

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ**  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

**КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
**им. В.П. АСТАФЬЕВА**

(КГПУ им. В.П. Астафьева)

Факультет биологии, географии и химии  
Кафедра химии

**КИСЕЛЁВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

Магистерская диссертация

**Тема: Синтез биологически активных соединений на основе конденсированных нафтотриазолов и их N-оксидов и применение полученных результатов в разработке элективного курса «Биологически активные вещества»**

Направление подготовки 44.04.01 Педагогическое образование  
(шифр и наименование направления)

Магистерская программа Естественнонаучное образование  
(наименование программы)

**ДОПУСКАЮ К ЗАЩИТЕ:**

Заведующий кафедрой:

д.х.н., проф. Горностаев Л. М.

 20.05.2016  
(дата, подпись)

Руководитель магистерской программы:

д.х.н., проф. Горностаев Л. М.

 20.05.2016  
(дата, подпись)

Научный руководитель:

ст.преп. Халявина Ю.Г.

 20.05.2016  
(дата, подпись)

Обучающийся: Киселёва Н.В.

 20.05.2016.  
(дата, подпись)

Красноярск 2016

## Реферат

магистерской диссертации Киселёвой Натальи Владимировны «Синтез биологически активных соединений на основе конденсированных нафтотриазолов и их N-оксидов и применение полученных результатов в разработке элективного курса «Биологически активные вещества»».

Данная работа посвящена синтезу и дальнейшей функционализации оксимов 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола и его N-оксида с целью получения биологически активных соединений, а также применению полученных результатов для разработки элективного курса с межпредметным содержанием по химии и биологии «Биологически активные вещества».

В ходе исследований было выявлено, что обработка 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола и его N-оксида избытком гидрохлорида гидроксиламина при нагревании в пиридине приводит к селективному образованию продуктов монооксимирования по положению «4». Полученные оксимы легко вступают в реакцию ацилирования по оксимной группе с образованием соответствующих ацилоксипроизводных под действием уксусного или пропионового ангидрида в пиридине.

Структура всех полученных соединений подтверждена с помощью данных физико-химических методов анализа. Синтезированные оксимы и их ацилоксипроизводные обладают выраженной цитотоксической активностью в отношении клеточных линий рака человека.

К работе прилагается методическая глава, содержащая элективный курс с межпредметным содержанием по химии и биологии «Биологически активные вещества», предназначенный для учащихся старших классов.

Объем диссертации составляет 112 страницы, содержит 18 схем, 32 рисунка, 7 таблиц, 19 приложений, использовано 58 литературных источников, в том числе 8 источников для разработки элективного курса.

## Оглавление

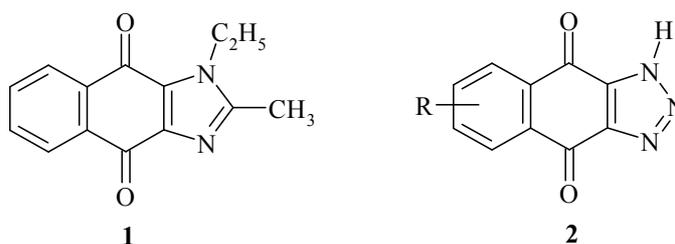
	Стр.
<b>Введение</b> .....	<b>4</b>
<b>Глава I. Литературный обзор</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1. Биологически активные хиноны</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2. Синтез нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дионон</b> .....	<b>11</b>
<b>Глава II. Обсуждение результатов</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1. Синтез биологически активных соединений на основе     конденсированных нафтоотриазолоксидов</b> .....	<b>19</b>
<b>Глава III. Экспериментальная часть</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1. Синтез и функционализация 1-бутил-4,9-диоксо-1<i>H</i>-нафто[2,3-d]     [1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксима</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2. Синтез и функционализация 1-бутил-4,9-диоксо-1<i>H</i>-нафто[2,3-d]     [1,2,3]триазол-4-оксима</b> .....	<b>32</b>
<b>Глава IV. Методическая глава</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1. Разработка элективного курса с межпредметным содержанием по     химии и биологии «Биологически активные вещества»</b> .....	<b>39</b>
<b>Заключение</b> .....	<b>61</b>
<b>Список литературы</b> .....	<b>62</b>
<b>Приложения</b> .....	<b>69</b>

## Введение

В течение многих десятков лет хиноны являются объектами исследования химиков и биологов. Интерес к природным и синтетическим производным 1,4-нафтохинона обусловлен их различными полезными свойствами. Среди них имеются красители, лекарственные препараты, витамины и т.д. [1]. Однако особую роль производные нафтохинона играют в органическом синтезе в связи с возможностью получения на их основе различных гетероциклических производных [2].

Среди гетероциклических производных 1,4-нафтохинона особое место занимают производные, конденсированные с азотсодержащими пятичленными гетероциклами – триазолами, имидазолами и др. Это обусловлено различными видами биологической активности подобных соединений.

Так, в работе [3] американских ученых под руководством профессора Ли Куо-Сюна показано, что дизамещенные нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы обладают цитотоксической активностью в отношении ряда клеточных линий рака человека. Наибольшая цитотоксическая активность была выявлена у 1-этил-2-метилнафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**1**).



В работе [4] английских химиков Мартина Теддера и Дерекса Бакла сообщалось о противоаллергической активности 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**2**). Было выявлено, что незамещенные у атомов азота 1*H*-нафтотриазолхиноны (**2**) обладают способностью ингибировать пассивную кожную анафилаксию у крыс. Это обусловлено ингибированием выделения тучными клетками гистамина или других веществ, которые

вызывают аллергическую реакцию. В связи с этим, получение новых производных нафтоотриазолхинонов, потенциально обладающих биологической активностью, представляется весьма актуальным.

**Цель работы** – синтез биологически активных соединений на основе 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида и применение полученных результатов в разработке элективного курса с межпредметным содержанием по химии и биологии «Биологически активные вещества».

**Задачи:**

- Синтез 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола и его N-оксида на основе доступного 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона.
- Оксимирование 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола и его N-оксида гидроксиламином в пиридине.
- Ацилирование оксимов 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола и его N-оксида уксусным/пропионовым ангидридом.
- Анализ результатов исследования противоопухолевой активности полученных веществ, проведенных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.
- Разработка элективного курса «Биологически активные вещества» для учащихся 11 классов.

**Научная новизна.** Установлено, что оксимирование 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида, также как 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола протекает региоселективно по карбонильной группе, находящейся в положении 4.

Полученные 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим и его N-оксид, легко ацилируются по оксимной группе с образованием соответствующих ацилоксипроизводных, которые были исследованы на цитотоксическую активность в лаборатории механизмов гибели опухолевых НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина в Москве. Испытания показали, что все исследованные производные нафтоотриазолоксидов обладают выраженной цитотоксической активностью, в

частности, вызывают гибель опухолевых клеток линии НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки человека).

**Практическая значимость.** Полученные экспериментальные данные по синтезу активных нафтоотриазолов использованы в разработке темы «Лекарственные препараты», которая входит в программу элективного курса «Биологически активные вещества» для учащихся 11 класса, интересующихся химией, биологией и медициной.

**Апробация работы.** Результаты магистерской диссертационной работы были представлены на конференциях различного уровня: III Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», г. Москва, 21-25 апреля 2014 г; VII Региональная научно-практическая конференция, посвященная 180-летию со дня рождения Д.И. Менделеева «Химическая наука и образование Красноярья», г. Красноярск, 16 мая 2014 г; VIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья», г. Красноярск, 20–22 мая 2015; V Международная конференция СВС2015, посвященная 100-летию профессора А.Н. Коста. «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты», г. Санкт-Петербург, 31 августа – 3 сентября 2015.

**Публикации.** По теме магистерской диссертации опубликованы материалы 2 докладов, тезисы 2 докладов (приложения 8-11).

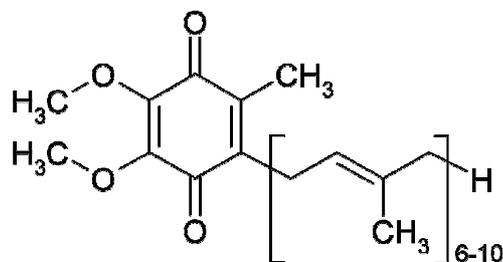
## Глава I. Литературный обзор

### 1.1. Биологически активные хиноны

#### 1.1.1. Убихинон

На протяжении длительного времени хиноны привлекали к себе интерес в связи с использованием в многотоннажном производстве высококачественных антрахиноновых красителей. Они широко использовались в качестве дегидрирующих агентов. Однако в настоящее время интерес к этому классу соединений возрос после того, как было установлено, что целая группа хинонов играет жизненно важную роль в качестве переносчика электронов в дыхательных и фотохимических цепях биологических систем. В живых организмах эту роль транспорта электронов в дыхательных цепях в клетках выполняет группа коферментов Q, называемых убихинонами.

Кофермент Q – это группа коферментов – бензохинонов, содержащих хиноидную группу (отсюда обозначение Q) и содержащих несколько изопрениловых групп (например, 10 в случае кофермента Q<sub>10</sub>). По химической природе кофермент Q имеет сходство в строении молекулы с витаминами E и K и представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении. Число остатков изопрена в боковой цепи убихинон в разных организмах варьируется от 6 до 10. Такие варианты кофермента Q обозначают как Co Q<sub>6</sub>, Co Q<sub>7</sub> и т. д.



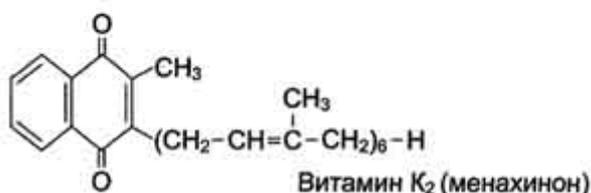
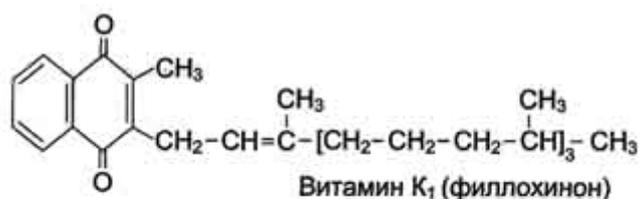
В природе встречается несколько коферментов Q. Они отличаются друг от друга числом изопреновых единиц, связанных с бензохиноновым кольцом. В организме человека важную роль играет кофермент Q<sub>10</sub>.

Кофермент Q принимает участие в реакциях окислительного фосфорилирования, является компонентом цепи переноса электронов в митохондриях. Ингибиторы работы убихинона останавливают реакции окислительного фосфорилирования. Кофермент Q является компонентом цепи переноса электронов, принимает участие в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (II) на комплекс III, и участвует таким образом в синтезе АТФ.

Также кофермент Q является антиоксидантом и, в отличие от других антиоксидантов, регенерируется организмом. Кроме того, кофермент Q восстанавливает антиоксидантную активность витамина E —  $\alpha$ -токоферола. Максимальное содержание убихинона в органах с наибольшими энергетическими потребностями, например, в сердце и печени [5].

### 1.1.2. Витамин К

Витамин К — групповое название для ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, сходного строения и близкой функции в организме. Обычно они имеют метилированный нафтохиноновый фрагмент с переменной по числу звеньев алифатической боковой цепью в положении 3. Филлохинон (также именуемый витамином К<sub>1</sub>) содержит 4 изопреноидных звена, одно из которых является ненасыщенным.



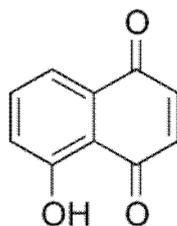
В природе найдены только два витамина группы К: выделенный из люцерны витамин К<sub>1</sub> и выделенный из гниющей рыбной муки К<sub>2</sub>

(менахинон). Кроме природных витаминов К, в настоящее время известен ряд производных нафтохинона, обладающих антигеморрагическим действием, которые получены синтетическим путём. К их числу относятся следующие соединения: витамин К<sub>3</sub> (2-метил-1,4-нафтохинон), витамин К<sub>4</sub> (2-метил-1,4-нафтогидрохинон), витамин К<sub>5</sub> (2-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон), витамин К<sub>6</sub> (2-метил-1,4-диаминонафтохинон), витамин К<sub>7</sub> (3-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон).

Витамин К относится к группе липофильных (жирорастворимых) и гидрофобных витаминов, необходимых для синтеза белков, обеспечивающих достаточный уровень коагуляции (свёртывание крови). Играет значительную роль в обмене веществ в костях и в соединительной ткани, а также в здоровой работе почек. Во всех этих случаях витамин участвует в усвоении кальция и в обеспечении взаимодействия кальция и витамина D. В других тканях, например, в лёгких и в сердце, тоже были обнаружены белковые структуры, которые могут быть синтезированы только с участием витамина К [5].

### 1.1.3. Юглон

Номенклатурно юглон называют 5-гидрокси-1,4-нафтохинон. Он представляет собой желто-оранжевые моноциклические кристаллы, содержится в зелёной кожуре, листьях, корнях, коре видов семейства ореховые (Juglandaceae), а также синтезируется биотехнологическим путём культурой актиномицета *Streptoverticillium hirosimense* штамм 34 [6].

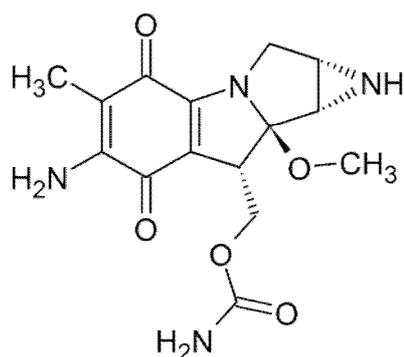


Юглон обладает выраженным аллопатическим действием и токсичен для прорастающих спор грибов. В качестве защиты семян он, однако, не годится, так как из-за высокой токсичности сильно ослабляет их прорастание. Юглон был вытеснен из медицинской практики другими менее токсичными

препаратами, однако в последние годы его противогрибковое действие привлекло внимание исследователей, занимающихся поиском консервантов для удлинения срока хранения некоторых пищевых продуктов. Оказалось, что ничтожно малые количества юглона увеличивают стойкость безалкогольных напитков. Все это повысило интерес биологов, врачей, работников пищевой промышленности к биологическим свойствам юглона [7].

#### 1.1.4. Митомицин С

Митомицин С – цитостатический препарат из группы противоопухолевых антибиотиков. По химическому строению относится к митозанам. Обладает алкилирующим механизмом действия [8].



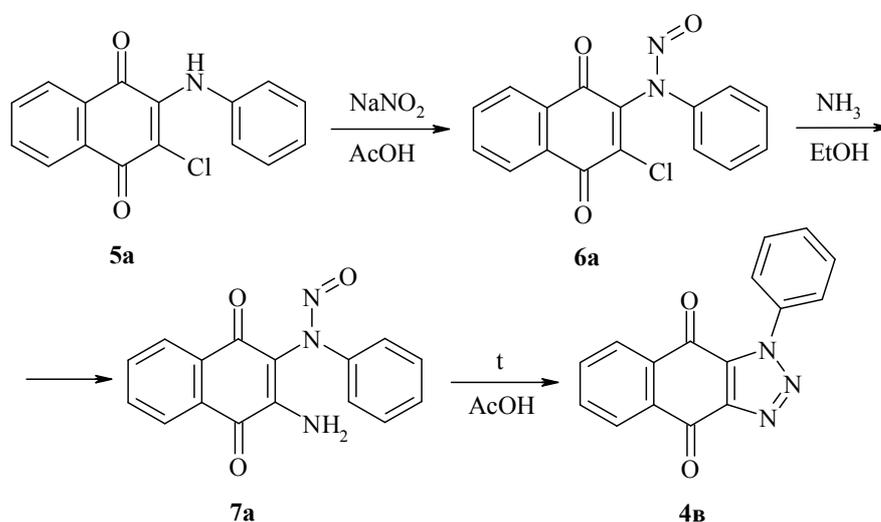
Механизм действия связан с образованием поперечных сшивок между нитями ДНК и угнетением синтеза ДНК и в меньшей степени в высоких концентрациях – РНК и белка. Митомицин в форме порошка для инъекций включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».

Кроме того, многие хиноны являются структурной основой пигментов. Важнейший краситель – **ализарин** (1,2-диоксиантрахинон). Ализариновые красители светоустойчивы, применяются в лакокрасочной промышленности, полиграфии. Но из-за большой стоимости используются реже, чем азокрасители [9].



Синтез 1-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**4в**) был предложен Фрисом на основе доступного 2-анилино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**5а**) [15]. Нитрозирование соединения **5а** нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте приводит к 2-(*N*-нитрозоанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинону (**6а**), который под действием аммиака дает 2-амино-3-(*N*-нитрозоанилино)-1,4-нафтохинон (**7а**), склонный к циклизации при нагревании в ледяной уксусной кислоте с образованием 1-фенил-1*H*-нафтотриазол-4,9-диона (**4в**) (схема 2).

Схема 2

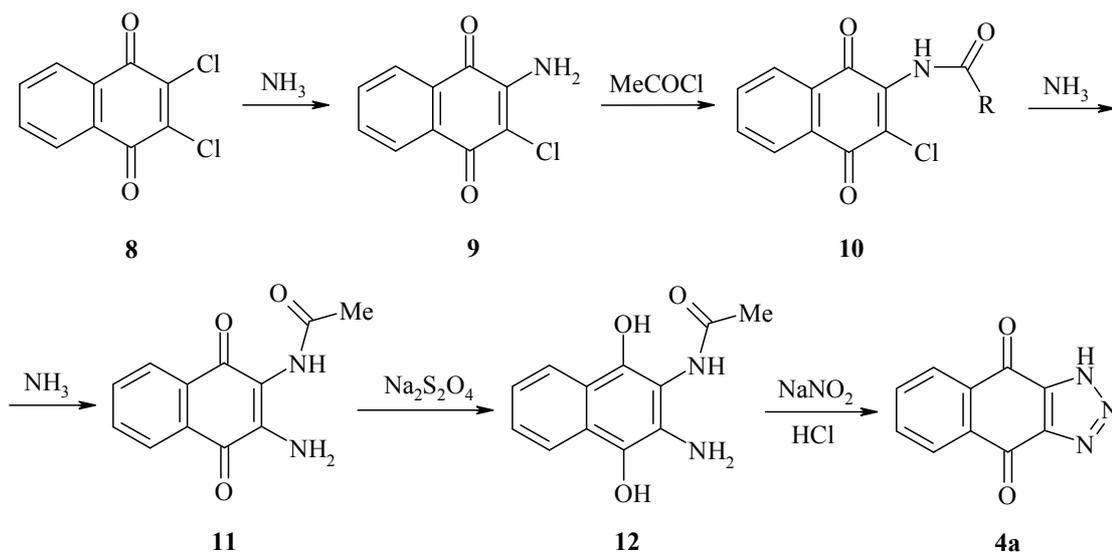


Другим путем формирования триазольного кольца на основе производных 1,4-нафтохинона является нитрозирование 2-амино-3-ацетиламино-1,4-нафтохинонов (**11**), предварительно восстановленных до гидрохинонов **12**. Этим способом Физер [16] получил незамещенный 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**4а**) на основе 2-амино-3-ацетиламино-1,4-нафтохинона (**11**). Последний можно получить из доступного 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**8**) путем первоначального аминирования с образованием 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**9**), затем ацилирования по аминогруппе с образованием соответствующего ациламинопроизводного **10**. В последнем оставшийся атом галогена легко замещается при обработке аммиаком с образованием искомого 2-амино-3-ацетиламино-1,4-нафтохинона (**11**). Восстановленный дитионитом натрия 2-амино-3-ацетиламино-1,4-

гидрохинон (**12**) под действием избытка азотистой кислоты превращался в целевой нафтотриазол **4a** с выходом 46% (схема 3).

