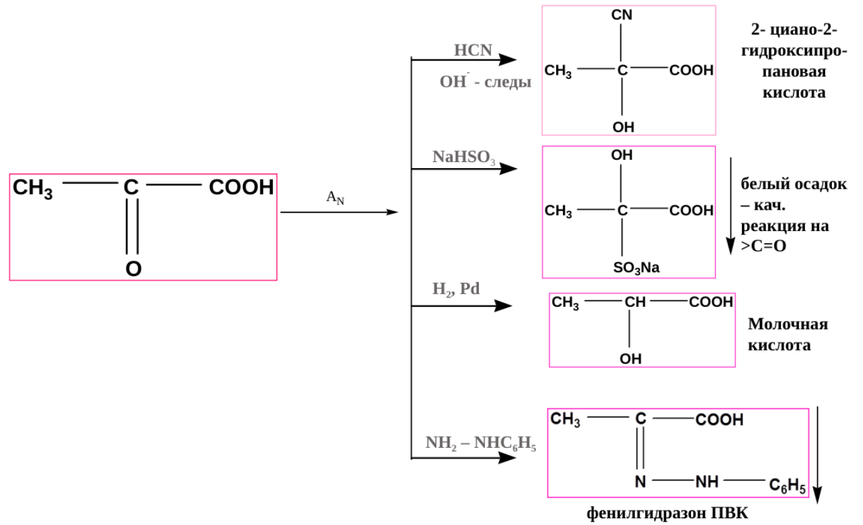
1953 г.

Химические свойства оксокислот

2) Реакции – COOH группы.



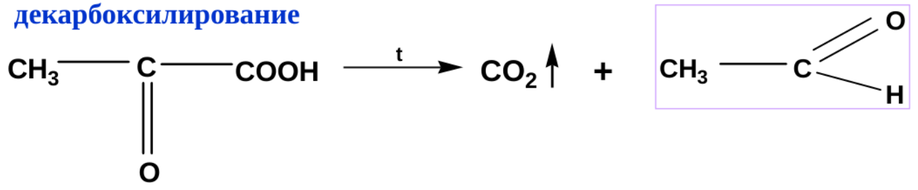
Химические свойства пировиноградной кислоты



Специфические реакции пировиноградной кислоты

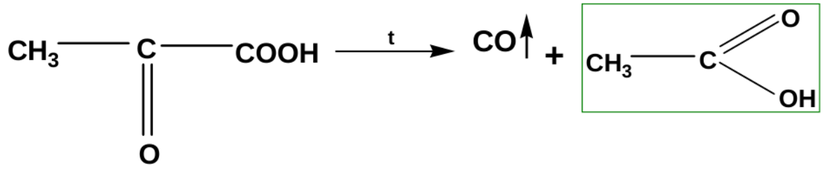
- **Декарбоксилирование in vitro**

При нагревании в присутствии H_2SO_4 разбавленной протекает декарбоксилирование



- **декарбонилирование** in vitro

При нагревании в присутствии H_2SO_4 концентрированной протекает декарбонилирование



Метаболизм пировиноградной кислоты

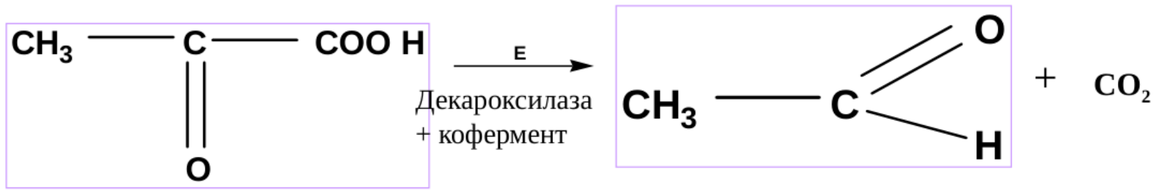
Декарбоксилирование пировиноградной кислоты в организме (in vivo)

Метаболизм пировиноградной кислоты возможен двумя путями — аэробным и анаэробным.

Аэробное расщепление:

При клеточном дыхании в **присутствии кислорода (аэробном)** она в конечном итоге сгорает, превращается в CO_2 и H_2O:

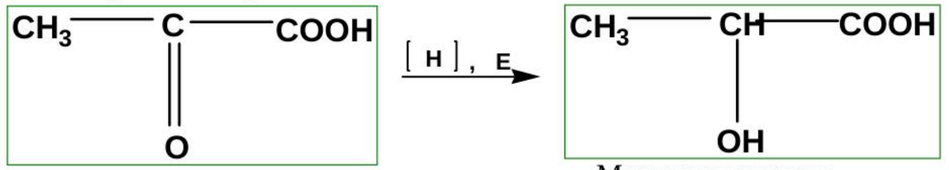
➢ **Декарбоксилирование пировиноградной кислоты** в организме протекает в присутствии фермента декарбоксилазы и соответствующего кофермента .



