

**ГИДРОКСИ- И ОКСОКИСЛОТЫ**

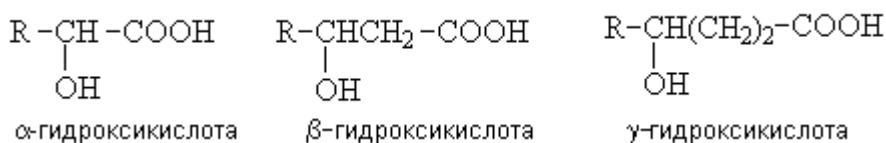
## План

1. Гидроксикислоты.
  - 1.1. Методы получения.
  - 1.2. Химические свойства.
  - 1.3. Биологически важные гидроксикислоты.
2. Оксокислоты.
  - 2.1. Методы получения.
  - 2.2. Химические свойства

Большинство биологически важных органических соединений (метаболиты, биорегуляторы, структурные элементы биополимеров, лекарственные средства) являются гетерофункциональными соединениями. Наиболее важные из них - гидрокси-, оксо- и аминокислоты.

## 1. Гидроксикислоты

**Гидроксикислоты** – гетерофункциональные соединения, содержащие карбоксильную и гидроксильную группы. По взаимному расположению функциональных групп различают  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и т.д. гидроксикислоты.

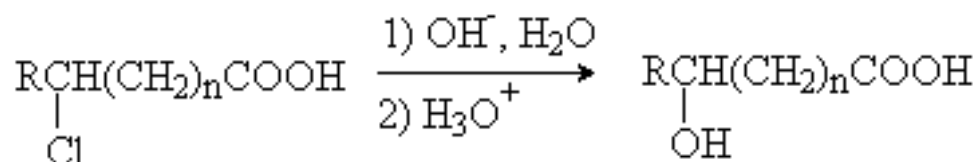


В природе широко распространены полигидроксикарбоновые кислоты (содержат несколько гидроксильных групп) и гидроксиполикарбоновые кислоты (содержат несколько карбоксильных групп).

### 1.1. Методы получения.

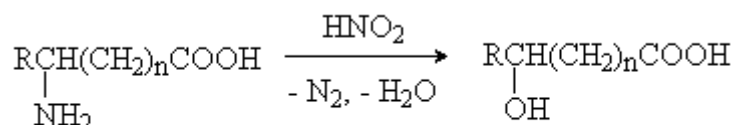
**Общие методы получения.**

### 1) Гидролиз галогензамещенных кислот.



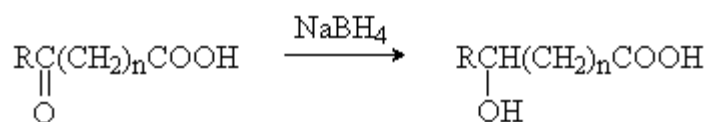
$$n=0,1,2,3$$

### 2) Взаимодействие аминокислот с азотистой кислотой.



$$n=0 - 3$$

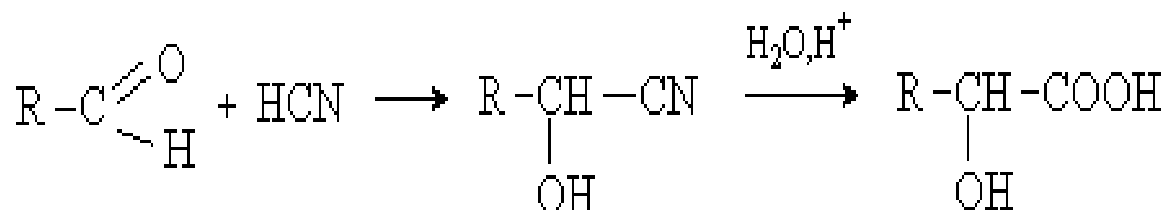
### 3) Восстановление оксокислот.