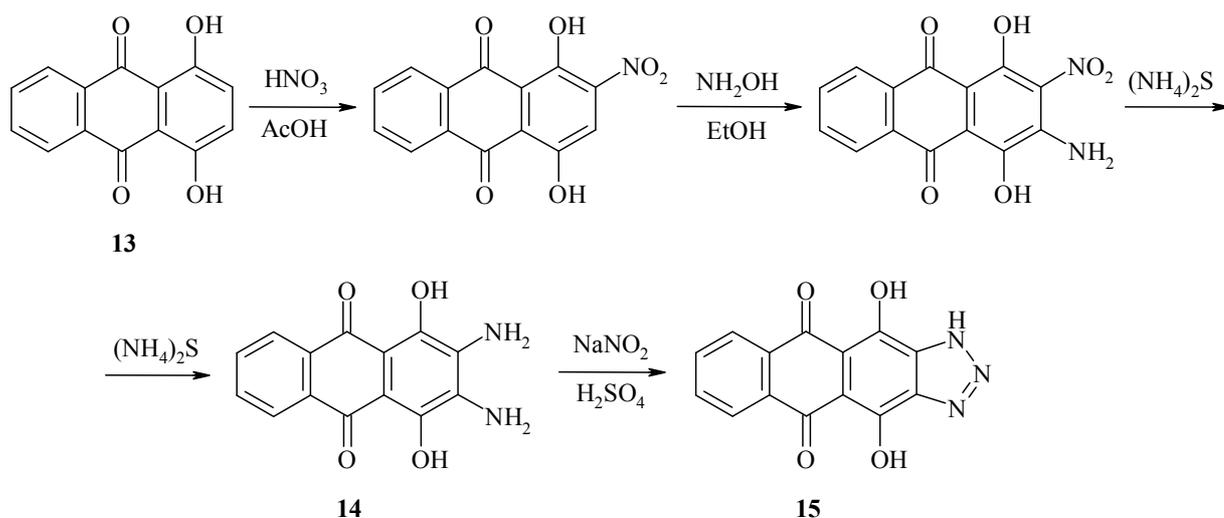
Данная методика была положена в основу ряда работ [10,17] по синтезу различных производных 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**4**), которые обнаружили выраженную противоаллергическую активность.

Схема 3



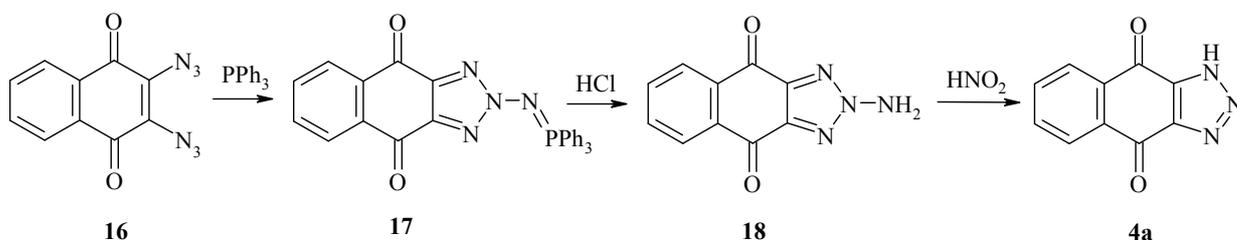
Сходным способом получения конденсированных хиноидных гетероциклов, содержащих триазольный фрагмент, является диазотирование *орто*-диаминов нитрозилсерной кислотой при охлаждении. Так, в работе [18] 2,3-диамино-1,4-дигидрокси-9,10-антрацендион (2,3-диаминохинизарин) (**14**) при обработке нитрозилсерной кислотой в серной кислоте дал 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-дион (триазолхинизарин) (**15**) с высоким выходом (схема 4). Диаминохинизарин **14** получали на основе незамещенного хинизарина **13** путем последовательного введения нитро- и аминогруппы с последующим восстановлением сульфидом аммония.

#### Схема 4



Незамещенный 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**4а**) также был получен оригинальным способом на основе 2,3-дiazидо-1,4-нафтохинона (**13**) [19]. При обработке diaзидонафтохинона **16** трифенилфосфином был получен фосфинимид **17**, кислотный гидролиз которого привел к 2-амино-2*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диону (**18**), обработка последнего азотистой кислотой дает целевой нафтотриазол **4а** (схема 5).

#### Схема 5



Одним из способов формирования 1,2,3-триазольного цикла является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения. Данным методом можно получать разнообразные нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы при взаимодействии органических азидов с 1,4-нафтохинонами.

1-Фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**4в**) впервые был получен Вольфом [20] путем взаимодействия 1,4-нафтохинона (**19**) с фенилазидом (**20**) с невысоким выходом (схема 6). Аналогичным способом Физер [21] получил 1-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**4б**) при обработке 1,4-нафтохинона метилазидом (схема 7).

Схема 6

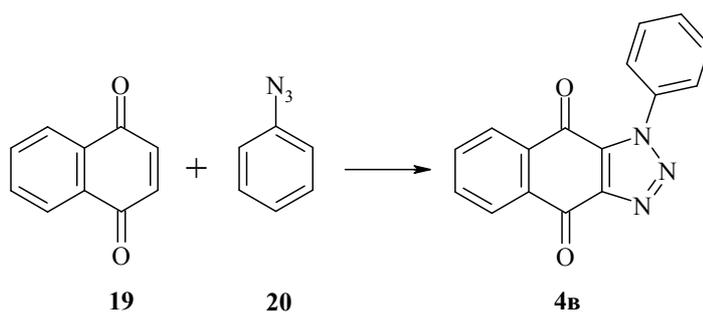
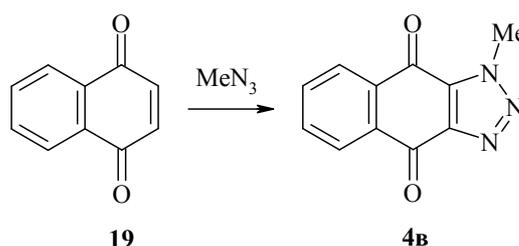
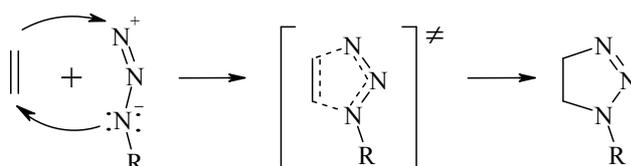


Схема 7



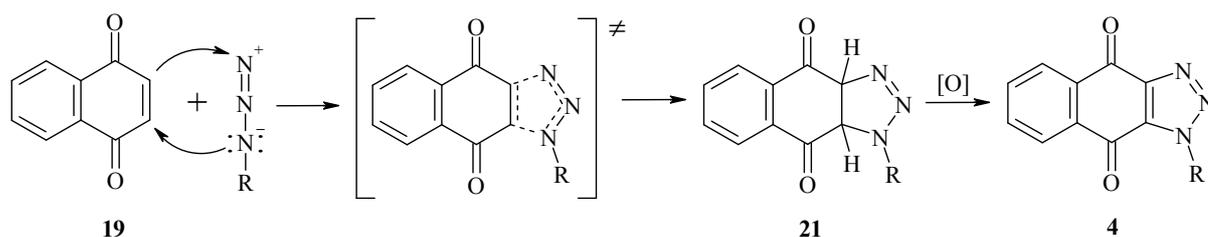
Данная реакция позднее была интерпретирована как 1,3-диполярное циклоприсоединение [22]. Такие реакции рассматриваются как согласованные процессы, не включающие образования интермедиатов. В ходе взаимодействия реагентов происходит перераспределение электронов в многоцентровом переходном состоянии (схема 8).

Схема 8



По-видимому, в ряду хинонов реакция протекает подобным образом, однако образующийся триазолин **21** легко ароматизируется путем окисления до соответствующего триазола **4** (схема 9).

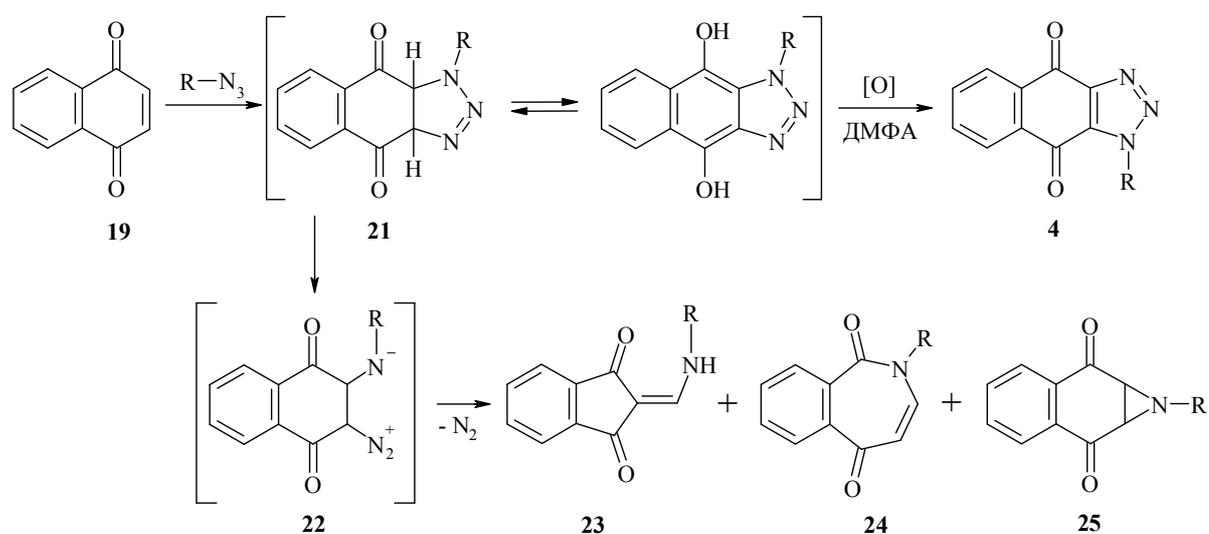
Схема 9



Методом 1,3-диполярного циклоприсоединения органических азидов к 1,4-нафтохинонам был получен ряд 1*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**4**) [23], в том числе их биологически активные функционализированные производные [24]; а также гетероциклические аналоги с бóльшим числом эндоциклических атомов азота, например, 1- и 2-замещенные 1*H*-[1,2,3]триазол-[4,5-*g*]фталазин-4,9-дионы, обладающие противораковой активностью [25].

Дальнейшие исследования реакции взаимодействия 1,4-нафтохинона (**19**) с различными органическими азидами, такими как арилазиды [26], гликозилазиды [27], азиды алкилфосфонатов и алкилкарбоксилатов [28], показали наличие ряда побочных продуктов **23-25** наряду с целевыми нафтотриазолами **4** (схема 10).

Схема 10

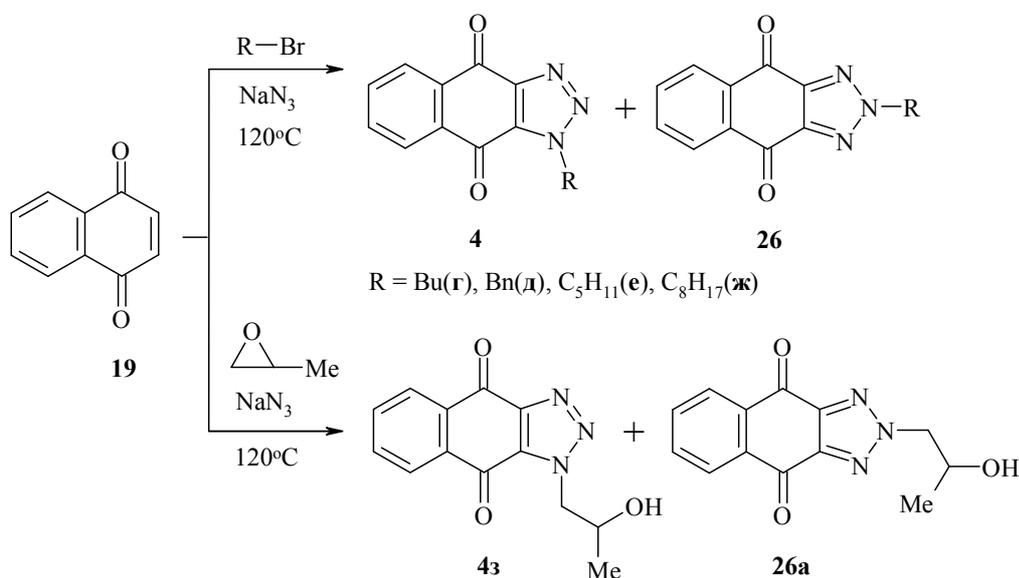


Образование продуктов циклоприсоединения зависит от условий проведения реакции и полярности растворителя. В малополярных растворителях наряду с процессом окисления триазолина **21** протекает 1,3-диполярное раскрытие цикла с образованием диполя **22**. Элиминирование молекулы азота в диазосоединении **22** приводит либо к сужению хиноидного кольца до пятичленного с образованием индан-1,3-диона **23**, или расширению цикла до семичленного с получением 2-бензазепин-1,5-диона **24**, или образованию азиридина **25**.

Усовершенствование методов получения триазолов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения направлено на упрощение методик, в том числе, путем проведения реакций одnoreакторным (one-pot synthesis) способом. Например, с помощью клик-химии одnoreакторным способом было успешно осуществлено образование 1,2,3-триазольного цикла путем взаимодействия алкинов, азида натрия, Cu(I)-катализатора и соответствующих арилгалогенидов [29], алкилгалогенидов [30] или эпоксидов [31].

В ряду нафтохинонов 1,3-диполярное циклоприсоединение можно проводить одnoreакторным способом без помощи Cu(I)-катализатора. Так, в работе [32] искомые нафтотриазолы **4г-ж** были получены при взаимодействии 1,4-нафтохинона (**19**) с азидом натрия и алкилбромидами или эпоксидами при нагревании в ДМФА. При этом в качестве побочных продуктов были выделены 2-алкил-2*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы (**26**) (схема 11).

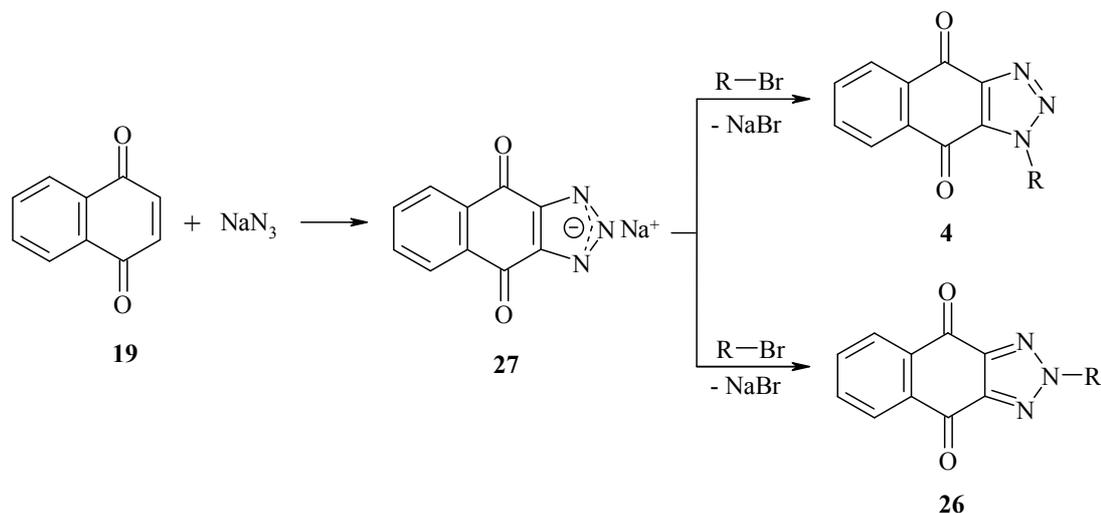
Схема 11



Образование 2-замещенного побочного продукта **26** свидетельствует в пользу механизма реакции через первоначальное циклоприсоединение NaN<sub>3</sub> к 1,4-нафтохинону (**19**) с образованием интермедиата, окисление которого избытком нафтохинона приводит к натриевой соли 1*H*-нафто[2,3-*d*]

[1,2,3]триазол-4,9-диона (**27**) (схема 12). Нуклеофильная атака полученной соли **27** алкилбромидами дает 1- и 2-замещенные нафтотриазолы **4** и **26** [32].

Схема 12



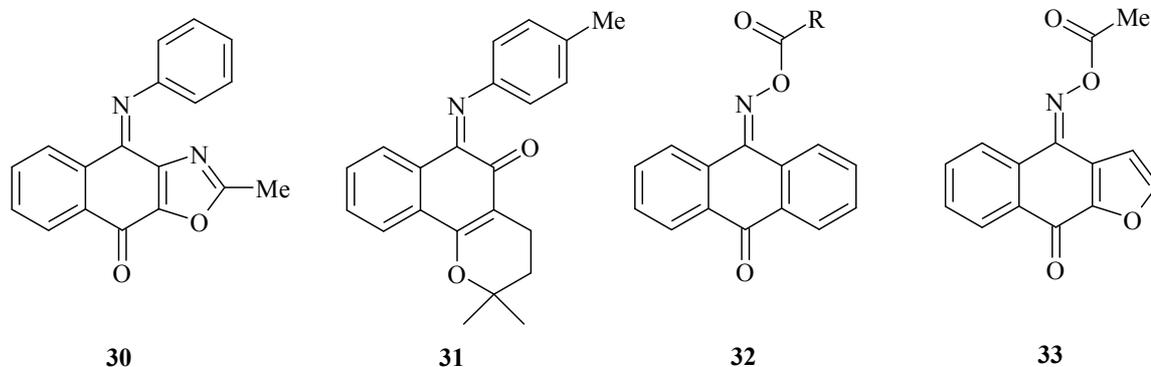
Однако широкому использованию реакций циклоприсоединения для получения нафтотриазол-4,9-дионов препятствует не только образование побочных продуктов, но, главным образом, токсичность и взрывоопасность используемых азидов. В связи с этим, а также в виду проявляемой 1*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионом различной биологической активности, поиск синтетических путей к представителям данного класса является весьма актуальным.