Декарбоксилирование пировиноградной кислоты в in vivo

Анаэробное расщепление

В отсутствии кислорода под действием ферментов ПВК восстанавливается в молочную кислоту.



Пировиноградная кислота

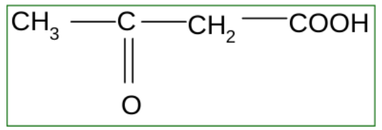
Молочная кислота

Молочная кислота накапливается в мышцах при интенсивных физических нагрузках, связанных с большими затратами O_2.

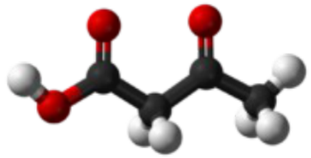


Ацетоуксусная кислота и ацетоновые тела

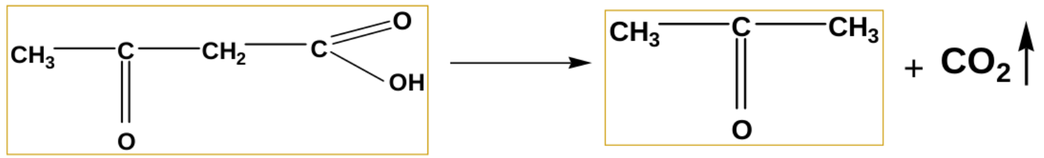
Ацетоуксусная кислота



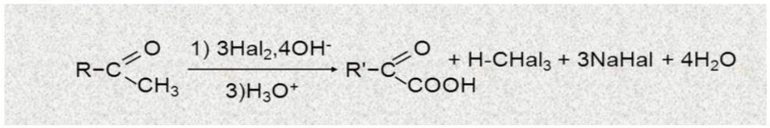
-3 - оксобутановая кислота
-β- оксомасляная кислота
- ацетоуксусная



Особенность β - оксомасляной кислоты- неустойчивость.Она легко декарбоксилируется: даже при слабом нагревании (в водном растворе) распадается на ацетон и CO_2.



Ацетоновые тела: **ацетон, ацетоуксусную кислоту, соли ацетоуксусной кислоты**, которые могут содержаться в моче при сахарном диабете, в клиническом анализе определяют **галоформной реакцией**.



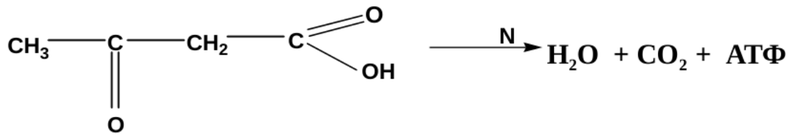




Ацетоуксусная кислота в организме

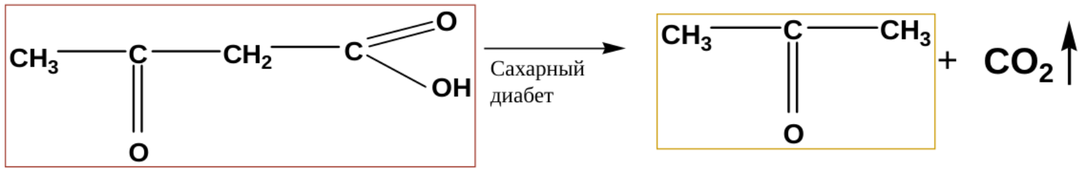
Ацетоуксусная кислота образуется in vivo в процессе метаболизма высших жирных кислот (продукт окисления β-гидроксимасляной кислоты)

При нормальном обмене АУК в тканях и мышцах последовательно окисляется в CO_2, H_2O и выделяющаяся при этом энергия идет на образование АТФ.





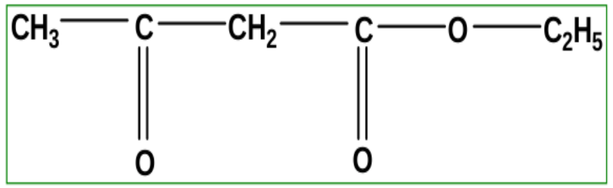
В организме у больных **сахарным диабетом** ацетоуксусная кислота и продукты её превращения («ацетоновые» или «кетоновые» тела) **накапливаются**