$$n=0 - 3$$

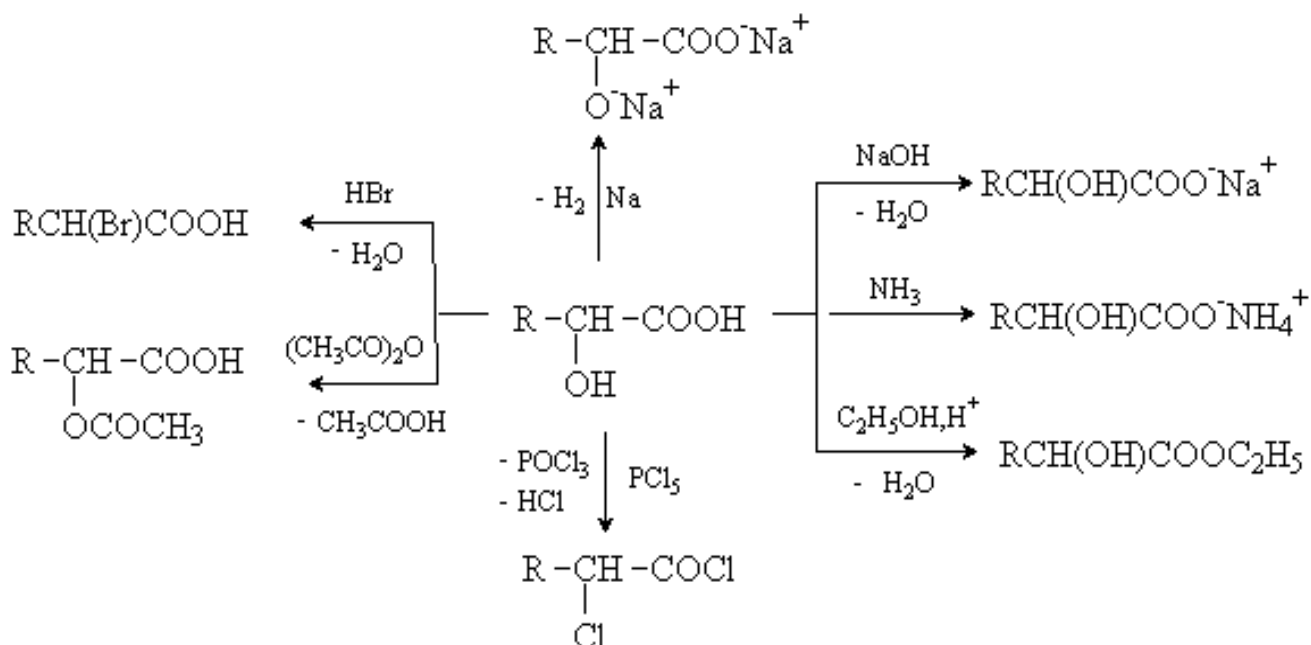
### Методы получения $\alpha$ -гидроксикислот.

$\alpha$ -Гидроксикислоты получают из доступных  $\alpha$ -галогензамещенных аминокислот (метод 1), из природных  $\alpha$ -аминокислот (метод 2), восстановлением  $\alpha$ -оксокислот (метод 3). Специфический метод получения  $\alpha$ -гидроксикислот – **циангидринный синтез**.



## 1.2. Химические свойства.

Гидроксикислоты дают реакции, характерные для карбоновых кислот и спиртов, при этом могут затрагиваться как одна, так и обе функции. Наиболее характерные реакции приведены на схеме.

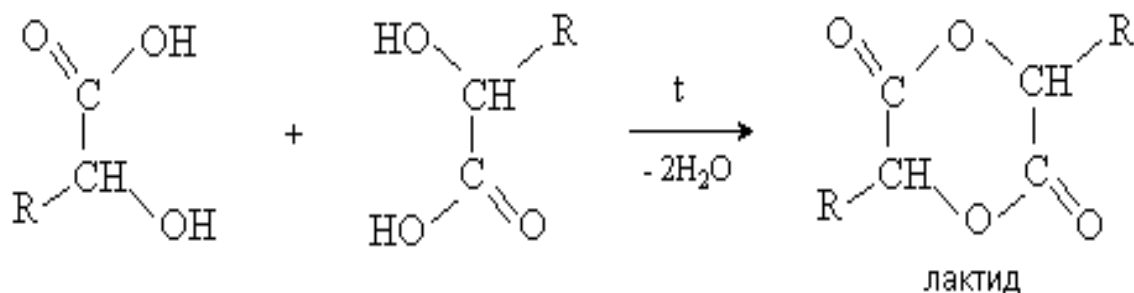


Кроме того, гидроксикислоты имеют ряд специфических свойств, обусловленных присутствием обеих групп и их взаимным расположением.