Поэтому целью данной работы явилось Синтез биологически активных соединений на основе 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида и применение полученных результатов в разработке элективного курса с межпредметным содержанием по химии и биологии «Биологически активные вещества».



Однако широкому использованию подобных соединений в медицинской практике препятствует высокая кардиотоксичность хиноидных соединений. Молекулярной основой кардиотоксичности антрациклинов является восстановление хиноидного фрагмента до семихинонового радикала, который участвует в генерации токсичных супероксидных анион-радикалов [34,38].

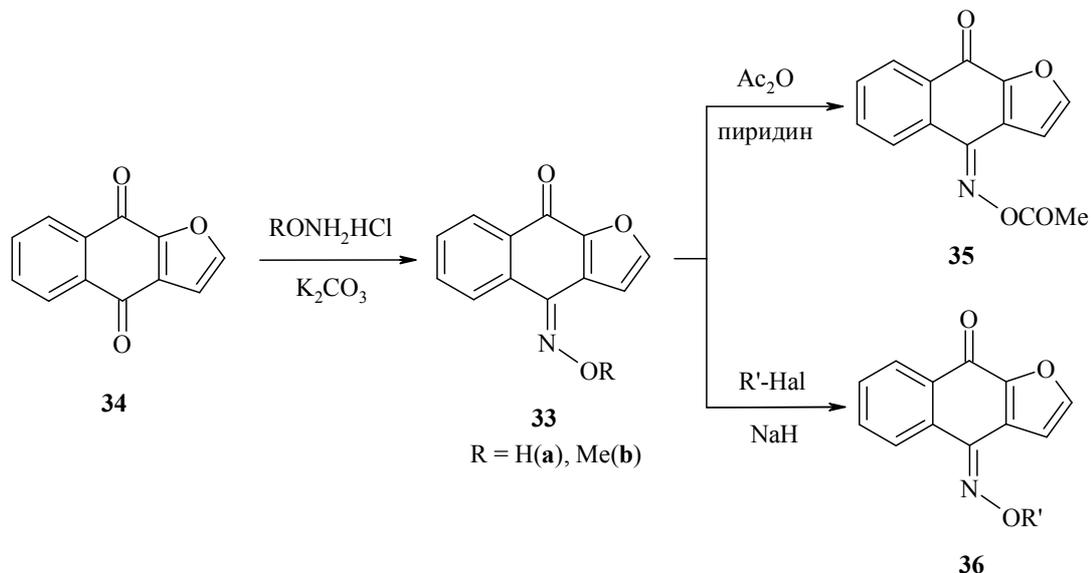
Иминохиноны демонстрируют менее легкий окислительно-восстановительный цикл и генерацию радикалов, чем соответствующие хиноны, а в некоторых случаях (например, 5-иминодаунорубицин **29**) эти свойства приводят к уменьшению кардиотоксичности по сравнению с исходными хинонами (даунорубицин **28a**) [41]. Поэтому большой интерес представляют такие производные хинонов, в которых одна или обе карбонильные группы заменены имино- или оксимной группой. Так, в работах [42-45] исследовались хинонимины **30-33**, обладающие сильной противоопухолевой активностью.



Одним из способов замены карбонильной группы на иминогруппу в хиноне является оксимирование под действием гидросиламина. Подобным образом в работе [45] на основе биологически активного нафто[2,3-*b*]фуран-4,9-диона (**34**) под действием гидросиламина или метоксиамиона были получены в качестве единственных продуктов (*Z*)-4-(гидроксиимино)нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-дион (**33a**) и (*Z*)-4-(метокси-имино)нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-он (**33б**), соответственно (схема 12).

Ацилирование оксима **33a** уксусным ангидридом привело к (*Z*)-4-ацетоксииминнафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-диону (**35**). Реакции **33a** с различными алкилгалогенидами дали соответствующие алкилированные продукты **36** (схема 12) [45].

Схема 12

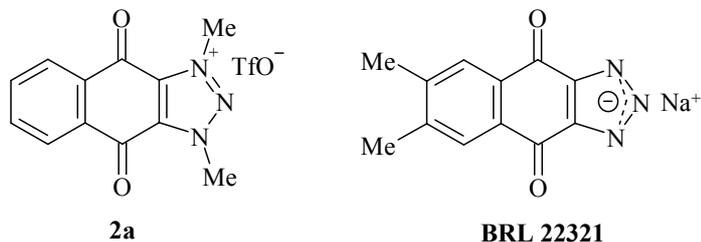


Сравнение соединений **34-36** показало, что антипролиферативная активность иминопроизводных нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-диона сопоставима с таковой исходного хинона **34**.

Таким образом, синтез иминопроизводных гетероциклических аналогов 9,10-антрахинона – перспективное направление поиска новых противоопухолевых агентов.

Как указывалось в литературном обзоре, среди производных нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов имеются соединения, проявляющие выраженную антибактериальную [12] и противоопухолевую активность [13]. Наибольшей бактерицидной активностью, особенно в отношении грамположительных (*G*+) патогенов, обладают *N,N*-дизамещенные катионные образования – хлориды и трифлаты 1-алкил(арил)-4,9-диоксо-3-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолия (**2**) [12]. Некоторые из нафтотриазолов **2** при невысокой антимикробной активности демонстрируют значительную противоопухолевую активность против ряда клеточных линий рака человека

[13]. Одним из наиболее активных признан трифлат 4,9-диоксо-1,3-диметилнафто[2,3-*d*][1,2,3]триазиолия (**2a**).

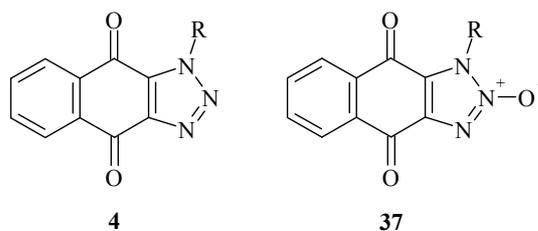


Исследование взаимосвязи структура-активность нафтоотриазолов **2** показало, что основным структурным фактором для придания антибактериальной или противоопухолевой активности является природа заместителя в положении *1*. Небольшая алкильная цепь или ароматическое кольцо с электронодонорными заместителями увеличивает противораковую активность, в то время, как длинные алкильные цепи усиливают антибактериальное действие препаратов [13].

Кроме того, *1H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы и их соли запатентованы в качестве антиаллергических препаратов [10,24]. Данные соединения ингибируют антиген-индуцированную реакцию тучных клеток у млекопитающих, тормозят высвобождение гистамина и других веществ, которые опосредуют аллергическую реакцию [17]. Эффективным стабилизатором тучных клеток является натриевая соль 6,7-диметил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона – BRL 22321 [11].

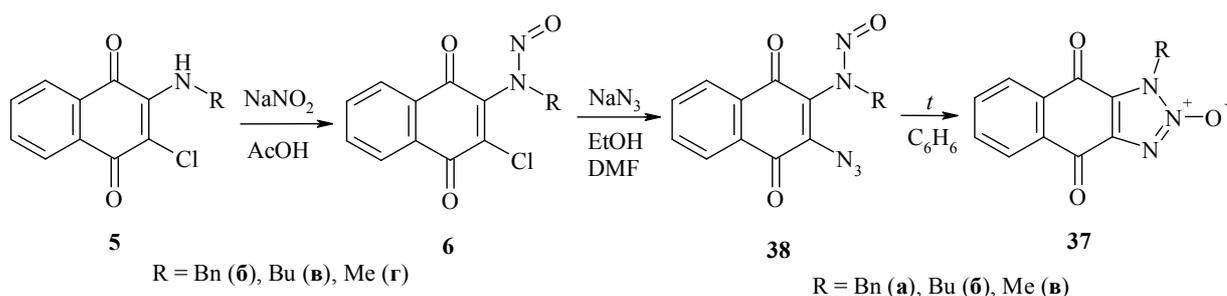
Проявляемые нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолами многочисленные полезные свойства, а также наличие удобных подходов к синтезу соединений данного класса обуславливают актуальность исследований по функционализации подобных веществ с целью получения новых противоопухолевых агентов.

1-*R*-4,9-Диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды (**37**) являются ближайшими функциональными аналогами 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**4**) и, подобно антрациклинам, обладают плоской трициклической структурой, а, следовательно, потенциальной способностью к интеркаляции ДНК.



Известно, что 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды (**37**), впервые полученные методом, разработанным на кафедре химии КГПУ им. В.П. Астафьева [46,47] (схема 13), обладают значительной противоопухолевой активностью [48]. Так, для 1-бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**37a**) [49] выявлена более высокая антипролиферативная активность, чем у известного противоопухолевого препарата – доксорубицина (**286**).

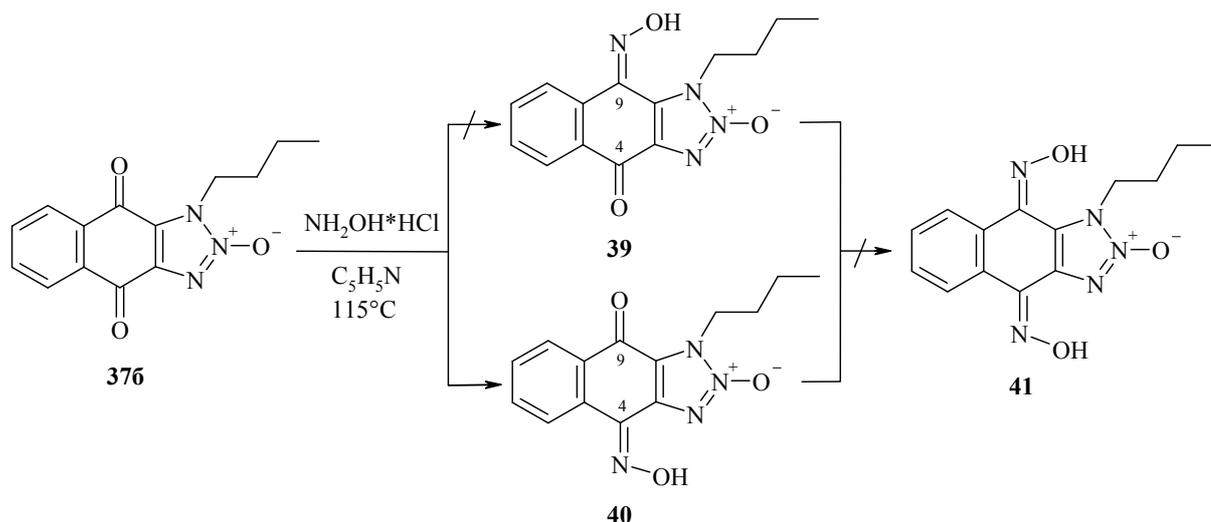
Схема 13



Учитывая потенциальную кардиотоксичность 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (**37**), мы исследовали способы их функционализации, в частности путем замены одной из карбонильных групп оксимной группой, на примере бутилпроизводного **37б**. Новые синтезированные соединения исследовались на предмет их цитотоксической активности в отношении раковых клеток.

Нами найдено, что 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид (**37б**) оксимируется избирательно только по одной из карбонильных групп (схема 14).

Схема 14

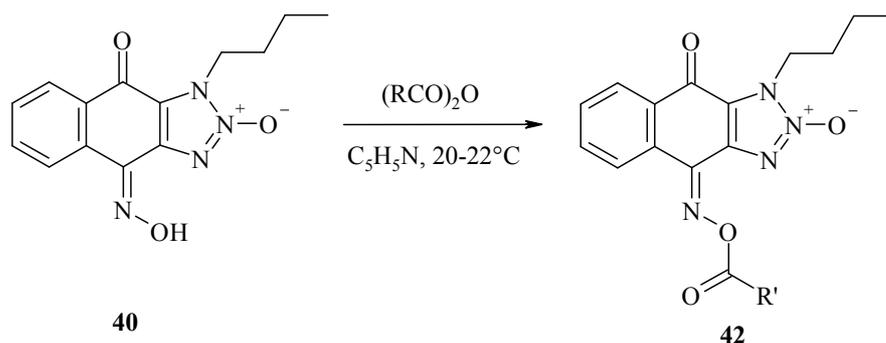


Оксимирование триазолоксида **376** проводили при кипячении в пиридине с гидроклоридом гидроксилamina. При этом оказалось, что даже при использовании избытка гидроксилamina образовался только 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксид (**40**). Заметим, что образование изомерного 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-9-оксим-2-оксида (**39**), также как диоксимпроизводного **41**, в указанных условиях не наблюдалось.

Селективное оксимирование нафтотриазолов **37** протекает в положение 4, вероятно, в связи со стерическими затруднениями, создаваемыми заместителями в положении 1, а также благодаря дезактивации положения 9 за счет электронного влияния гетероцикла.

Полученный 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксид (**40**) легко ацилировался в пиридине при комнатной температуре уксусным или пропионовым ангидридом с образованием соответствующих 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацилоксим)-2-оксидов (**42а,б**) (схема 15).

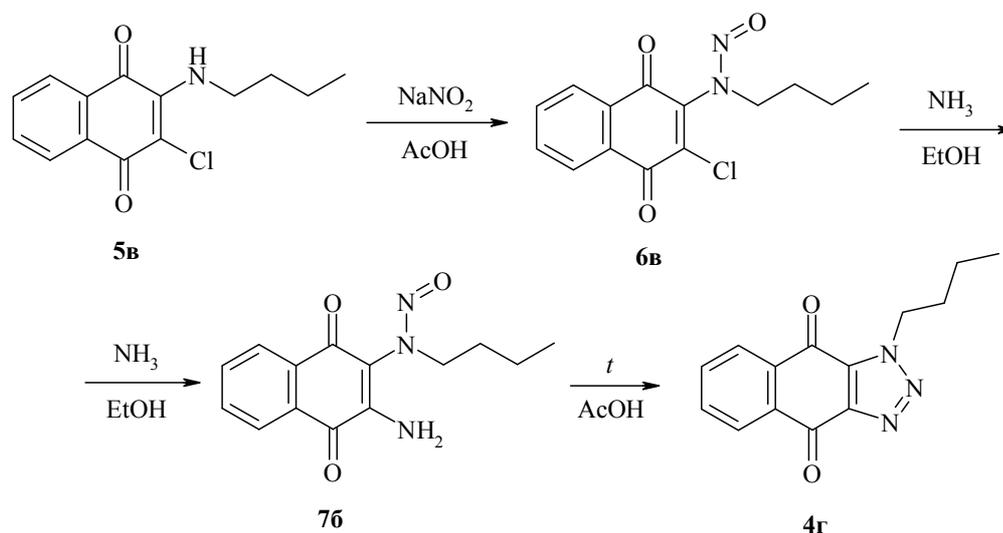
Схема 15



R = Me (a), Et (б)

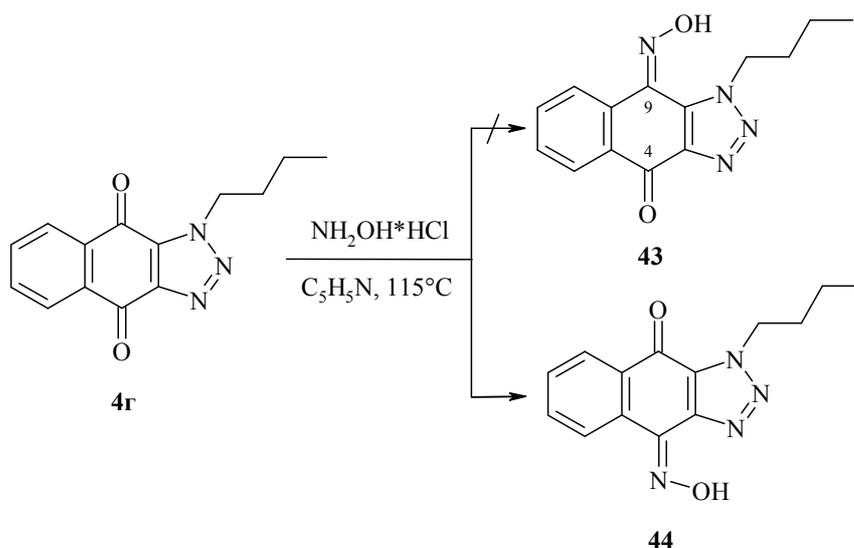
Кроме того, нами установлено, что 1-бутил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**4г**), полученный аналогично методике Фриса [15] (схема 16), также чувствителен к действию гидроксилamina в пиридине.

Схема 16



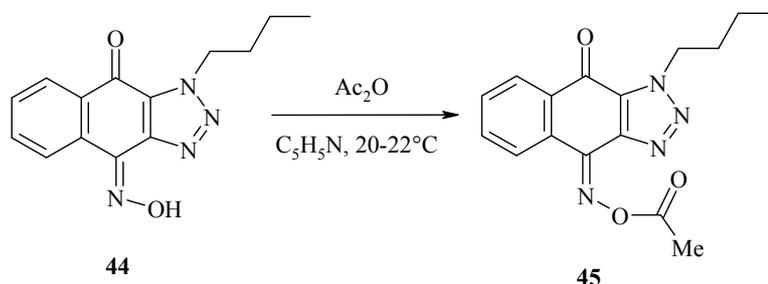
Триазол **4г** подобно триазолоксиду **376** оксимируется избирательно только по одной карбонильной группе. Заметим, что согласно работе [20] оксимирование 1-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**4в**) протекает в положение 9 с образованием монооксида **43** (схема 17), что не соответствует нашим данным. Мы установили, что продуктом монооксимирования триазола **4г** является 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (**44**).

Схема 17



Монооксим **44** легко вступает в реакцию ацилирования по оксимной группе. При обработке оксима **44** уксусным ангидридом в пиридине наблюдается образование 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4-(O-ацетилоксима) (**45**) (схема 18).

Схема 18



Структура всех полученных соединений подтверждена данными физико-химических методов анализа (УФ-, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией, масс-спектрометрией, данными элементного анализа).

### Исследование цитотоксической активности 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксида и его производных

В НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина сотрудниками лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток Глазуновой В.А., Марковой А.А. и Штилем А. А. были исследованы цитотоксические свойства 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-

2-оксида (**376**) и его функционизированных производных: оксима **40** и ацилоксимов **42а,б**. Установлено, что все исследованные производные нафтотриазолоксидов обладают выраженной цитотоксической активностью, в частности, вызывают гибель опухолевых клеток линии НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки человека) в наномолярных и субмикромольных концентрациях (таблица 1).

**Таблица 1.** Цитотоксическая активность 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**376**), 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксима (**40**), 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацилоксим)-2-оксидов (**42а,б**).