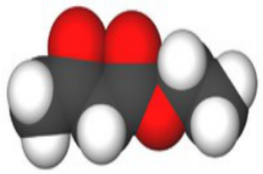


Ацетоуксусный эфир. Кето-енольная таутомерия

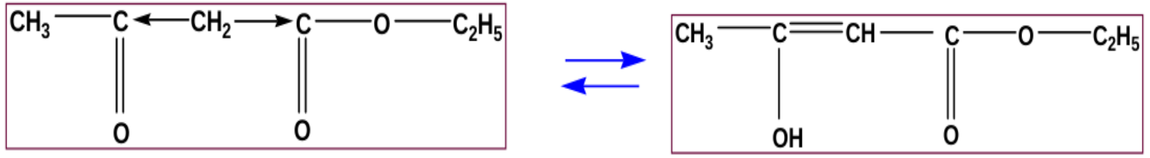
Ацетоуксусный эфир

Большой теоретический интерес в связи с изучением таутомерии и двойственной реакционной способности имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты –ацетоуксусный эфир





Строение этого эфира долгое время не могли установить,так как он проявлял двойственную реакционную способность, причиной которой является кето-енольная таутомерия



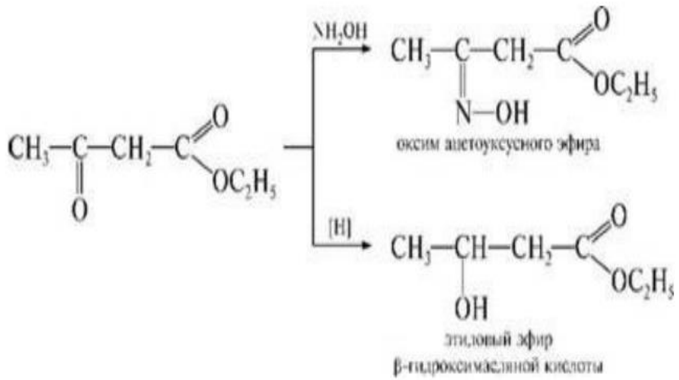
Кетонная форма - 92.5%
tкип = 78°
% содержание кетонных форм зависит от растворителя

Енольная форма – 7.5%
tкип = 44°

Ацетоуксусный эфир

Енольная форма стабилизируется за счет сопряжения двойной углерод-углеродной связи с карбонильной группой и образования внутримолекулярной водородной связи

- **Как кетон ацетоуксусный эфир восстанавливается H_2 до этилгидроксибутирата; присоединяет HCN, $NaHSO_3$ с образованием соответственно циангидрина и гидросульфитного производного.**

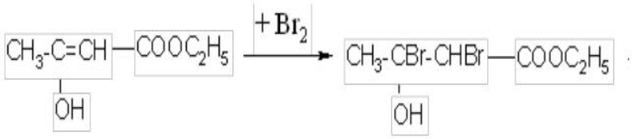




Реакции енольной формы и кето-енольная таутомерия

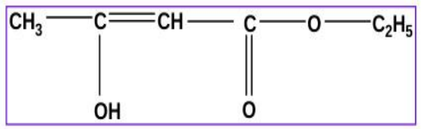
Ацетоуксусный эфир

- Как енол ацетоуксусный эфир
  - мгновенно обесцвечивает раствор Br_2 (реакция служит для количественного определения енола)



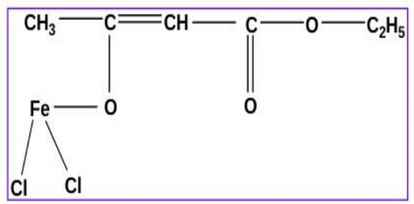


  - с $FeCl_3$, образует комплекс – интенсивного фиолетового окрашивания.



+ $FeCl_3$ → - HCl







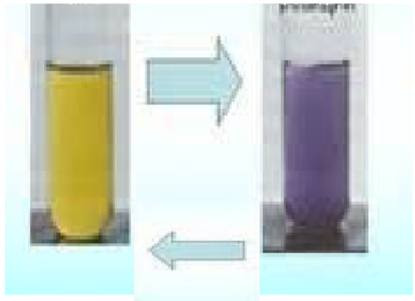
Таутомерия ацетоуксусного эфира

Реакции с бромом в присутствии $FeCl_3$ используются для изучения скорости установления таутомерного равновесия.

При добавлении избытка $FeCl_3$ появляется фиолетовая окраска (реакция енола).

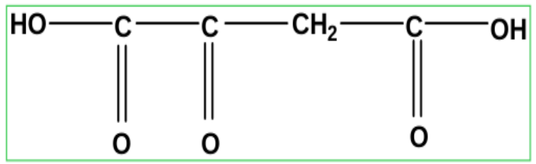
При приливании Br_2 фиолетовый цвет исчезает, так как комплекс разрушается, бром присоединяется по двойной связи, но появляется желтая окраска вследствие отщепления $FeCl_3$.