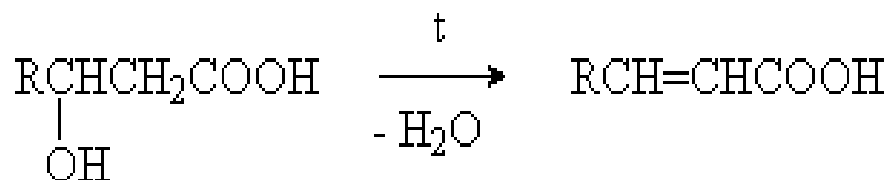
### Отношение гидроксикислот к нагреванию.

Превращения гидроксикислот при нагревании определяются возможностью образования термодинамически стабильных 5-ти- 6-тичленных циклов

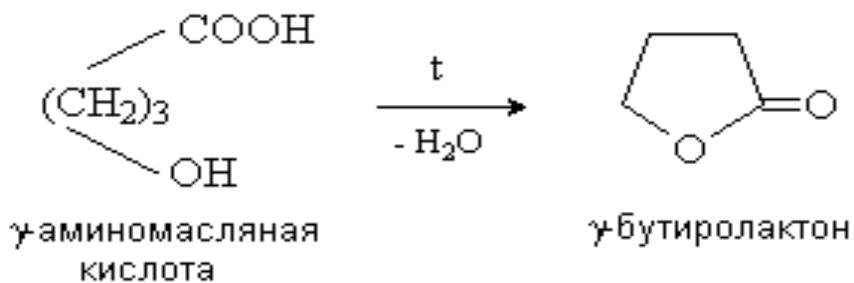
**$\alpha$ -Гидроксикислоты** вступают в реакцию межмолекулярного самоацилирования. При этом образуются циклические сложные эфиры – *лактиды*.



**$\beta$ -Гидроксикислоты** при нагревании переходят  $\alpha, \beta$ -непредельные кислоты.

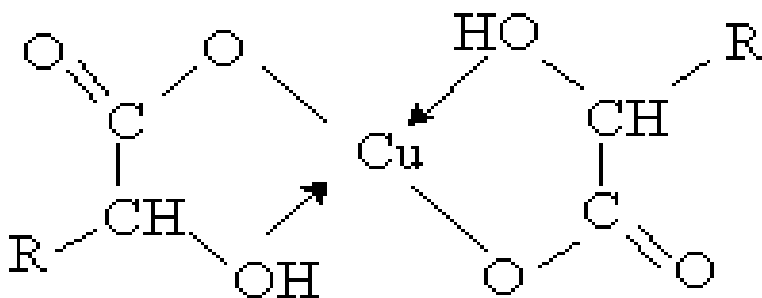


**$\gamma$ - и  $\delta$ -Гидроксикислоты** претерпевают внутримолекулярное ацилирование с образованием циклических сложных эфиров – *лактонов*.

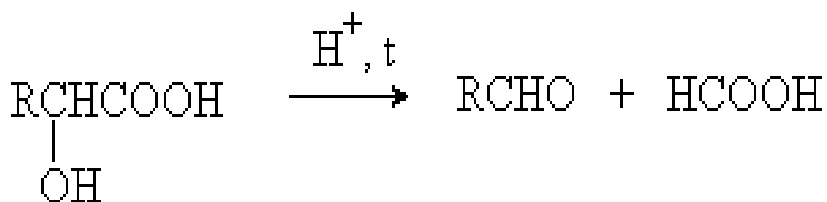


Специфические реакции α-гидроксикислот.

α-Гидроксикислоты образуют хелатные комплексы с ионами переходных металлов ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  и др.), которые содержат металл в составе устойчивого 5-членного цикла.



В присутствии минеральных кислот α-гидроксикислоты разлагаются с образованием муравьиной кислоты и соответствующего альдегида.