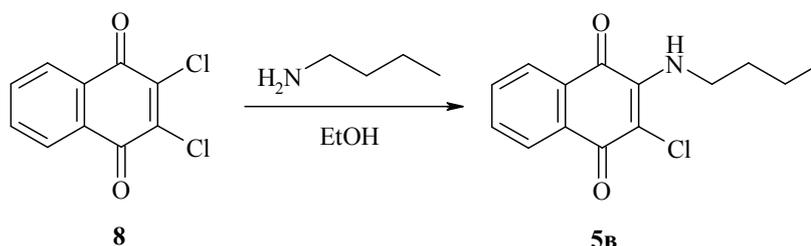
Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ
<b>376</b>	0.6
<b>40</b>	1.2
<b>42а</b>	0.7
<b>42б</b>	0.8

Таким образом, нами получены функционализированные производные 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов путем замены одной из карбонильных групп оксимной группой, а также последующим ацилированием по оксимной группе. Функционализация в этом направлении перспективна в плане получения противоопухолевых агентов с потенциально сниженной кардиотоксичностью. Поэтому разработка подходов к подобным соединениям весьма актуальна.

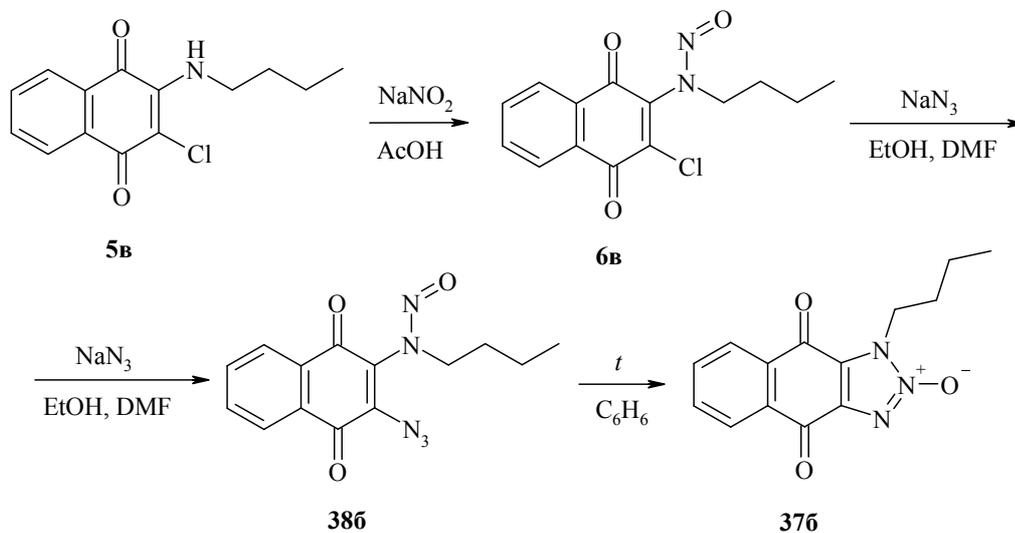
## Глава III. Экспериментальная часть

### 3.1. Синтез и функционализация 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (376)

Синтез 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (5в) проводили на основе 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (8) и *n*-бутиламина аналогично известной методике [50].



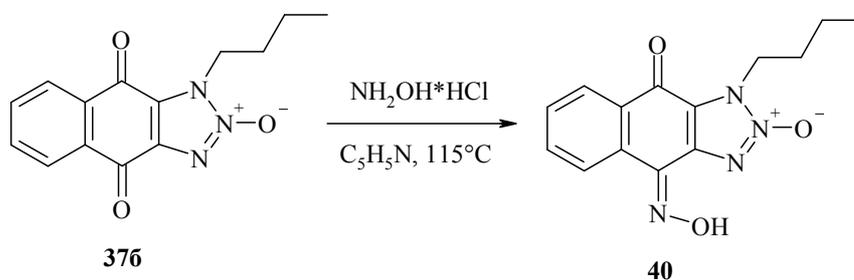
### Синтез 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (376)



К 5.2 г (20 ммоль) 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (5в) в 40 мл уксусной кислоты прибавляли 2.8 г (40 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  небольшими порциями в течение 1 ч. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 20-22 °С, затем разбавили водой со льдом до объема 300 мл. Желтый осадок 2-(*N*-нитрозобутиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинона (6в) отделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали в темноте. Полученный *N*-нитрозамин 6в (5.6 г; 19 ммоль) без дополнительной очистки растворяли в 40 мл смеси ДМФА и

этанола (1:1) и добавляли раствор 2.5 г (38 ммоль) NaN<sub>3</sub> в 15 мл воды. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 20-22 °С, затем разбавили холодной водой до объема 200 мл, выпавший осадок 2-азидо-3-(*N*-нитрозобутиламино)-1,4-нафтохинона (**386**) экстрагировали 100 мл бензола. Бензольный раствор сушили CaCl<sub>2</sub>, доводили до кипения и кипятили 30 мин, затем раствор концентрировали до 25-30 мл. Выпавший при охлаждении желтый осадок 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**376**) отделяли фильтрованием, промывали этанолом, высушивали, кристаллизовали из этанола. Выход 3.5 г (65% в пересчете на амин **5в**), т.пл. 196-198 °С. УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 213 (4.10), 257 (4.27), 286 (4.41), 336 (3.42), 428 (3.09). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 2958 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 2932 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 2911 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 2869 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1682, 1660 (C=O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 0.92 ст (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 1.36 секстет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.5), 1.80 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3), 4.75 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2), 7.93 м (2H, H<sup>6,7</sup>), 8.14 м (2H, H<sup>5,8</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 271 [*M*]<sup>+</sup> (1.7), 254 (23.8), 185 (30.5), 158 (100), 104 (28.8), 102 (57.4), 76 (72.8), 75 (27.8), 57 (28.8), 50 (34.8), 41 (72.5), 39 (35.9), 30 (67.4), 29 (97.8), 27 (61.5). Найдено, %: С, 61.84; Н, 4.73; N, 15.51. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 61.99; Н, 4.83; N, 15.49. *M* 271.28.

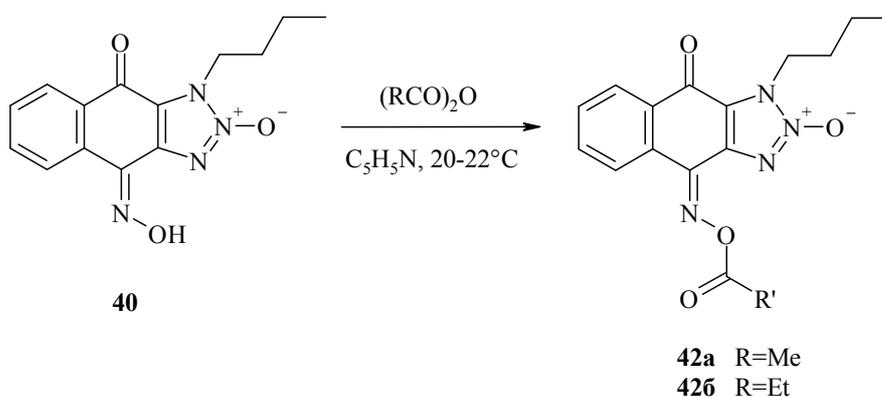
#### Оксимирование 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**376**)



К 2.7 г (10 ммоль) 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**376**) в 20 мл пиридина добавили 2 г (30 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина. Реакционную массу кипятили в течение 30 мин, охлаждали, к загустевшей массе добавляли 20 мл воды. Осадок 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-

нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксима (**40**) фильтровали, промывали водой, водным спиртом. Продукт желтого цвета кристаллизовали из спирта. Выход 2.7 г (96%), т.пл. 190-192 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 226 (4.18), 256 (4.27), 264 (4.24), 288 (4.18), 352 (3.88). ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3400-3100 (ОН), 2958 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2932 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2911 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2971 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1639 (C=O), 1608 (C=N), 1592 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*, Гц): 0.91 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 1.34 секстет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.5), 1.79 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 4.63 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2), 7.69 дт (1H, H<sup>6</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.79 дт (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.16 дд (1H, H<sup>8</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.34 дд (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 13.50 с (1H, NOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 286 [*M*]<sup>+</sup> (16.9), 270 [*M-O*]<sup>+</sup> (8.0), 269 (30.8), 173 (77.8), 146 (50.3), 130 (100), 115 (44.1), 114 (36.2), 102 (69.3), 90 (44.6), 88 (43.1), 76 (33.5), 57 (84.4), 41 (75.7), 39 (39.6), 30 [*NO*]<sup>+</sup> (61.8), 29 (99.3), 27 (47.9). Найдено, %: С, 58.34; Н, 5.00; N, 19.12. С<sub>14</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 58.74; Н, 4.93; N, 19.57. *M* 286.29.

**Ацилирование 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксима (**40**)**



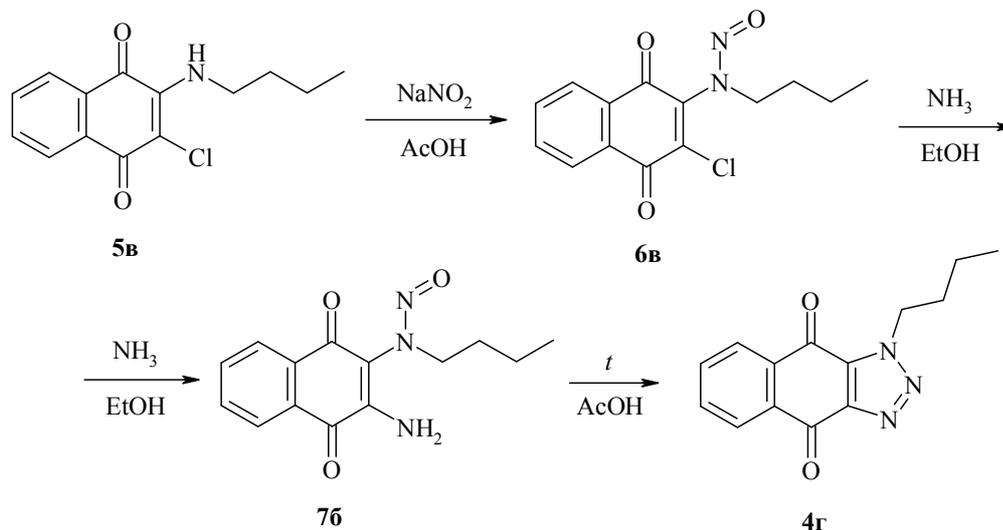
К раствору 0.57 г (2 ммоль) 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксида (**40**) в 5 мл пиридина добавили 4 ммоль ацилирующего реагента – уксусного ангидрида (0.4 мл) / пропионового ангидрида (0.5 мл). Реакционную массу перемешивали при 20-22 °С 20 минут. Исходное вещество переходило в раствор, затем кристаллизовался продукт реакции желтого цвета. Осадок фильтровали, промывали водой, высушивали, кристаллизовали из спирта.

**1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетилоксим)-2-оксид (42а).** Выход: 0.60 г (92%), т.пл. 175-179 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 218 (4.19), 257 (4.31), 291 (4.31), 341 (3.72), 396 (3.46). ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 2961 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2940 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2907 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2873 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1785 ( $\text{OC=O}$ ), 1654 ( $\text{C=O}$ ), 1608 ( $\text{C=N}$ ), 1589 ( $\text{C=C}$ ). Спектр ЯМР<sup>1</sup>Н (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.92 т (3Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4), 1.35 секстет (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.5), 1.79 кв (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4), 2.38 с (3Н,  $\text{COCH}_3$ ), 4.62 т (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2), 7.82 д.т (1Н,  $\text{H}^6$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3), 7.88 д.т (1Н,  $\text{H}^7$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3), 8.19 д.д (1Н,  $\text{H}^8$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3), 8.41 д.д (1Н,  $\text{H}^5$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 328 [ $M$ ]<sup>+</sup> (0.7), 286 (5.4), 130 (10.6), 114 (5.9), 102 (7.9), 76 (5.8), 57 (14.3), 43 [ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ]<sup>+</sup> (100), 41 (22.4), 39 (9.9), 30 (16.0), 29 (38.0), 27 (14.7), 15 (23.7). Найдено, %: С, 58.61; Н, 4.69; N, 16.92.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 58.53; Н, 4.91; N, 17.06.  $M$  328.33.

**1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-пропионилоксим)-2-оксид (42б).** Выход: 0.63 г (92%), т.пл. 148-152 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 219 (4.22), 257 (4.35), 291 (4.32), 343 (3.79), 389 (3.51). ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 2961 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2942 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2873 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1779 ( $\text{OC=O}$ ), 1660 ( $\text{C=O}$ ), 1612 ( $\text{C=N}$ ), 1591 ( $\text{C=C}$ ). Спектр ЯМР<sup>1</sup>Н (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.92 т (3Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4), 1.23 т (3Н,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.5), 1.35 секстет (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.5), 1.79 кв (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4), 2.70 к (2Н,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.5), 4.62 т (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2), 7.81 д.т (1Н,  $\text{H}^6$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3), 7.87 д.т (1Н,  $\text{H}^7$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3), 8.18 д.д (1Н,  $\text{H}^8$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3), 8.40 д.д (1Н,  $\text{H}^5$ ,  $J$  7.7,  $J$  1.3). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 342 [ $M$ ]<sup>+</sup> (19.0), 287 (12.8), 286 (97.0), 230 (90.4), 173 (12.8), 130 (33.3), 114 (14.3), 102 (12.7), 57 [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ ]<sup>+</sup> (100), 41 (16.6), 30 (10.8), 29 (65.9), 27 (20.5). Найдено, %: С, 59.28; Н, 5.14; N, 16.69.  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 59.64; Н, 5.30; N, 16.37.  $M$  342.36.

### 3.2. Синтез и функционализация 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксима (4г)

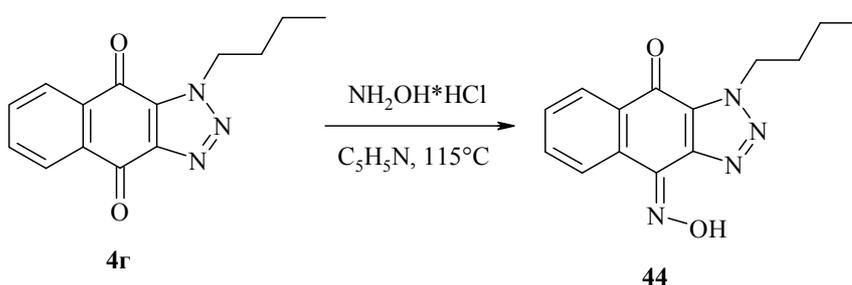
1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол (4г) получали аналогично известной методике [15].



5.6 г (19 ммоль) 2-(*N*-нитрозобутиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинона (6в), полученного на основе 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (5в) как описано выше, без дополнительной очистки растворили в 100 мл этанола, добавили 25 мл 25%-ного раствора аммиака и перемешивали в течение 30 мин при 80 °С. Выпавший после охлаждения реакционной массы оранжевый осадок 2-амино-3-(*N*-нитрозобутиламино)-1,4-нафтохинона (7б) фильтровали, промывали водой, высушивали, затем растворяли в 40 мл уксусной кислоты и кипятили в течение 1 ч. После исчезновения из реакционной массы нитрозамина 7б к раствору добавили 40 мл холодной воды, нагрели до кипения и охладили. Осадок 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (4г) фильтровали, промывали водой, этанолом, высушили, кристаллизовали из водной уксусной кислоты. Бесцветные кристаллы. Выход: 3.0 г (58% в пересчете на амин 5в), т.пл. 88-90 °С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 1.36 секстет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.5), 1.80 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3), 4.75 (т, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 7.92-7.94 м (2H, H<sup>6,7</sup>), 8.12-8.15 (м, 2H, H<sup>5,8</sup>). Масс-

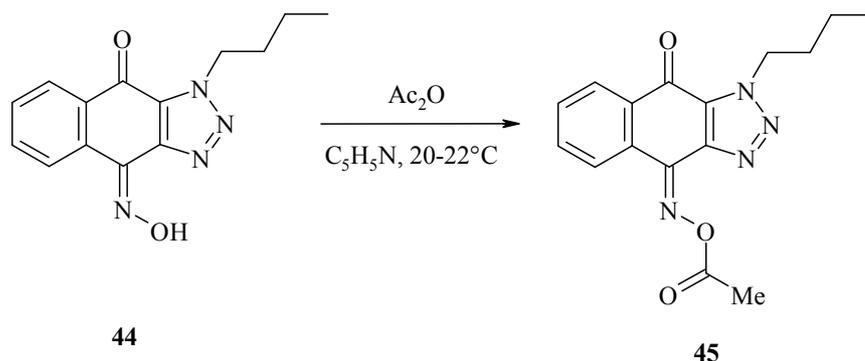
спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 227 [ $M-N_2$ ]<sup>+</sup> (9.75), 213 (12.12), 212 (83.12), 210 (29.38), 198 (37.38), 185 (24.50), 184 (21.12), 172 (23.88), 171 (37.50), 154 (23.75), 115 (26.38), 114 (25.75), 104 (31.12), 76 (55.88), 75 (19.62), 57 (22.00), 41 (100), 39 (47.12), 27 (77.25), 15 (14.50). Найдено, %: С, 65.77; Н, 4.96; N, 16.61.  $C_{14}H_{13}N_3O_2$ . Вычислено, %: С, 65.87; Н, 5.13; N, 16.46.  $M$  255.28.

**Оксимирование 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (4г)**



К 1.3 г (5 ммоль) 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (4г) в 10 мл пиридина добавили 1 г (15 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина. Реакционную массу кипятили в течение 30 мин, охлаждали, к загустевшей массе добавляли 10 мл воды. Осадок 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксима (44) фильтровали, промывали водой, водным спиртом, кристаллизовали из спирта. Бесцветные кристаллы. Выход: 1.12 г (83%), т.пл. 206-210 °С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 1.32 секстет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.5), 1.90 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 4.84 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2), 7.70 д.т (1H, H<sup>6</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.82 д.т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.20 д.д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.38 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 13.29 с (1H, OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 270 [ $M$ ]<sup>+</sup> (100), 186 (26.41), 130 (24.95), 127 (27.66), 115 (40.19), 114 (26.72), 104 (29.85), 103 (50.21), 41 (64.51), 39 (27.66), 29 (99.98), 27 (50.63). Найдено, %: С, 62.03; Н, 5.02; N 20.89.  $C_{14}H_{14}N_4O_2$ . Вычислено, %: С, 62.21; Н, 5.22; N, 20.73.  $M$  270.29.