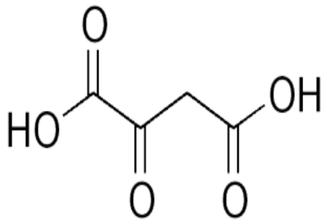
Через некоторое время окраска вновь постепенно появляется в результате превращения новых порций **кетонной** формы в **енольную.**



Щавелевоуксусная кислота и таутомерия

Щавелевоуксусная кислота





2- оксобутандиовая

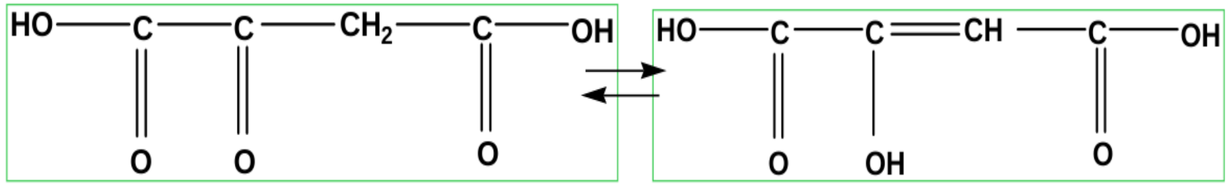
Относится одновременно к α и β- оксокислотам

Щавелевоуксусная кислота является промежуточным соединением в цикле Кребса и глюконеогенезе. Она образуется при окислении яблочной кислоты. Далее ЩУК взаимодействует с ацетил-КоА, и превращается в лимонную кислоту



Щавелевоуксусная кислота, кето-енольная таутомерия

Для щавелевоуксусной кислоты характерна кето-енольная таутомерия, причем **енольная форма более устойчива.**

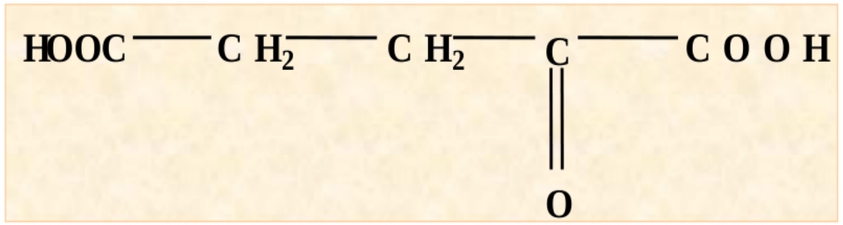


Кето – форма 20% **Енольная форма 80%**

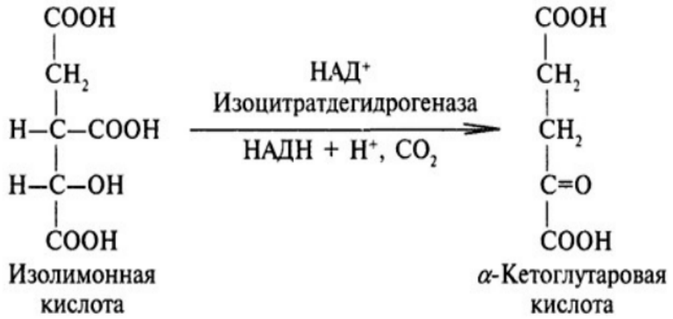
Устойчивость енольной формы обусловлена более длинной цепью сопряжения.

α-Оксоглутаровая кислота и её биологическая роль

α-оксоглутаровая кислота

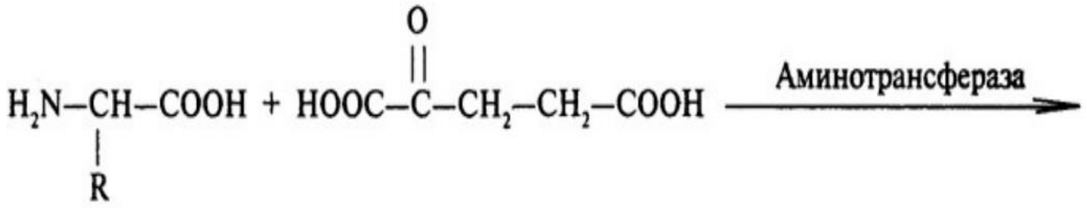


Ключевой продукт цикла Кребса, образуется в результате декарбоксилирования изолимонной кислоты.

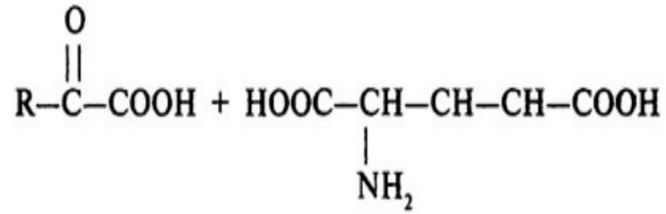


Изолимонная кислота — α-Кетоглутаровая кислота

α-оксоглутаровая кислота - предшественник глутаминовой кислоты



α-Аминокислота — α-Кетоглутаровая кислота



α-Кетокислота — Глутаминовая кислота