### 1.3. Биологически важные гидроксикислоты.

**Гликолевая кислота**  $\text{HOCH}_2\text{COOH}$  содержится во многих растениях, например, свекле и винограде.

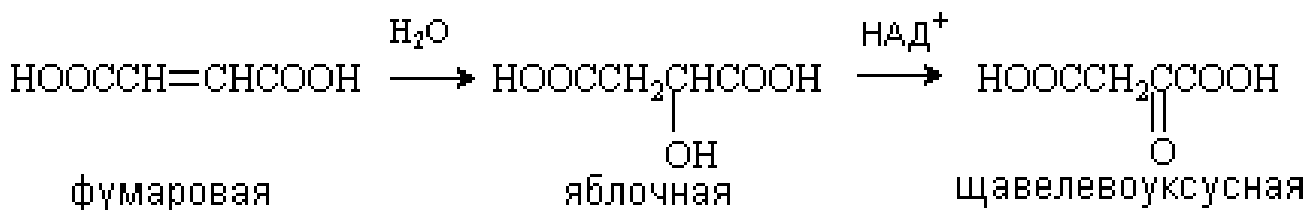
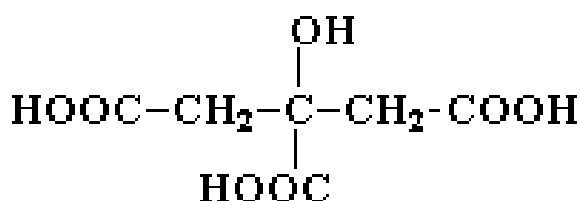
**Молочная кислота (соли лактаты)**  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ .

Широко распространена в природе, является продуктом молочнокислого брожения углеводов. Содержит асимметрический атом углерода и существует в виде двух энантиомеров. В природе встречаются оба энантиомера молочной кислоты. При молочнокислом брожении образуется рацемическая D,L-молочная кислота. D-молочная (мясо-молочная) кислота образуется при восстановлении пировиноградной кислоты под действием кофермента НАД·Н и накапливается в мышцах при интенсивной работе.

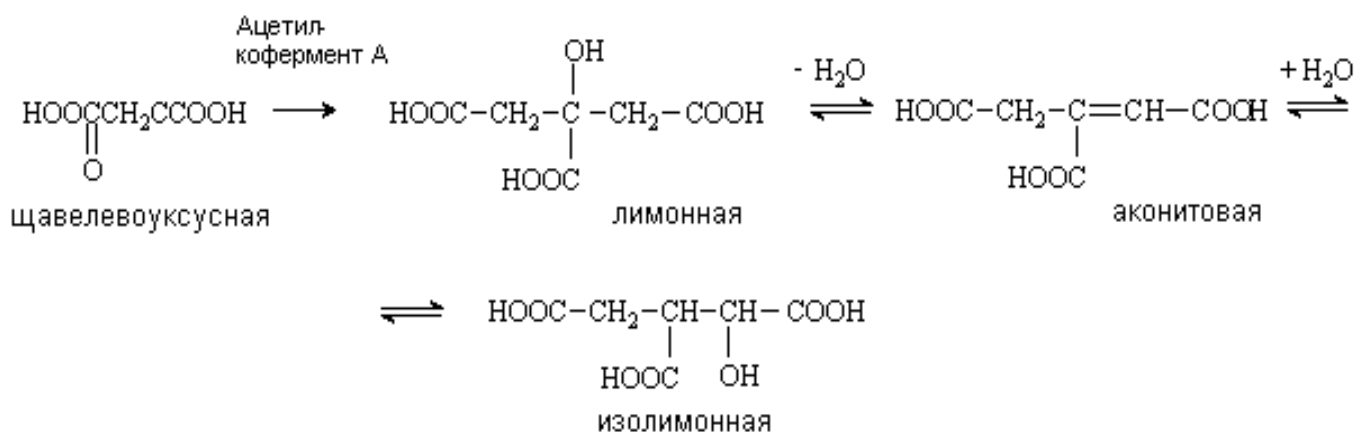


**Яблочная кислота (соли малаты)  $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$** 

Содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. Является ключевым соединением в цикле трикарбоновых кислот. В организме образуется путем гидратации fumarовой кислоты и далее окисляется коферментом НАД<sup>+</sup> до щавелевоуксусной кислоты.