**Ацилирование 1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (44)**



К раствору 0.54 г (2 ммоль) 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксима (44) в 5 мл пиридина добавили 0.4 мл (4 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную массу перемешивали при 20-22 °С 20 минут. Исходное вещество растворялось, из реакционной массы кристаллизовался продукт реакции 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетилоксим) (45). Осадок фильтровали, промывали водой, высушивали, кристаллизовали из спирта. Бесцветные кристаллы. Выход: 0.44 г (71%), т.пл. 120-125 °С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 1.33 секстет (2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 1.91 кв (2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.4), 2.41 с (3Н, COCH<sub>3</sub>), 4.83 т (2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2), 7.82 д.т (1Н, Н<sup>6</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.89 д.т (1Н, Н<sup>7</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.22 д.д (1Н, Н<sup>8</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.44 д.д (1Н, Н<sup>5</sup>, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 312 [*M*]<sup>+</sup> (0.10), 271 (16.52), 270 [*M*-CH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup> (100), 214 (10.11), 127 (16.02), 115 (10.71), 103 (10.71), 43 (65.87), 41 (19.72), 29 (34.73), 27 (10.41), 15 (15.32). Найдено, %: С, 61.44; Н, 5.03; N 18.20. С<sub>16</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 61.53; Н, 5.16; N, 17.94. *M* 312.33.

**Глава IV. Методическая часть**  
**Разработка элективного курса**  
**«Биологически активные вещества»**  
**для учащихся 11 класса**

## Краткие сведения об элективных курсах

Элективные курсы – новый элемент учебного плана, дополняющие содержание профиля, что позволяет удовлетворять разнообразные познавательные интересы школьников. Элективные курсы могут касаться любой тематики, как лежащей в пределах общеобразовательной программы, так и вне ее.

Элективные курсы - это новейший механизм актуализации и индивидуализации процесса обучения. С хорошо разработанной системой элективных курсов каждый ученик может получить образование с определенным желаемым уклоном в ту или иную область знаний.

*Основные цели элективных курсов по химико-биологическому профилю:*

1. Вооружение учащихся знаниями о веществах, которые нас окружают в повседневной жизни.

2. Раскрытие роли химии в познании природы и обеспечении жизни общества, демонстрация значения химического образования для правильной ориентации в жизни в условиях ухудшения экологической обстановки.

3. Развитие внутренней мотивации учения, повышения интереса к познанию химии.

4. Развитие личности учащихся средствами данного курса.

5. Обеспечение химико-биологического образования, развития экологической культуры учащихся

*Задачи курса:*

1. Сформировать у учащихся сознание необходимости:

А) заботиться о своём здоровье; Б) изучать вещества, окружающие нас в повседневной жизни, для того, чтобы их правильно применять.

2. Научить учащихся правильно оценивать экологическую обстановку, сформировать активную жизненную позицию по вопросам защиты окружающей среды.

3. Развить у учащихся специальные умения и навыки обращения с веществами, научить выполнять несложные исследования, соблюдая правила техники безопасности.

4. Расширить кругозор учащихся.

5. Развить у учащихся обще-учебные умения и навыки: работать с научно-популярной и справочной литературой, сравнивать, выделять главное, обобщать, систематизировать материал, делать выводы.

6. Развить у учащихся самостоятельность и творчество при решении практических задач.

7. Использовать и развить межпредметные связи химии с биологией, физикой, географией, математикой.

Элективный курс расширяет и углубляет базовый компонент, обеспечивает необходимой информацией интеграцию химического, биологического, географического характера.

Курс позволит полнее учесть интересы и профессиональные намерения старшеклассников, следовательно, сделать обучение более интересным, соответственно получить более высокие результаты.

Элективный курс предусматривает оптимальное использование современных технологий, в частности лично-ориентированных и развивающих, различные организационные формы обучения: лекции, семинары, практические и лабораторные работы, познавательные игры.

Содержательно и факультативные занятия, и элективные курсы могут далеко выходить за рамки школьных учебных предметов и не должны их дублировать. Сходство состоит в том, что и факультативы, и элективы выбираются самими учащимися на основе их интересов и предпочтений.

### **Отличие элективных курсов от факультативных**

**1. Факультативные курсы** – это необязательные учебные занятия для всех учащихся, а элективные курсы – обязательный компонент для всех учеников 9-11 классов общеобразовательных школ, их выбирает каждый ученик.

2. У факультативных и элективных курсов разная продолжительность. Факультативные курсы представлены программами, рассчитанными на весь учебный год (минимум – 34 часа). Элективный курс редко длится целый год, что особенно характерно для курсов предпрофильной подготовки. Здесь рекомендуется применять программы в широком диапазоне продолжительности (от 6-8 до 34 часов), рассчитанные на один-два месяца, одну четверть или одно полугодие. Таким образом, элективные курсы в отличие от факультативов могут быть краткосрочными.

3. Факультативные курсы, как правило, вынесены за основную сетку занятий и проводятся 7-8-ми уроками или даже в свободный от занятий день, например, в субботу при пятидневной рабочей неделе. Элективные же курсы в рамках школьного (реже регионального) компонента базисных планов входят в сетку часов и проводятся наравне с другими уроками.

*Элективные курсы* – сфера бурного развития нового вариативного содержания школьного предметного (в том числе химического) образования. Именно здесь у каждого ученика появляется шанс изменить стереотипы самооценки в собственном сознании и в мнении учителя относительно своей личности, своих способностей и интересов, а у каждого учителя возникает возможность заниматься рассмотрением наиболее ярких и значимых вопросов учебного предмета с теми учениками, которые в этом заинтересованы. Целью элективных курсов является углубление знаний, развитие интересов, способностей и склонностей учащихся, а также их профессиональное самоопределение. Задачи элективного курса:

1. Способствовать профессиональной ориентации ученика;
2. Создать положительную мотивацию обучения на данном профиле;
3. Способствовать удовлетворению познавательных потребностей учащихся;
4. Повысить информационную и коммуникативную компетентность учащихся;
5. Активизировать познавательную деятельность школьников.

## **Элективный курс «Биологически активные вещества»**

### **Пояснительная записка**

В школьном учебнике 10 класс О.С. Габриелян «Органическая химия» и 11 класс О.С. Габриелян «Химия». Профильный уровень, имеется блок, посвящённый изучению биологически активных веществ. Однако этот материал является дополнительным основной программе курса за 10 и 11 класс. В настоящее время содержание школьного образования обогащается новыми необходимыми в современных условиях предметами (компьютерные технологии, несколько иностранных языков и др.), при этом сокращается вариативный компонент изучения предметов естественнонаучного цикла (физика, химия, биология). Это ущемляет интересы учащихся, имеющих способности в области естественных дисциплин. Восполнить этот пробел может организация интегрированного курса «Биологически активные вещества» для учащихся 11-го класса, проявляющих интерес к химии и биологии.

В программу такого курса также могут быть включены темы, содержащие экспериментальные данные, полученные Н.В. Киселевой, по синтезу биологически активных соединений на основе конденсированных нафтотриазолоксидов.

Для обобщения имеющейся у учащихся информации по данному вопросу и для систематизации определённого багажа фактических знаний мы рекомендуем включить в образовательную программу элективный курс «Биологически активные вещества», который поможет учащимся при подготовке к поступлению в медицинские и биолого-химические учебные заведения.

Программа курса рассчитана на 18 часов: одно занятие в неделю в течение первого полугодия. Программа элективного курса предназначена для учащихся 11-х классов с ориентацией на химико-биологический профиль.

Содержание учебного материала программы соответствует целям и задачам профильного обучения и обладает новизной для учащихся.

Цель: Углубление и расширение знаний по разным классам биологически активных веществ, развитие умений и навыков по исследованию данного материала на практике и формирования предметных компетенций для профильного ориентирования и расширения кругозора учащихся.

Основные задачи курса:

-систематизировать и расширить знания обучающихся о витаминах, ферментах, гормонах и лекарственных веществах;

-сформировать представления о специфических свойствах биологически активных веществ и их роли в жизни человека;

-продолжить формирование у школьников умения анализировать ситуацию и делать выводы;

-продолжить формирование умения решать учебные задачи, выполнять опыты в соответствии с требованиями техники безопасности и охраны труда;

-продолжить формирование навыков исследовательской деятельности;

-развивать учебно-коммуникативные умения.

Предполагаемый результат. В конце изучения данного курса учащиеся должны:

**знать:** 1) Понятия: витамины, ферменты, гормоны, лекарственные вещества; 2) классификацию биологически активных веществ (витамины, ферменты, гормоны и др.).

**уметь:** 1) применять полученные знания на практике;

2) работать в группе;

3) определять цель, выделять объект исследования, способы регистрации полученной информации, и её обработку;

4) уметь представлять результаты своей работы в виде реферата или устного выступления с презентацией;

5) владеть навыками химического эксперимента по проведению качественных реакций на ионы, содержащиеся в составе витаминов, гормонов, ферментов, лекарствах.

**Таблица 2. Учебно-тематический план элективного курса  
«Биологически активные вещества»**

№ п/п	Тема	Кол-во часов	Форма проведения	Образовательный продукт
<b>1</b>	<b>Вводная лекция</b>	<b>1</b>		
1.1	Классификация биологически активных веществ	1	Лекция с представлением презентации	Опорный конспект
<b>2</b>	<b>Биологические молекулы. Нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы</b>	<b>5</b>		
2.1	Строение и функции клетки. Ядро. Генетический материал. ДНК	1	Конференция с представлением результатов групповой работы	Доклады с презентацией
2.2	Деление клетки. Митоз, мейоз. Нарушения процесса деления клетки. Онкологические заболевания	1	Лекция с учебными видеофильмами	Опорный конспект
2.3	Обмен углеводов	1	Лекция элементами беседы	Опорный конспект, ответы на проблемные вопросы
2.4	Липиды	1	Практическое занятие – с решением ситуационных задач	Решение ситуационных задач, выполнение лабораторных опытов

2.5	Белки	1	Лабораторная работа	Отчёт
<b>3</b>	<b>Ферменты</b>	<b>2</b>		
3.1	Ферменты – биологические катализаторы	1	Лекция с элементами беседы	Опорный конспект, рефераты
3.2	Лабораторная работа на тему «Ферменты»	1	Работа в лаборатории по инструктивным картам	Отчёт
<b>4</b>	<b>Гормоны</b>	<b>3</b>		
4.1	Гормоны – регуляторы биологических процессов в организме	1	Лекция	Опорный конспект
4.2	Формула любви	2	Урок - ролевая игра	Выступление учащихся
<b>5.</b>	<b>Витамины</b>	<b>3</b>		
5.1	Витамины - необходимые элементы питания	2	Семинар	Устные доклады и обсуждения в группах
5.2	Качественные реакции на витамины	1	Работа в лаборатории по инструктивным картам	Отчёт по работе
<b>6</b>	<b>Лекарственные препараты</b>	<b>3</b>		
6.1	Классификации лекарственных препаратов по фармакологическому действию	1	Лекция	Опорный конспект, работа с раздаточным материалом
6.2	Химия на службе здоровья человека: Лекарственные вещества	2	Семинар	Решение кейсов, устные доклады, обсуждение в группах
<b>7</b>	<b>Итоговое занятие</b>	<b>1</b>	<b>Тестирование</b>	<b>Написание теста</b>
	Итого	18		

## **Программа элективного курса «Биологически активные вещества»**

### ***Введение (1ч).***

#### **Тема: Классификация биологически активных веществ**

Понятие «биологически активные вещества». Классификация биологически активных веществ: нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы, витамины, гормоны, ферменты, лекарства. Роль биологически активных веществ в жизни человека.

### ***Биологические молекулы. Нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы (5ч.)***

#### **Тема: Строение и функции клетки. Ядро. Генетический материал. ДНК.**

За неделю до конференции учащимся сообщается его тема и число групп (учащиеся делятся на группы по три - пять человек). Группы формируются равнозначные – и по количеству учащихся, и по способностям. Учитель может назначить руководителей групп.

Темы докладов конференции:

- строение и функции клеток (эукариотическая клетка, цитоплазма, эндоплазматическая сеть, митохондрии, пластиды);
- строение ядра клетки (ядерный сок, хроматин, ядрышко, хромосомы);
- строение и функции ДНК (некроз и апоптоз клетки, их сходство и различие). [1]

#### **Тема: Деление клетки. Митоз, мейоз. Нарушения процесса деления клетки. Онкологические заболевания.**

Жизненный цикл клетки (учитель показывает учебный видеофильм «Жизненный цикл клетки» при этом его комментирует), митотический цикл, переход в дифференцированное состояния, изменение количества ДНК в различные периоды митотического цикла, редупликация ДНК, мейоз, строение митоза и мейоза (раздаточный материал - таблица), биологическое

значение митоза и мейоза. Нарушение процесса деления клеток (видео фильм). Виды онкологических заболеваний.[1]

### **Тема: Обмен углеводов.**

Классификация углеводов (моносахариды, олигосахариды, полисахариды). Биологические функции углеводов (энергетическая, резервная, структурная, защитная, антикоагулянтная, регуляторная). Превращение углеводов в пищеварительном тракте. [7]

Проблемные вопросы для обсуждения:

1. Почему человек в отличие от крупного рогатого скота не может переваривать целлюлозу?
2. Польза и вред сахара?
3. Полезно ли употреблять фрукты с кожурой?

### **Тема: Липиды.**

Прежде чем приступить к выполнению лабораторной работы учащимся необходимо более подробно изучить правило работы в лаборатории. (Приложение 12). Для этого каждый ученик получает методичку с подробным описанием и пошаговой инструкцией выполнения опыта. [8] (Приложение 14). Учащиеся делятся на группы (по 3 – 5 человек). Каждой группе необходимо, поработав с текстом, решить ситуационную задачу (Приложение 15) и обосновать свой ответ.[6]

### **Тема: Белки.**

Понятие белки, первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка, функции белка, свойства белка.[3]

Лабораторная работа. «*Цветные реакции на белки*» (Приложение 13)

*Ферменты (2ч)*

### **Тема: Ферменты – биологические катализаторы.**

Строение ферментов, их специфичность и классификация. Характеристика ферментов, которые ускоряют реакции, необходимые для функционирования живых организмов. Условия действия, получение и

применение ферментов. Болезни, связанные с нарушением выработки ферментов. Наследственные и приобретенные ферментопатии.

Лабораторная работа на тему «Исследования действия липазы».  
(Приложение 16)

### ***Гормоны (3 ч.)***

#### **Тема: Гормоны.**

Общее понятие о гормонах. Номенклатура (химическая и тривиальная), классификация гормонов (основанная на происхождении, физиологическая, химическая). Пептидные, стероидные и прочие гормоны, их характеристика и свойства. Применение гормонов.

**Урок – ролевая игра «Формула любви».** Действующие лица: ведущий, психолог, литератор, химик, философ. Учащиеся повторяют материал из курса органической химии о строении и свойствах аминов, полипептидов, а из курса биологии – об обмене веществ.

### ***Витамины(3ч).***

Тема: Витамины – необходимые элементы питания.

Понятие витамины, история открытия, классификация витаминов, химическая формула, механизм действия витаминов, основные пищевые источники.

Сообщения учащихся – характеристика витаминов. Причины развития патологических состояний: внешние и внутренние.

План сообщения:

1. История открытия.
2. Название, класс, химическая формула витамина.
3. Основные пищевые источники, суточная потребность, сохранность витамина в пище.
4. Механизм действия витамина, связанный с особенностями его химического состава.
5. Явления недостаточности или избытка витамина, симптомы

заболевания. [3]

**Тема: Качественные реакции на витамины.**

Для закрепления теоретических знаний предлагаю учащимся провести качественные реакции на витамины.

Качественные реакции на витамины: В1 (тиамин), В2 (рибофлавин), В6, РР (никотиновая кислота), А, D, С (аскорбиновая кислота), Е. Количественное определения витамина С.[5]

***Лекарственные препараты (3)***

**Тема: Классификации лекарственных препаратов по фармакологическому действию.**

Химическая и фармакологическая классификация лекарственных веществ. Неорганические (по группам элементов Периодической системы и основным классам неорганических соединений) и органические (производные алифатического, алициклического, ароматического и гетероциклического рядов) вещества. Недостаток химической классификации: в некоторых случаях близкие по химическому строению вещества обладают различным физиологическим действием.[4]

**Тема: Химия на службу здоровья человека: Лекарственные вещества**

Обсуждения в группах материалов по теме, после заслушивания докладов.

Темы докладов: «История наркотиков», «Наркомания, её виды», «Результаты злоупотребления наркотиками», «Наркотики и СПИД», «Что такое ВИЧ?», «Как лечить СПИД?»

Учащиеся делятся на 3 группы, им выдаются статьи, с которыми они работают 20 мин и отвечают на поставленные вопросы. (Приложение 17-18)

Решение кейсов, обсуждения результатов. [5]

***Итоговое занятие.(1ч)***

Решение итогового теста (Приложение 19).

## Методические рекомендации к проведению занятий

### ЗАНЯТИЕ № 2.1

**Тема:** Строение и функции клетки. Ядро. Генетический материал. ДНК.

**Цель:** Углубление знаний учащихся о строении и функции клетки.

**Задачи:**

*Обучающие* – углубить знание учащихся о липидах;

*Развивающие* – продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирования самостоятельности мышления, умение логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

*Воспитательные* - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии.

**Тип урока:** Конференция

**Методы:** Словесный (рассказ, объяснение, беседа), наглядный (демонстрация презентации)

**Ход занятия:**

За неделю до конференции учащимся сообщается его тема и число групп (учащиеся делятся на группы по три - пять человек). Группы формируются равнозначные – и по количеству учащихся, и по способностям. Учитель может назначить руководителей групп.

Темы докладов конференции:

- строение и функции клеток (эукариотическая клетка, цитоплазма, эндоплазматическая сеть, митохондрии, пластиды);

- строение ядра клетки (ядерный сок, хроматин, ядрышко, хромосомы);

- строение и функции ДНК (некроз и апоптоз клетки, их сходство и различие).

## **ЗАНЯТИЕ № 2.4**

**Тема:** Липиды

**Цель:** Углубление знаний учащихся о липидах

**Задачи:**

*Обучающие* – углубить знание учащихся о липидах;

*Развивающие* – продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирования самостоятельности мышления, умение логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

*Воспитательные* - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии.

**Тип урока:** практическое занятие

**Методы:** практический (решение ситуационных задач, выполнение лабораторной работы), наглядный (инструктивные карточки)

**Ход занятия:**

- Организационный этап
- Выполнение лабораторных опытов (Приложение 12, 14)
- Работа с текстом (Приложение 15)

**Липиды, их структура и функции**

*Липиды* – небольшие молекулы, их молекулярная масса составляет несколько сотен дальтон. Обычно в молекулах липидов имеются и гидрофильные, и гидрофобные группы, но в целом липиды имеют гидрофобные свойства. Липиды плохо растворимы в воде, зато хорошо растворяются в органических растворителях (спирте, ацетоне, хлороформе). Исторически липиды были выделены в отдельный класс веществ именно по этому признаку – как соединения, растворимые не в воде, а в менее полярных органических растворителях. К липидам относятся такие соединения, как фосфолипиды, нейтральные жиры, стероиды и воска. В живых организмах липиды выполняют несколько важных функций.