**Лимонная кислота (соли цитраты)**

Содержится в плодах citrusовых, винограде, крыжовнике. Является ключевым соединением в цикле трикарбоновых кислот. Образуется из щавелевоуксусной кислоты путем конденсации ее с ацетилкоферментом А и далее в результате последовательных стадий дегидратации и гидратации превращается в изолимонную кислоту.

**Винная кислота (соли тартраты)  $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ .**

Содержит два хиральных центра и имеет 3 стереоизомера: D-винную кислоту, L-винную кислоту и оптически неактивную мезовинную кислоту (см. лек. №4). D-винная кислота содержится во многих растениях, например, в винограде и рябине. При нагревании D-винной кислоты образуется рацемическая D,L-винная (виноградная) кислота. Мезовинная кислота образуется при кипячении других стереоизомеров в присутствии щелочи и при окислении малеиновой кислоты (см. выше).

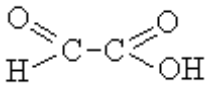
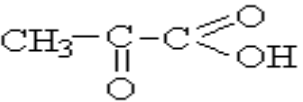
## 2. Оксокислоты

Оксокислоты – гетерофункциональные соединения, содержащие карбоксильную и карбонильную (альдегидную или кетонную) группы. В зависимости от взаимного расположения этих групп различают  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и т.д. оксокарбоновые кислоты.

### 2.1. Методы получения.

Для получения оксокислот применимы обычные методы введения карбоксильной и оксогрупп. Специфический метод синтеза  $\beta$ -кетокислот – сложноэфирная конденсация. Методы получения и биологические функции наиболее важных оксокислот приведены в таблице 10. .

Таблица 10. Методы получения и биологическая роль оксокислот.

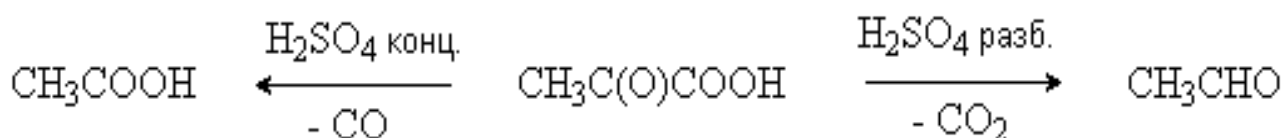
| Оксокислота   | Методы получения  | Распространение в природе и биологическая роль  |
|---|---|---|
|  <p>Глиоксиловая</p>                          | <p>Окисление этиленгликоля:</p> $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{HNO}_3 \text{ конц.}} \text{OHC-COOH}$  | <p>Содержится в незрелых фруктах. Является промежуточным продуктом ферментативного глиоксильного цикла.</p>                         |
|  <p>Пировиноградная<br/>(соли пируваты)</p> | <p>Окисление молочной кислоты:</p> $\text{CH}_3\text{COCl} \xrightarrow[-\text{HCl}]{\text{KCN}} \text{CH}_3\text{C(O)CN} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{H}^+} \text{CH}_3\text{C(O)COOH}$ <p>Их ацетилхлорида и KCN с последующим гидролизом нитрила:</p> $\text{CH}_3\text{CH(OH)COOH} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}_2, \text{Fe}^{2+}} \text{CH}_3\text{C(O)COOH}$ | <p>Центральное соединение метаболизма трикарбоновых кислот. Промежуточный продукт молочнокислого спиртового брожения углеводов.</p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Ацетоуксусная</p> $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$   | <p>Сложноэфирная конденсация:</p> $2\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[\text{- C}_2\text{H}_5\text{COONa, - 1/2H}_2]{\text{Na}} \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  | <p>Образует процесс метаболитов высших животных и продукт окисления β-гидроксимасляной кислоты, накапливающейся в организме больных диабетом.</p>   |
| <p>Щавелевоуксусная<br/>(соли оксалоацетаты)</p> $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ | <p>Конденсация диэтилоксалата с этилацетатом:</p> $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 + \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[\text{- C}_2\text{H}_5\text{COONa, - 1/2H}_2]{\text{Na}} \text{C}_2\text{H}_5\text{OCSOCOSCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, H}^+]{\text{H}_2\text{O, H}^+} \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$ | <p>Промежуточное соединение в метаболизме трикарбонных кислот. Образовывается при окислении яблочной кислоты, превращаясь далее в лимонную (см. выше) и переаминирование дает аспаргиновую кислоту (см. №16).</p> |
| <p>α-Кетоглутаровая</p> $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$                      |  | <p>Участвует в метаболизме трикарбонных кислот и является предшественником в синтезе важных аминокислот: глутаминовой, аспарагиновой, аминокислот.</p>  |

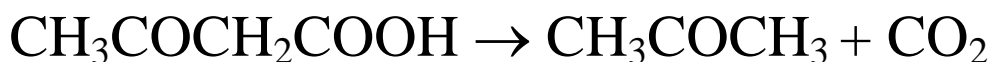
## 2.2. Химические свойства

Оксокислоты вступают в реакции, характерные для карбоксильной и карбонильной групп. Отличительная черта оксокислот – легкость, с которой протекает их декарбоксилирование.

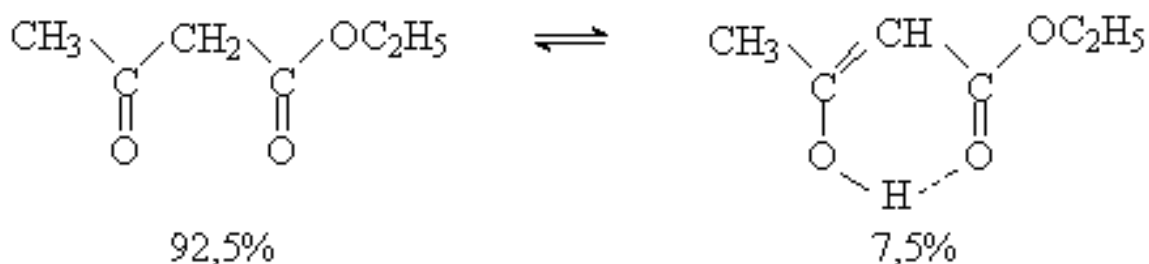
α-Оксокислоты легко отщепляют CO<sub>2</sub> и CO при нагревании в присутствии серной кислоты.



$\beta$ -Оксокислоты неустойчивы и самопроизвольно декарбоксилируются с образованием кетонов.

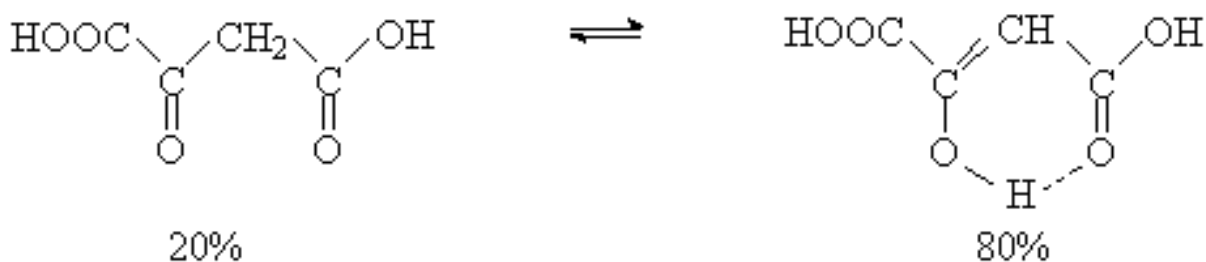


$\beta$ -Оксокислоты и их эфиры обладают специфическими свойствами, которые связаны с их повышенной СН-кислотностью. Повышенная подвижность протонов метиленовой группы обусловлена электроноакцепторным влиянием двух карбонильных групп. В результате  $\beta$ -оксокислоты существуют в виде двух таутомерных форм: кетонной и енольной (см. лек. №11), причем содержание енольной формы в равновесной смеси значительное. Енольные формы дополнительно стабилизируются за счет наличия в них системы сопряженных  $\pi$ -связей и внутримолекулярной водородной связи.