### **Структурная функция**

Все клетки отграничены от окружающей среды наружной мембраной, которая примерно наполовину (по массе) состоит из липидов и наполовину – из белков. Способность липидов выполнять структурную функцию не ограничивается клеточным уровнем: медоносная пчела лепит свои соты из воска, из воскоподобных веществ состоит и кутикула наземных растений – тонкий слой на поверхности листьев и стеблей, уменьшающий испарение.

### **Энергетическая функция**

Клетка может окислять липиды и использовать выделяющуюся энергию для своих нужд. При окислении нейтральных до углекислого газа и воды жиров выделяется много энергии – около 9,3 килокалорий на грамм. Жиры часто служат запасными питательными веществами. У высших позвоночных животных для этой цели используется особая ткань – жировая клетчатка. У растений запасы жиров нередко встречаются в семенах.

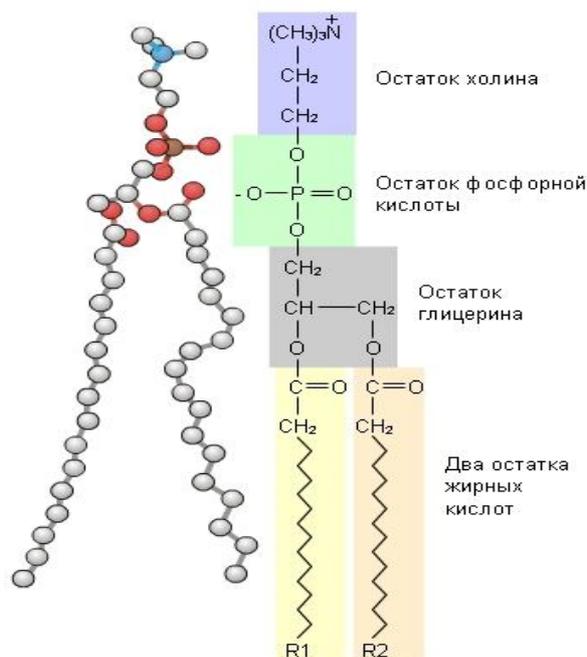
### **Регуляторная функция**

Важнейшими регуляторами физиологических процессов в организме являются гормоны. Среди них встречаются соединения различной структуры. Особую группу составляют т. н. стероидные гормоны, которые относятся к классу липидов. Производными жирных кислот являются важные регуляторы клеточных функций простагландины (их иногда называют тканевыми гормонами).

Липиды могут выполнять и ряд других функций. Так, накопление липидов организмами планктона и nekтона уменьшает их удельный вес и облегчает плавание в толще воды (такой механизм используют также акулы). Подкожная жировая клетчатка может служить механической защитой для внутренних органов, а у теплокровных животных она является теплоизолятором.

В молекулах фосфолипидов присутствуют различные по химическим свойствам составные части: «головка» и два «хвоста». В состав головки

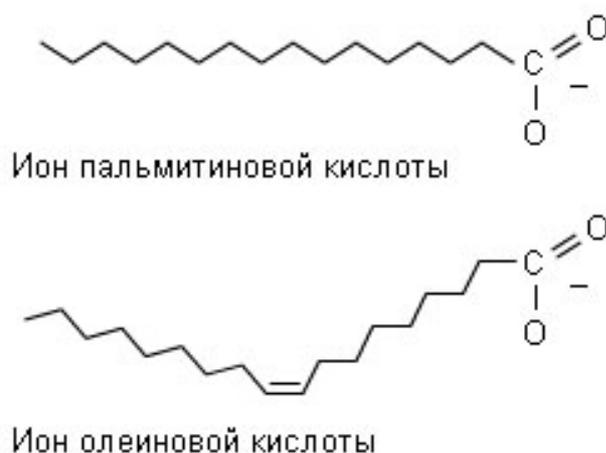
входят остатки глицерина, фосфорной кислоты и спирта. «Головка» гидрофильна и электрически заряжена, вода охотно с ней взаимодействует. «Хвосты» представляют собой остатки жирных кислот, содержащие множество  $\text{CH}_2$ -групп. Поляризация связи  $\text{C}-\text{H}$  очень слабая, так что «хвосты» вполне гидрофобны, и они «стремятся» избежать взаимодействия с водой.



**Рис. 1.** Фосфолипид фосфатидилхолин.

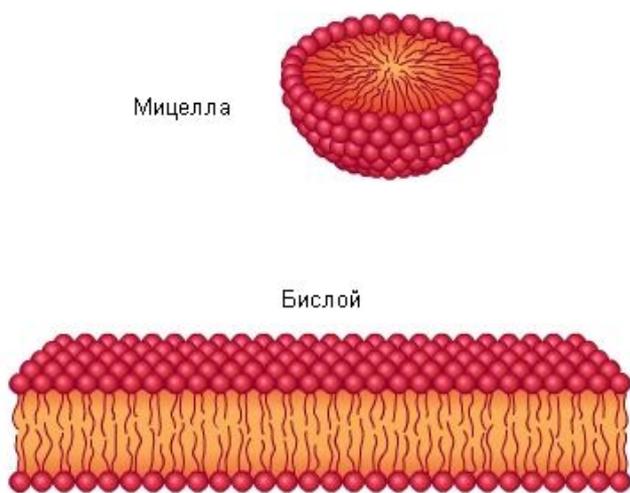
В состав фосфолипидов входят как насыщенные жирные кислоты, не содержащие двойных связей, так и ненасыщенные. Очень распространенными жирными кислотами являются пальмитиновая  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ , стеариновая  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ , олеиновая  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ , пальмитоолеиновая  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ . В состав одной молекулы фосфолипида обычно входят остатки разных жирных кислот, причем ненасыщенная жирная кислота обычно располагается ближе к фосфату. Природные липиды содержат в основном цис-изомеры ненасыщенных жирных кислот. Транс-изомеры образуются при искусственной переработке растительных жиров – например, при получении маргарина. В последнее время выяснилось, что потребление транс-изомеров жирных кислот вредно для здоровья: оно

увеличивает риск возникновения атеросклероза и онкологических заболеваний.



**Рис. 2.** Ионы пальмитиновой и олеиновой кислот.

Если молекулы фосфолипидов поместить на поверхность водного слоя, то, очевидно, что гидрофильные «головки» будут обращены в воду, а гидрофобные «хвосты» будут выталкиваться из воды. Образуется монослой – поверхностная пленка толщиной в одну молекулу. Если же «затолкать» молекулы фосфолипидов в воду целиком, то тогда «головки» будут обращены к воде (наружу), а «хвосты» – от воды (внутри). Такие небольшие скопления молекул называются мицеллами.



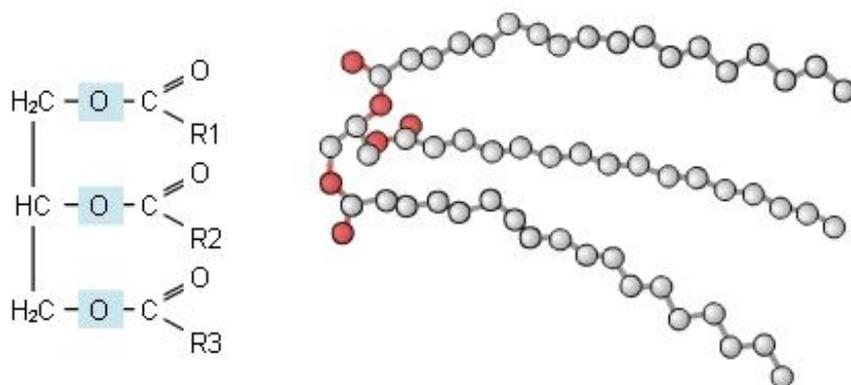
**Рис. 3.** Структуры, образуемые фосфолипидами в воде.

К образованию мицелл более склонны не фосфолипиды, а жирные кислоты, имеющие только один гидрофобный «хвост» – мицеллы получаются, например, при растворении мыла в воде

Фосфолипиды чаще образуют другую структуру – липидный бислой. В составе бислоя молекулы фосфолипидов располагаются в два ряда: «головки» будут обращены к воде, а «хвосты» упрятаны внутрь. Липидный бислой составляет основу всех клеточных мембран – мембрана представляет собой «липидное озеро», в котором плавают белки.

Липидный бислой непроницаем для заряженных ионов – они не могут проникнуть через его гидрофобную центральную зону. Для того чтобы транспортировать ионы через мембрану, в клетке имеются специальные белки-переносчики. Через бислой не могут пройти крупные молекулы – белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты. Липидный бислой проницаем для небольших гидрофобных молекул, а также для совсем мелких полярных, но не заряженных – таких как  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$ , а также  $\text{O}_2$ .

Нейтральные жиры представляют собой эфиры глицерина и остатков трех жирных кислот. Они более гидрофобны, чем фосфолипиды, и располагаются внутри клетки в виде нерастворимых жировых включений.



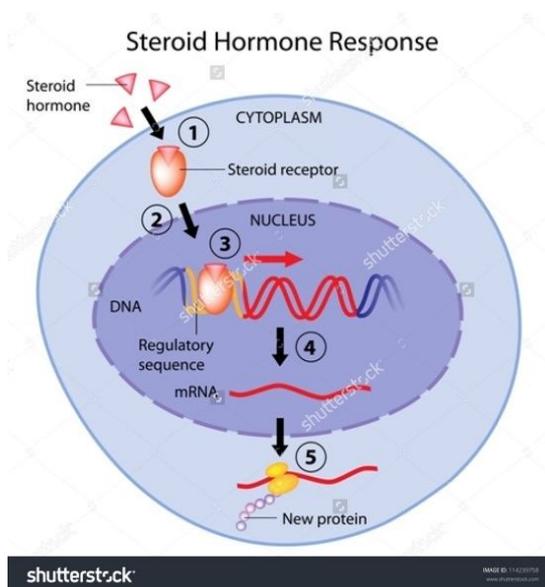
**Рис. 4.** Модель молекулы тристеарата.

В печени из холестерина синтезируются желчные кислоты, которые затем поступают в желчь. Эти соединения содержат как гидрофильные, так и гидрофобные группы. В водной среде они легко образуют мицеллы. В просвете кишечника в эти мицеллы включаются молекулы жиров из

съеденной пищи – сами по себе нейтральные жиры почти нерастворимы, а в составе мицелл образуют эмульсию и становятся доступными для действия пищеварительных ферментов.

Сам холестерин – не гормон, а необходимый компонент клеточных мембран у высших организмов; у бактерий он встречается редко.

Интересен механизм действия стероидных гормонов на клетки-мишени. Стероиды – это небольшие гидрофобные молекулы, они легко проникают через наружную мембрану клетки. Белки-рецепторы, связывающие эти гормоны, расположены в цитоплазме. После связывания со стероидом белок-рецептор активируется и идет из цитоплазмы в ядро. В ядре гормон-рецепторный комплекс связывается с ДНК и регулирует активность некоторых генов (ДНК и гены рассматриваются на уроке 8). Каждый класс стероидных гормонов имеет свои собственные рецепторы и регулирует только определенные гены.



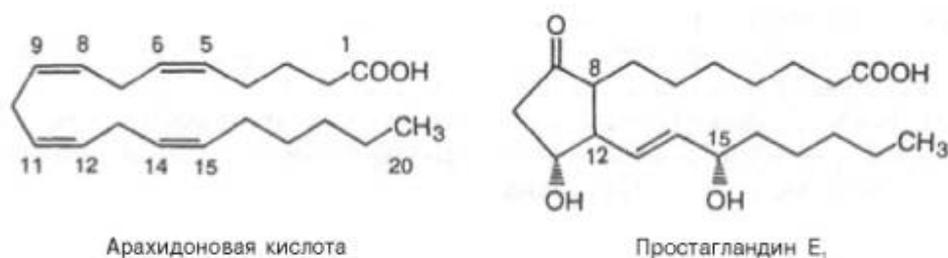
**Рис. 5.** Механизм действия стероидных гормонов.

Так, глюкокортикоиды – гормоны стресса – активируют различные гены, отвечающие за обеспечения организма энергией, и угнетают гены, отвечающие за накопление запасных питательных веществ. Ведь стрессовая реакция служит для мобилизации организма на борьбу или бегство, а тут уж не до запасаения. Минералокортикоиды активируют гены фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$

АТФазы, который возвращает в кровь из первичной мочи натрий, а вместе с ним и воду.

Еще одна группа важнейших регуляторов жизнедеятельности организма – это простагландины. Они образуются из арахидоновой кислоты – одной из полиненасыщенных жирных кислот. Сперва простагландины были обнаружены в предстательной железе – простате – с чем и связано их название, однако вскоре они были найдены в самых разных клетках, тканях и органах.

Простагландины иногда называют тканевыми гормонами. Дело в том, что в организме у них довольно короткое время жизни, поэтому они действуют локально, в том же органе, в котором и вырабатываются.



**Рис. 6.** Слева – арахидоновая кислота, справа – простагландин E2

Существует много разных классов простагландинов, они обладают различным, иногда прямо противоположным физиологическим действием. Так, простагландин E2 расширяет стенки кровеносных сосудов, увеличивает их проницаемость, это вещество вырабатывается при воспалении и вызывает многие его симптомы. Простагландин F2 действует на сосуды противоположным образом – сужает и уменьшает проницаемость – он обладает противовоспалительным действием. Однако при беременности эти соединения действуют одинаково, усиливая сокращения гладкой мускулатуры матки.

Простагландин I2 (простациклин) препятствует агрегации тромбоцитов и тормозит свертывание крови, тогда как тромбосан A2 (очень похожее на простагландины вещество, тоже синтезируемое из арахидоновой кислоты) активирует эти два процесса.

Еще один класс производных арахидоновой кислоты – лейкотриены – играют ключевую роль в развитии такой тяжелой болезни как бронхиальная астма. Они вызывают сокращение гладких мышц дыхательных путей, что приводит к спазму бронхов и неукротимому кашлю, без специальной медицинской помощи больной может задохнуться и умереть.

Широко распространенное лекарство аспирин угнетает синтез простагландинов. Оно обладает противовоспалительным и жаропонижающим действием.

В организме человека всасывание липидов происходит в тонком кишечнике. Жирные кислоты и глицерин поступают из просвета кишки в клетки эпителия кишечника. Там из них синтезируются нейтральные жиры, которые в комплексе со специальными белками и холестерином образуют особые частицы диаметром 0,1–1 мкм – хиломикроны. Хиломикроны поступают из клеток кишечника в лимфатическую систему, затем в кровоток и разносятся по всему организму.

Кроме хиломикронов, перенос жиров от одной ткани к другой осуществляют т. н. липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Они образуются в печени – там синтезируется и белковая, и жировая часть этих комплексов, а к другим тканям переносятся с кровотоком. ЛПОНП также содержат холестерин. После усвоения жиров различными тканями организма липопротеиновые частицы, содержащие холестерин, становятся т. н. липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). На поверхности почти всех клеток человеческого организма есть специальные белки–рецепторы ЛПНП. Когда ЛПНП связываются с этими рецепторами, клетка поглощает их, внутри клетки холестерин освобождается и используется для клеточных нужд.

**Липиды. Всасывание.** В кишечнике после переваривания жиров остаются главным образом свободные жирные кислоты с небольшой примесью холестерина и лецитина и следами жирорастворимых витаминов.

Все эти вещества очень тонко диспергированы благодаря эмульгирующему и солюбилизирующему действию солей желчных кислот. Солюбилизирующее действие обычно связывают с образованием нестойких химических соединений между жирными кислотами и солями желчных кислот. Эти комплексы проникают в клетки эпителия тонкого кишечника и здесь распадаются на жирные кислоты и соли желчных кислот. Последние переносятся в печень и вновь секретируются с желчью, а жирные кислоты вступают в соединение с глицерином или холестерином. Образовавшиеся реконструированные жиры поступают в лимфатические сосуды брыжейки в форме млечного сока, т.н. «хилуса». Из сосудов брыжейки хилус по лимфатической системе через грудной проток поступает в кровеносную систему.

После переваривания пищи содержание липидов в крови возрастает приблизительно от 500 мг (уровень при голодании) до 1000 мг на 100 мл плазмы. Присутствующие в крови липиды представляют собой смесь жирных кислот, нейтральных жиров, фосфолипидов (лецитина и кефалина), холестерина и эфиров холестерина.

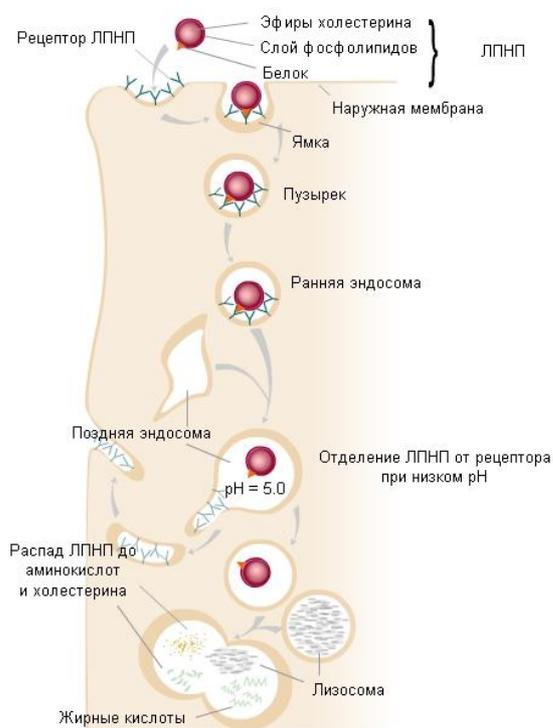
*Распределение.* Кровь доставляет липиды в разные ткани тела и прежде всего в печень. Печень обладает способностью модифицировать поступающие в нее жирные кислоты. Это особенно выражено у видов, запасующих жиры с высоким содержанием насыщенных или, наоборот, ненасыщенных жирных кислот: в печени этих животных соотношение насыщенных и ненасыщенных кислот изменяется таким образом, что отлагающийся жир по своему составу соответствует жиру, свойственному данному организму.

Жиры в печени либо используются для получения энергии, либо переходят в кровь и доставляются ею в разные ткани. Здесь они могут включаться в структурные элементы тканей, но большая их часть отлагается в жировых депо, где они хранятся до тех пор, пока не возникнет потребность

в энергии; тогда они снова переносятся в печень и подвергаются здесь окислению.

Метаболизм липидов, как и углеводов, регулируется гомеостатически. Механизмы гомеостаза, воздействующие на липидный и углеводный обмен, видимо, тесно связаны, поскольку при замедлении метаболизма углеводов усиливается метаболизм липидов, и наоборот.

*Превращения и использование.* Четырехуглеродные кислоты – ацетоуксусная (продукт конденсации двух ацетатных единиц) и *b*-гидроксимасляная – и трехуглеродное соединение ацетон, образующийся при отщеплении одного атома углерода от ацетоуксусной кислоты, известны под общим названием кетоновых (ацетоновых) тел. В норме кетоновые тела присутствуют в крови в небольших количествах. Избыточное их образование при тяжелом диабете ведет к повышению их содержания в крови (кетонемия) и в моче (кетонурия) – это состояние обозначают термином «кетоз».