кетонная форма ацетоуксусного эфира

енольная форма ацетоуксусного эфира



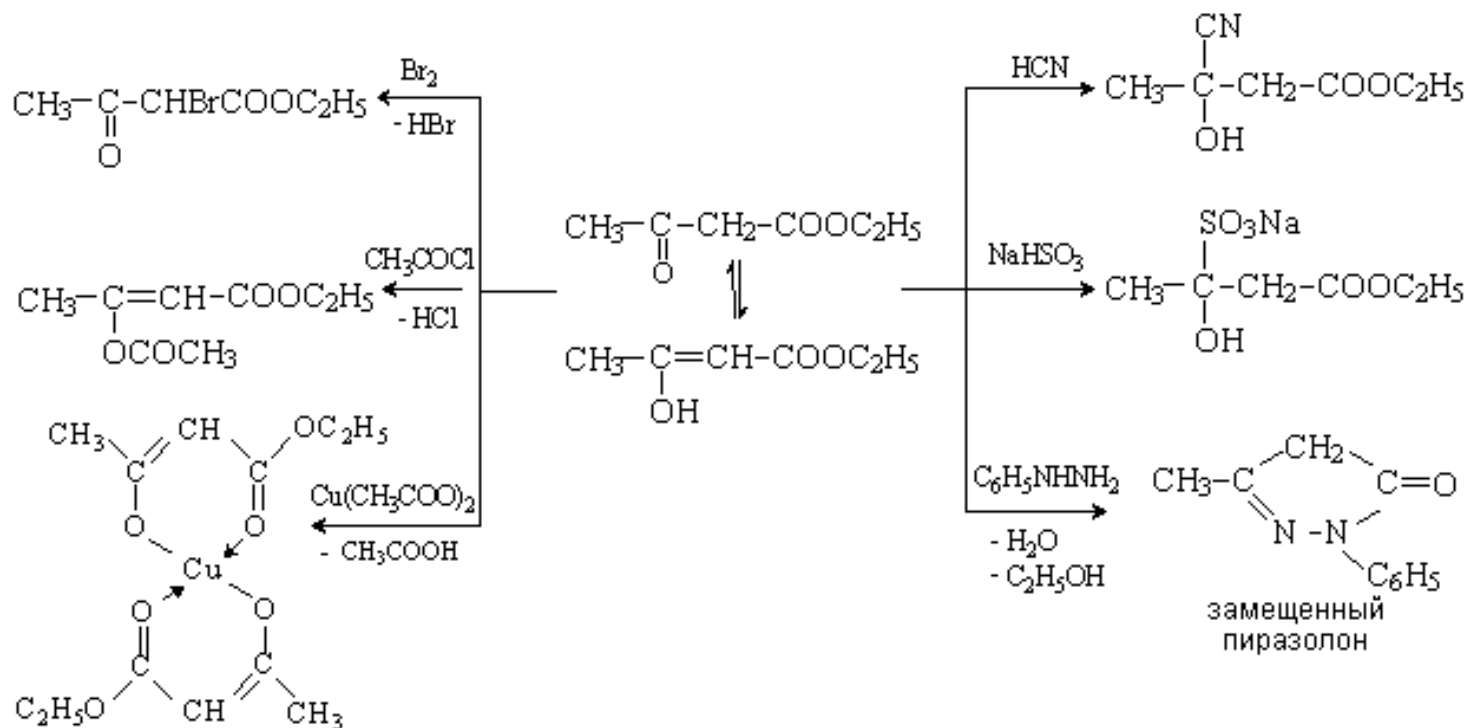
кетонная форма щавелевоуксусной кислоты

енольная форма щавелевоуксусной кислоты

Центральное место среди  $\beta$ -оксокислот и их производных занимает ацетоуксусный эфир (этиловый эфир ацетоуксусной кислоты). Существование в виде двух таутомерных форм обуславливает его двойственную реакционную способность. Как кетон, ацетоуксусный эфир присоединяет нуклеофильные реагенты:  $\text{HCN}$ ,  $\text{NaHSO}_3$ , фенилгидразин. Как енол, присоединяет бром, образует хелатные комплексы с ионами переходных металлов, ацилируется хлорангидами кислот.

При действии на ацетоуксусный эфир какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Поскольку второй таутомер за счет смешения равновесия восполняет убыль первого, таутомерная смесь реагирует в данном направлении как единое целое.





Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе как исходное вещество для получения кетонов, карбоновых кислот, гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств. Так, производные пиразолона используют как исходные вещества в синтезе ненаркотических анальгетиков – антипирина, амидопирина и анальгина.