**Рис. 7.** Усвоение холестерина клеткой через ЛПНП.

При развитии опасного заболевания, атеросклероза, холестерин начинает откладываться на стенках кровеносных сосудов, образуя т. н. склеротические бляшки. Это может привести к закупорке и повреждению сосудов. Больным атеросклерозом часто назначают диету с пониженным содержанием холестерина, однако этот липид в значительных количествах вырабатывается в самом организме, так что такая диета не может предотвратить развитие заболевания.

Механизм развития атеросклероза изучен далеко не полностью. По-видимому, на первом этапе происходит самопроизвольное окисление жирных кислот, содержащихся в ЛПНП. Такие «испорченные» липопротеины откладываются на стенках кровеносных сосудов, что вызывает прикрепление к измененной сосудистой стенке защитных клеток – макрофагов. Макрофаги, прикрепленные к стенке сосуда, начинают активно поглощать из плазмы крови холестерин, причем не через рецепторы ЛПНП, а через совсем другие, т. н. рецепторы-мусорщики. Макрофаг оказывается напичканным холестерином, он и дает начало склеротической бляшке. Известно, что у людей с наследственными дефектами рецепторов ЛПНП атеросклероз развивается уже в детском возрасте.

Запасание триглицеридов происходит в специальной ткани – жировой клетчатке. При голодании в клетках этой ткани происходит распад триглицеридов, и свободные жирные кислоты переносятся к другим органам белком плазмы крови – сывороточным альбумином.

Липиды – небольшие, довольно гидрофобные молекулы, выполняющие в клетке несколько важнейших функций – структурную, энергетическую, регуляторную. При окислении жиров выделяется много энергии, что делает их особенно удобным запасным питательным веществом. Фосфолипиды образуют в водной среде бислой, который служит основой всех биологических мембран. Стероидные гормоны регулируют целый ряд функций организма – стрессовую реакцию, водный баланс, половую функцию.

- Решение ситуационных задач (Приложение 15).

## **ЗАНЯТИЕ 2.5**

**Тема:** Лабораторная работа «*Цветные реакции на белки*»

**Тип урока:** Урок-практикум

**Цель:** Закрепление и применения знаний по теме «Цветные реакции на белки»

**Задачи:**

Закрепить и применить знания по теме "Цветные реакции на белки"

Развить практические умения и навыки при работе с химическим оборудованием.

Воспитание аккуратности при выполнении опытов

**Ход урока**

**Организационный момент**

**I Актуализация знаний**

1. Правила ТБ при выполнении лабораторной работы (Приложение 12).
2. Пептидные связи в белках (качественные реакции).

**II Закрепление знаний**

**1. Цветные реакции на белки**

**1) Обнаружение в белках пептидных связей (биуретовая реакция)**

Эта реакция обусловлена наличием в белковой молекуле пептидных связей, возникающих при взаимодействии молекул аминокислот.

В результате взаимодействия ионов двухвалентной меди с пептидными связями в щелочной среде образуется комплексное соединение, окрашенное в красно-фиолетовый цвет.

Инструктивная карточка (Приложение 13).

## 2. Практическая значимость работы

Практическое применение цветных реакций имеет следующие аспекты:

1. Биуретовая реакция используется для качественного обнаружения белков.
2. Специфические цветные реакции применяются для идентификации аминокислотного состава исследуемого белка, а также для качественного обнаружения белка, если соответствующая группировка входит в его состав.

## III Применение знаний и умений.

*Результаты опытов занести в таблицу 3:*

Наименование реакций	Реагент	Субстрат	Наблюдаемое окрашивание	Чем обусловлена реакция
Биуретовая		а) яичный белок б) желатин		
Ксантопротеиновая		а) яичный белок б) желатин		

В конце урока для подведения итогов учащиеся делают общий вывод.

## Заключение

По проделанной работе можно сделать следующие выводы:

1. Получены новые биологически активные соединения на основе 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-*N*-оксида, а также их аналоги на основе 1-бутил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона.
2. Данные соединения могут быть использованы для дальнейших доклинических испытаний с целью выяснения механизма их цитотоксического действия на процесс гибели раковых клеток.
3. Структура всех полученных соединений подтверждена физико-химическими методами анализа: УФ-, ИК-, ЯМР1*H*-спектроскопией, масс-спектрометрией.
4. Разработан элективный курс «Биологически активные вещества» с межпредметным содержанием по химии и биологии для учащихся 11 класса.

## Список литературы

1. Thomson, R. H. Naturally occurring quinones IV / R. H. Thomson – New York: Blackie Acad and Professional, 1997. – 746 p.
2. Sartori, M. F. Heterocyclic Quinones from 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone/ M. F. Sartori // Chem. Rev. – 1963. – Vol. 63. – № 3. – P. 279–296.
3. Kuo S.-C., Ibuka T., Huang, L.-J., Lien, J.-C., Yean S.-R., Huang S.-C., Lednicer D., Morris-Natschke S., Lee K.-H. Synthesis and Cytotoxicity of 1,2-Disubstituted Naphth[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones and Related Compounds *J. Med. Chem.*, **1996**, 39(7), 1447-1451.
4. Buckle, D.R., Smith, H., Spicer, B.A., Tedder, J.M. Studies on v-triazoles. 9. Antiallergic 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-*d*]-v-triazoles *J. Med. Chem.*, **1983**, 26(5), 714-19.
5. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: учебник. - М.: Медицина, 1998. - 704 с.
6. Ходжибаева С. М., Филатова О. Ф., Тыщенко А. А. Новые аспекты получения и контроля юглона // Химия природных соединений. - 2000. - № 3. - С. 227-229.
7. Жунгиету Г. И., Влад Л. А. Юглон и родственные 1,4-нафтохиноны. - Кишинев: Штиинца, 1978. - 93 с.
8. Гаевый М.Д., Петров В.И., Гаевая Л.М., Давыдов В.С. Фармакология с рецептурой: учебник. - М.: Ростов н/Д.: Март, 2007. - 448 с.
9. Венкатараман, К. Химия синтетических красителей. Т. 5., пер. с англ. - Ленинград: Химия, 1957. - 860 с.
10. Pat. № EP0002310(A1)19790613 The use of 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-*d*]triazoles as pharmaceutical agents / D. R. Buckle, H. Smith // Beecham Croup Limited. – 1979.
11. Spicer, B. A. BRL 22321, a compound that has mast cell stabilizing activity similar to that of disodium cromoglycate and in addition has smooth muscle

- relaxing activity/ B. A. Spicer, J. W. Ross, G. D. Clarke, E. J. Harling, P. A. Hassall, H. Smith, J. F. Taylor // *Agents and Actions*. – 1983. – Vol. 13. – № 4. – P. 301–309.
12. Fosso, M. Y. Library synthesis and antibacterial investigation of cationic anthraquinone analogs / M. Y. Fosso, K. Y. Chan, R. Gregory, C.-W. T. Chang // *ACS Combinatorial Science*. – 2012. – Vol. 14. – № 3. – P. 231–235.
13. Shrestha, J. P. Synthesis and anticancer structure activity relationship investigation of cationic anthraquinone analogs / J. P. Shrestha, M. Y. Fosso, J. Bearss, C.-W. T. Chang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 77. – P. 96–102.
14. Fries, K. Über tricyclische Verbindungen, in denen Naphtalin mit einem Heterocyclus anelliert ist / K. Fries, R. Walter, K. Schilling // *Ann. Chim.* – 1935. – Vol. 516. – P. 248–285.
15. Fries, K. Über Abkömmlinge des Diamino-2,3-naphthochinons-1,4 / K. Fries, K. Billig // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1925. – Vol. 58. – P. 1128–1138.
16. Fieser, L. F. A comparison of heterocyclic systems with benzene. VII. Isologs of anthraquinone containing one and two triazole rings / L. F. Fieser, E. L. Martin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1935. – Vol. 57. – P. 1844–1849.
17. Buckle, D. R. Studies on v-triazoles. 9. Antiallergic 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d]-v-triazoles / D. R. Buckle, H. Smith, B. A. Spicer, J. M. Tedder // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 26. – № 5. – P. 714–719.
18. Shchekotikhin, A. E. Heterocyclic analogs of 5,12-naphthacenequinone. 1. Synthesis of heterocyclic analogs starting from 2,3-diaminoquinizarine / A. E. Shchekotikhin, I. G. Makarov, V. N. Buyanov, M. N. Preobrazhenskaya // *Chemistry of heterocyclic Compounds*. – 2005 – Vol. 41. – №7. – P. 914–920.

19. Mosby, W. L. Naphthaquinone Chemistry. Part IV The reactions of phosphines with vicinal bisazides / W. L. Mosby, M. L. Silva // J. Chem. Soc. – 1965 – P. 1003–1012.
20. Wolff, L. Anlagerung von Diazolimid an Chinone / L. Wolff // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1913. – Vol. 39. – № 2–3. – P. 274–297.
21. Fieser, L. F. The Action of Diazomethane Derivatives and of Azides on Alpha and Beta Naphthoquinones / L. F. Fieser, J. L. Hartwell // J. Am. Chem. Soc. – 1935. – Vol. 57. – P. 1479–1882.
22. Хьюзген, Р. Синтезы через 1,3-диполярное присоединение / Р Хьюзген // Успехи химии. – 1966. – Т. 35. – Вып. 1. – С. 150–172.
23. Abu-Orabi, S. T. Synthesis of mono- and bis-triazoles via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azide derivatives with naphtho- and benzoquinone / S. T. Abu-Orabi, M. Salehb, L. Al-Momania, I. Jibrila, Ya. Yousefb // Jordan J. Chem. – 2006. – Vol. 1. – № 2. – P. 109–120.
24. Pat. № EP0112419(A1)19840704 Pharmacologically active naphthotriazole derivatives / H. Smith, D. R. Buckle // Beecham Group Limited. – 1984.
25. Kim, J. S. Synthesis of 1-/2-substituted-[1,2,3]triazolo[4,5-g]phthalazine-4,9-diones and evaluation of their cytotoxicity and topoisomerase II inhibition / J. S. Kim, H.-K. Rhee, H. J. Park, S. K. Lee, C.-O. Lee, H.-Y. P. Choo // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 4545–4550.
26. Benati, L. Thermal reactivity of tricyclic 4,5-diacyltriazolines resulting from addition of aryl azides to 1,4-naphthoquinone and 2-methyl-1,4-naphthoquinone / L. Benati, C. P. Montavecchia, P. Spagnolob // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – №. 1. – P.71–77.
27. Palacios, F. 1,3-Dipolar cycloaddition of azidoalkylphosphonates and carboxylates to maleimide and naphthoquinone / F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Pagalday // Organic Preparations and Procedures International. – 1995. – Vol. 27. – № 6. – P. 625–635.

28. Zhang, Q. Synthesis of bioactive 1-alkyl-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-diones and N-aryl-2-aminomethylene-1,3-indanediones using water as the solvent / Q. Zhang, J. P. Shrestha, C.-W. T. Chang // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – № 10. – P. 1839–1842.
29. Ackermann, L. Copper-catalyzed "Click" reaction/direct arylation sequence: modular syntheses of 1,2,3-triazoles / L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10. – P. 3081 – 3084.
30. Appukkuttan, P. A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction / P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van der Eycken, // *Org. Lett.* – 2004. — Vol. 6. – P. 4223–4225.
31. Kumaraswamy, G. Tandem epoxide or aziridine ring opening by azide/copper catalyzed [3+2] cycloaddition: efficient synthesis of 1,2,3-triazolo  $\beta$ -hydroxy or  $\beta$ -tosylamino functionality motif / G. Kumaraswamy, K. Ankamma, A. Pitchaiah // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 9822–9825.
32. Zhang, J. One-pot synthesis of 1- and 2-substituted naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-diones / J. Zhang, C.-W.T. Chang // *J. Org. Chem.* – 2009. — Vol. 74. – P. 4414–4417.
33. Asche, C. Antitumour quinones / C. Asche // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5. – № 5. – P. 449–467.
34. O'Brien, P. J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity / P. J. O'Brien // *Chem. Biol. Interact.* – 1991. – Vol. 80. – P. 1–41.
35. Rich, S. Quinones / S. Rich // *Fungicides: An Advanced Treatise. Agricultural and Industrial. Applications, Environmental Interactions* / D. C. Torgeson, Eds. – New York: Academic Press, 1967. – Vol. 1 – P. 697 p.
36. Martin, Y. C. Relationship between physical properties and antimalarial activities of 1,4-naphthoquinone / Y. C. Martin, T. M. Bustard, K. R. Lynn // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16. – P. 1089–1093.

37. Lown, J. W. Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents / J. W. Lown. – New York: Elsevier, 1988.
38. Monks, T. J. Quinone chemistry and toxicity / T. J. Monks, R. P. Hanzlik, G. M. Cohen, D. Ross, D. G. Graham // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1992. – Vol. 112. – P. 2–16.
39. Carbett, A. H. When Good Enzymes Go Bad: Conversion of Topoisomerase II to a Cellular Toxin by Antineoplastic Drugs / A. H. Carbett, N. Osterhoff // Chem. Res. Toxicol. – 1993. – Vol. 6. – P. 585–597.
40. Wang, J. C. DNA Topoisomerases / J. C. Wang // Annu. Rev. Biochem. – 1985. – Vol. 54. – P. 665–697.
41. Lown, J. W. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents / J. W. Lown, H. H. Chen, J. A. Plambeck // Biochem. Pharmacol. – 1979. – Vol. 28. – P. 2563–2568.
42. Benedetti-Doctorovich, V. Synthesis of 2-methyl-(Z)-4-(phenylimino)naphtha [2,3-d]oxazol-9-one, a monoimine quinone with selective cytotoxicity toward cancer cells / V. Benedetti-Doctorovich, E. M. Burgess, J. Lambropoulos, D. Lednicer, D. V. Derveer, L. H. Zalkow // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – P. 710–712.
43. Di Chenna, P. H. Preparation and cytotoxicity toward cancer cells of mono(arylimino) derivatives of beta-lapachone / P. H. Di Chenna, V. Benedetti-Doctorovich, R. F. Baggio, M. T. Garland, G. Burton // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44. – P. 2486–2489.
44. Hwu, J. R. Photo-induced DNA cleavage by (heterocyclo)carbonyl oxime esters of anthraquinone / J. R. Hwu, J.-R. Yang, S.-C. Tsay, M.-H. Hsu, Y.-C. Chen, S.-S. Chou // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49. – №. 20. – P. 3312–3315.

45. Tseng, C.-H. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives./ C.-H. Tseng, Y.-L. Chen, S.-H. Yang, S.-I. Peng, C.-M. Cheng, C.-H. Han, S.-R. Lin, C.-C. Tzeng // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – №. 14. – P. 5172–5182.
46. Радаева, Н. Ю. Циклизация 2-азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды / Н. Ю. Радаева, Л. В. Долгушина, В. Т. Сакилиди, Л. М. Горностаев // Журн. орг. химии. – 2005. – Т. 41. – № 6. – С. 926 – 927.
47. Горностаев, Л. М. Получение и основно-катализируемое расщепление 1-арил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов / Л. М. Горностаев, Л. В. Долгушина, Ю. Г. Халявина, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг // Изв. АН Сер. хим. – 2011. – Т. 60. – №1. – С. 150–152.
48. Pat. № WO200923558 Compositions and methods for apoptosis modulators / J. J. Wu, L. Wang // VM Discovery Inc. – 2009.
49. Pat. № WO200533048 Wnt pathway antagonists / Ph. A. Beachy, J. K. Chen, R. K. Mann // The Johns Hopkins University. – 2005.
50. Lien, J.-C. Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of 2-Substituted 3-Chloro-1,4-naphthoquinone Derivatives / J.-C. Lien, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo // Bioorg. Med. Chem. – 1997. – Vol. 5. – № 12. – P. 2111–2120.

## Список литературы к элективному курсу

1. Белоусов Ю.А. Биология: Школьный справочник. – Ярославль, 1998.
2. Гузеев В.В. Групповая деятельность учащихся в образовательном процессе // Химия в школе. – 2003- №2.- С15 - 25.
3. Макаров К.А. Химия и медицина: Кн. для внекл. чтения для учащихся 9 – 11 классов. – М.: Просвещение, 1981.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т 1. / М. Д. Машковский – М.: Новая Волна, 2002. – 540 с.
5. Иванов В.Г., Гева О.Н., Гаверова Ю.Г. Практикум по органической химии: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений. – М.: Издательский центр «Академия», 2000. – 288 с.
6. Колесецкая Г.И., Лесовская М.И. Экологическая химия в вопросах и ответах: Учебное пособие. – Красноярск: РИО КГПУ, 2009. – 166 с.
7. Колесецкая Г.И., Лесовская М.И. Экология нашего дома: Учебное пособие по курсу прикладной химии. Изд. 2- е, пераб. и доп. – Красноярск: РИО ГОУ ВПО КГПУ им. В.П. Астафьева, 2008. – 200с.
8. Колесецкая Г.И., Иванова Н.В. Школьный эксперимент в естественнонаучном образовании: учебное пособие / Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2013. – 100с.

# **Приложения**

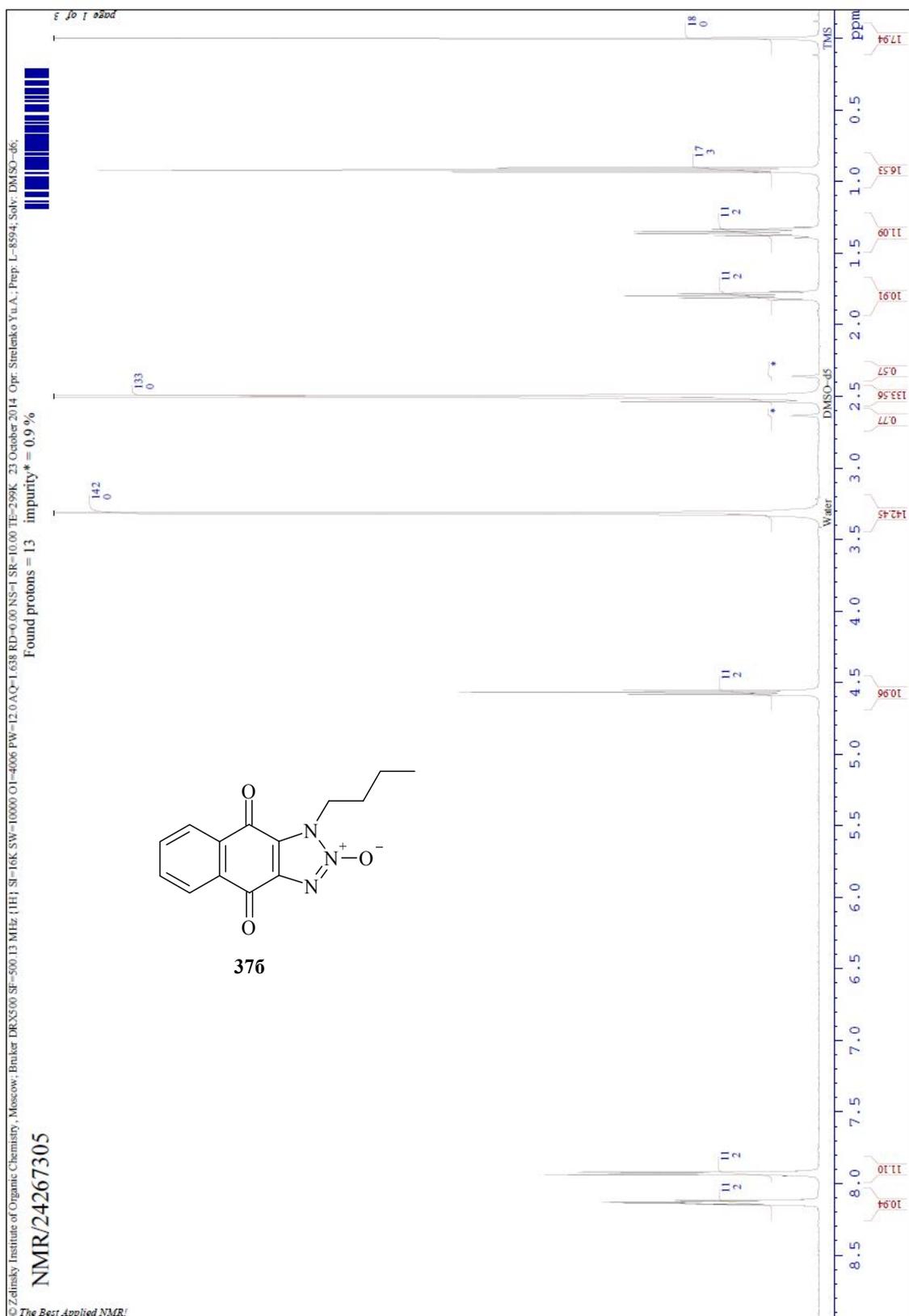


Рис 9. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксида (376).

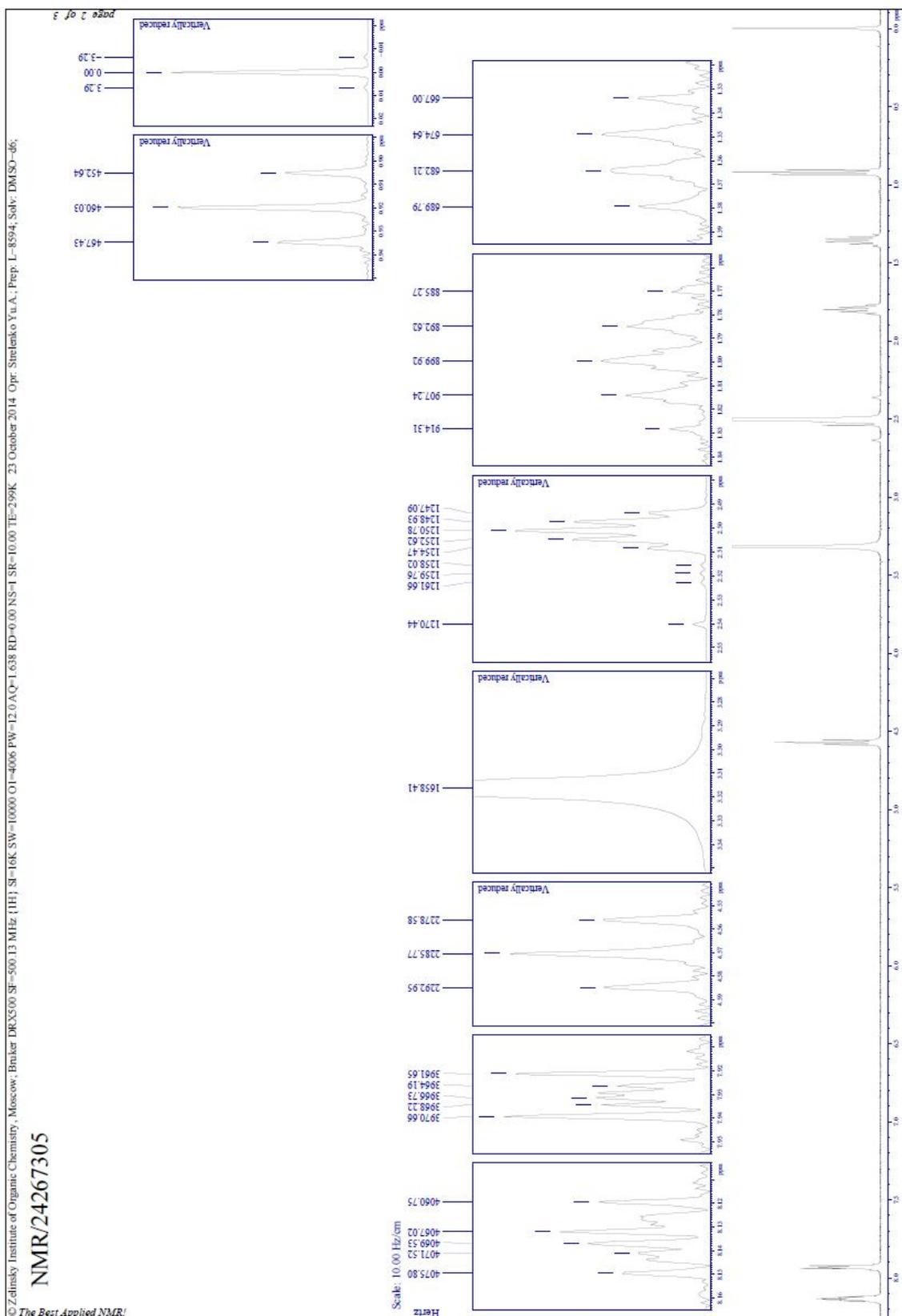


Рис 10. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксида (376).

## Приложение 1 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/24267305: formula C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, mol. mass 271.28  
 Max intensity: 999 for mass 158  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass±50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)		Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
15	53	5.31		15	*	5.31
27	614	61.46		27	*****	61.46
29	977	97.80		29	*****	97.80
30	673	67.37		30	*****	67.37
39	359	35.94		39	*****	35.94
40	52	5.21		40	*	5.21
41	724	72.47		41	*****	72.47
50	348	34.83		50	*****	34.83
51	210	21.02		51	****	21.02
52	62	6.21		52	*	6.21
53	51	5.11		53	*	5.11
55	85	8.51		55	*	8.51
57	288	28.83		57	*****	28.83
74	88	8.81		74	*	8.81
75	278	27.83		75	*****	27.83
76	727	72.77		76	*****	72.77
77	127	12.71		77	**	12.71
88	55	5.51		88	*	5.51
102	573	57.36		102	*****	57.36
103	86	8.61		103	*	8.61
104	288	28.83		104	*****	28.83
114	83	8.31		114	*	8.31
130	154	15.42		130	***	15.42
158	999	100.00		158	*****	100.00
159	100	10.01		159	**	10.01
185	305	30.53		185	*****	30.53
186	50	5.01		186	*	5.01
199	69	6.91		199	*	6.91
226	19	1.90	-->	226		1.90
241	18	1.80	-->	241		1.80
254	238	23.82	-->	254	****	23.82
255	35	3.50	-->	255		3.50
271	17	1.70	mol.mass:	271		1.70

**Рис 11.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (376).

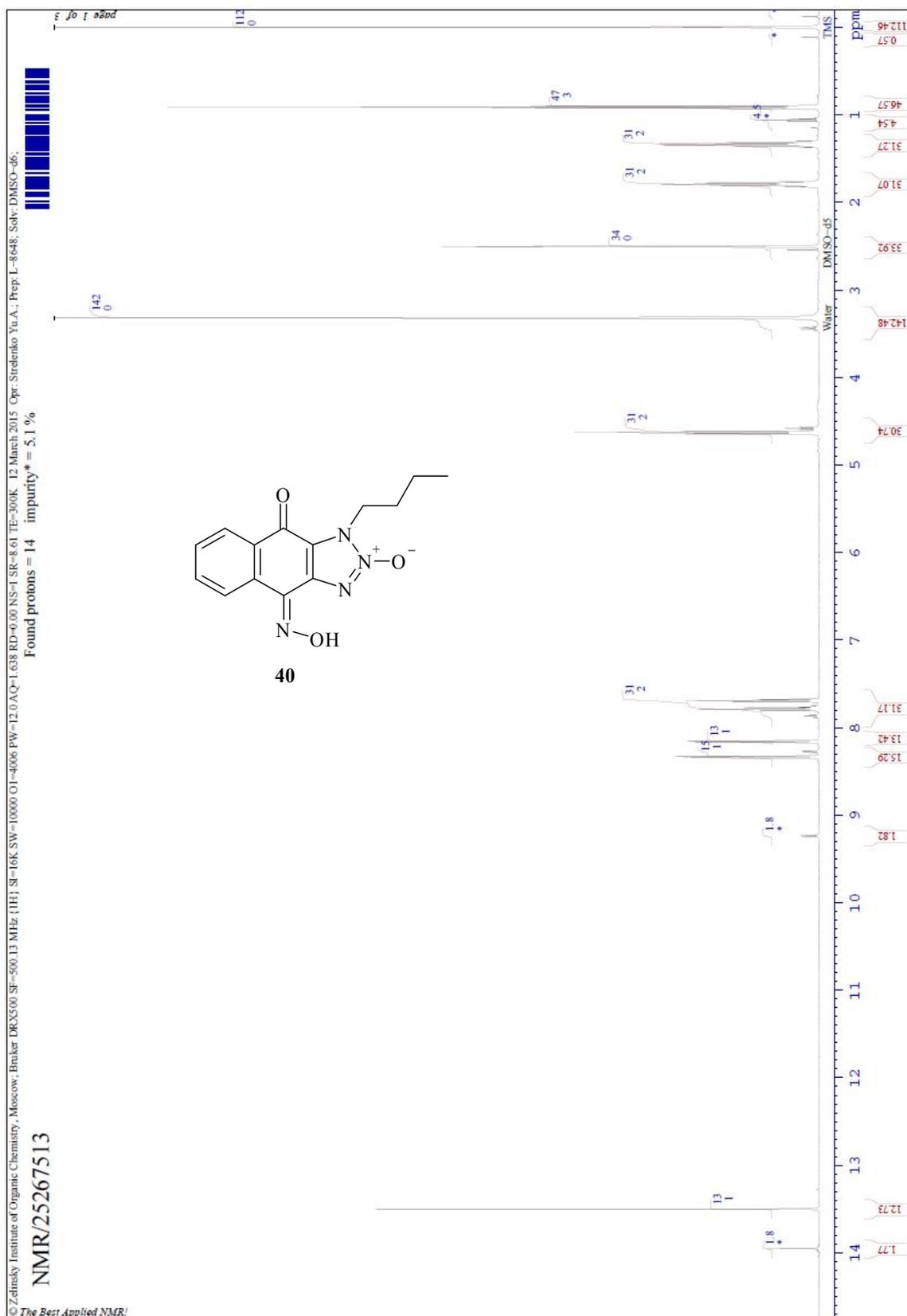
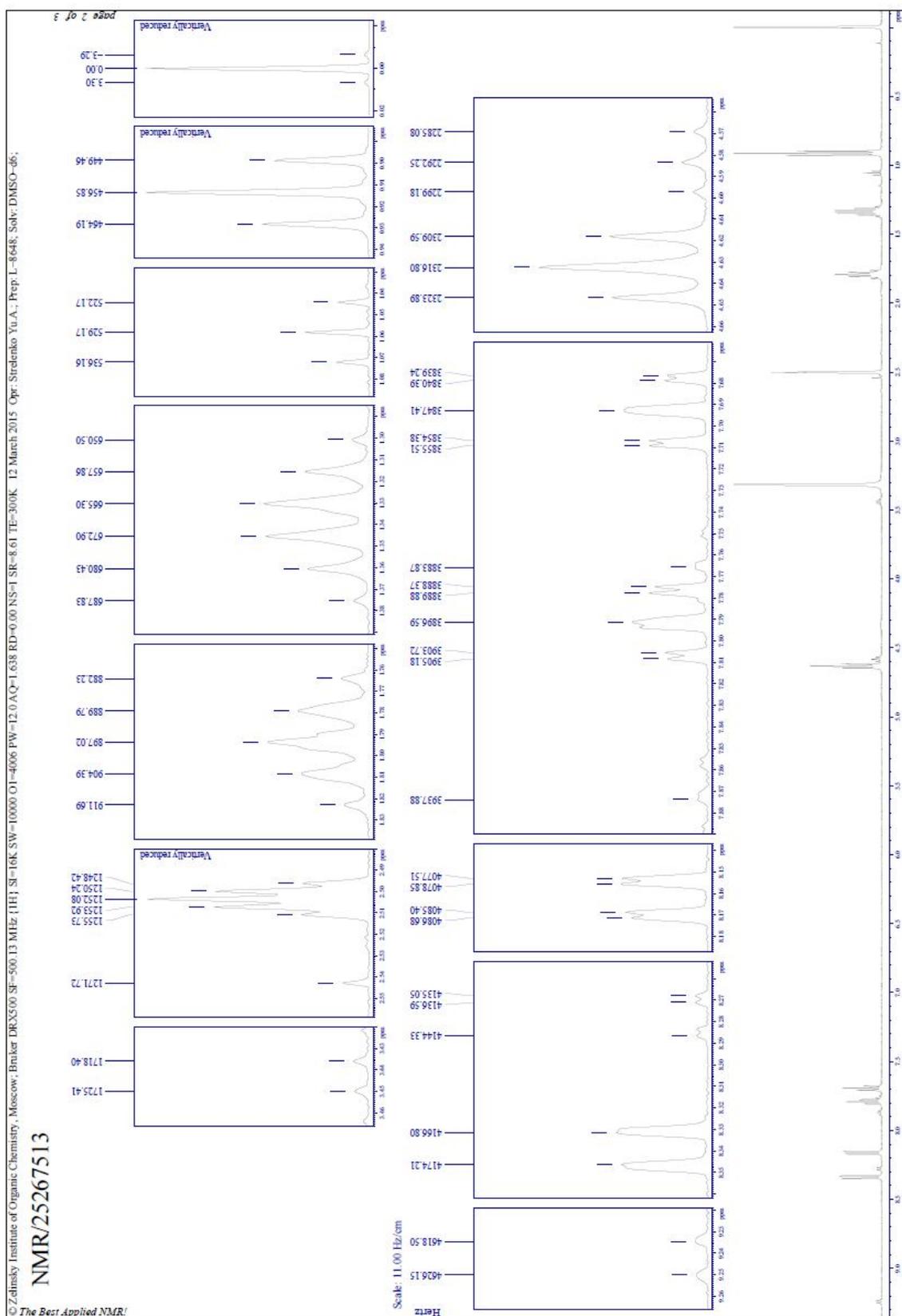


Рис 12. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксида-4-оксима (40).



## Приложение 2 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/25267513: formula C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, mol. mass 286.29  
 Max intensity: 999 for mass 130  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass+50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
27	478	47.85	27	*****	47.85
28	225	22.52	28	****	22.52
29	992	99.30	29	*****	99.30
30	617	61.76	30	*****	61.76
39	396	39.64	39	*****	39.64
40	63	6.31	40	*	6.31
41	756	75.68	41	*****	75.68
42	52	5.21	42	*	5.21
43	150	15.02	43	***	15.02
50	128	12.81	50	**	12.81
51	155	15.52	51	***	15.52
52	53	5.31	52	*	5.31
53	97	9.71	53	**	9.71
55	151	15.12	55	***	15.12
57	843	84.38	57	*****	84.38
62	100	10.01	62	**	10.01
63	134	13.41	63	**	13.41
64	75	7.51	64	*	7.51
65	72	7.21	65	*	7.21
74	52	5.21	74	*	5.21
75	196	19.62	75	****	19.62
76	335	33.53	76	*****	33.53
77	86	8.61	77	*	8.61
84	80	8.01	84	*	8.01
87	76	7.61	87	*	7.61
88	431	43.14	88	*****	43.14
89	93	9.31	89	*	9.31
90	446	44.64	90	*****	44.64
100	59	5.91	100	*	5.91
101	111	11.11	101	**	11.11
102	692	69.27	102	*****	69.27
103	149	14.91	103	***	14.91
104	156	15.62	104	***	15.62
114	362	36.24	114	*****	36.24
115	441	44.14	115	*****	44.14
116	58	5.81	116	*	5.81
127	86	8.61	127	*	8.61
128	77	7.71	128	*	7.71
129	68	6.81	129	*	6.81
130	999	100.00	130	*****	100.00
131	95	9.51	131	**	9.51
142	54	5.41	142	*	5.41
143	97	9.71	143	**	9.71
146	503	50.35	146	*****	50.35
147	52	5.21	147	*	5.21
169	90	9.01	169	*	9.01
170	73	7.31	170	*	7.31

**Рис 14.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида-4-оксима (40).

Приложение 2 (стр. 4)

173	777	77.78		173	*****	77.78
174	81	8.11		174	*	8.11
196	170	17.02		196	***	17.02
200	84	8.41		200	*	8.41
211	50	5.01		211	*	5.01
238	11	1.10	-->	238		1.10
239	6	0.60	-->	239		0.60
241	9	0.90	-->	241		0.90
253	9	0.90	-->	253		0.90
255	5	0.50	-->	255		0.50
256	9	0.90	-->	256		0.90
269	308	30.83	-->	269	*****	30.83
270	80	8.01	-->	270	*	8.01
271	7	0.70	-->	271		0.70
286	169	16.92	mol.mass:	286	***	16.92
287	32	3.20	-->	287		3.20

**Рис 15.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d'*][1,2,3]триазол-2-оксида-4-оксима (**40**).





Приложение 3 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/25267514: formula C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, mol. mass 328.33  
 Max intensity: 999 for mass 43  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass±50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
15	237	23.72	15	****	23.72
27	147	14.71	27	***	14.71
29	380	38.04	29	*****	38.04
30	160	16.02	30	***	16.02
39	99	9.91	39	**	9.91
41	224	22.42	41	****	22.42
43	999	100.00	43	*****	100.00
44	54	5.41	44	*	5.41
57	143	14.31	57	**	14.31
76	58	5.81	76	*	5.81
102	79	7.91	102	*	7.91
114	59	5.91	114	*	5.91
130	106	10.61	130	**	10.61
286	54	5.41	286	*	5.41
328	7	0.70	328		0.70

mol.mass: 328

**Рис 18.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетилоксим)-2-оксида (**42a**).

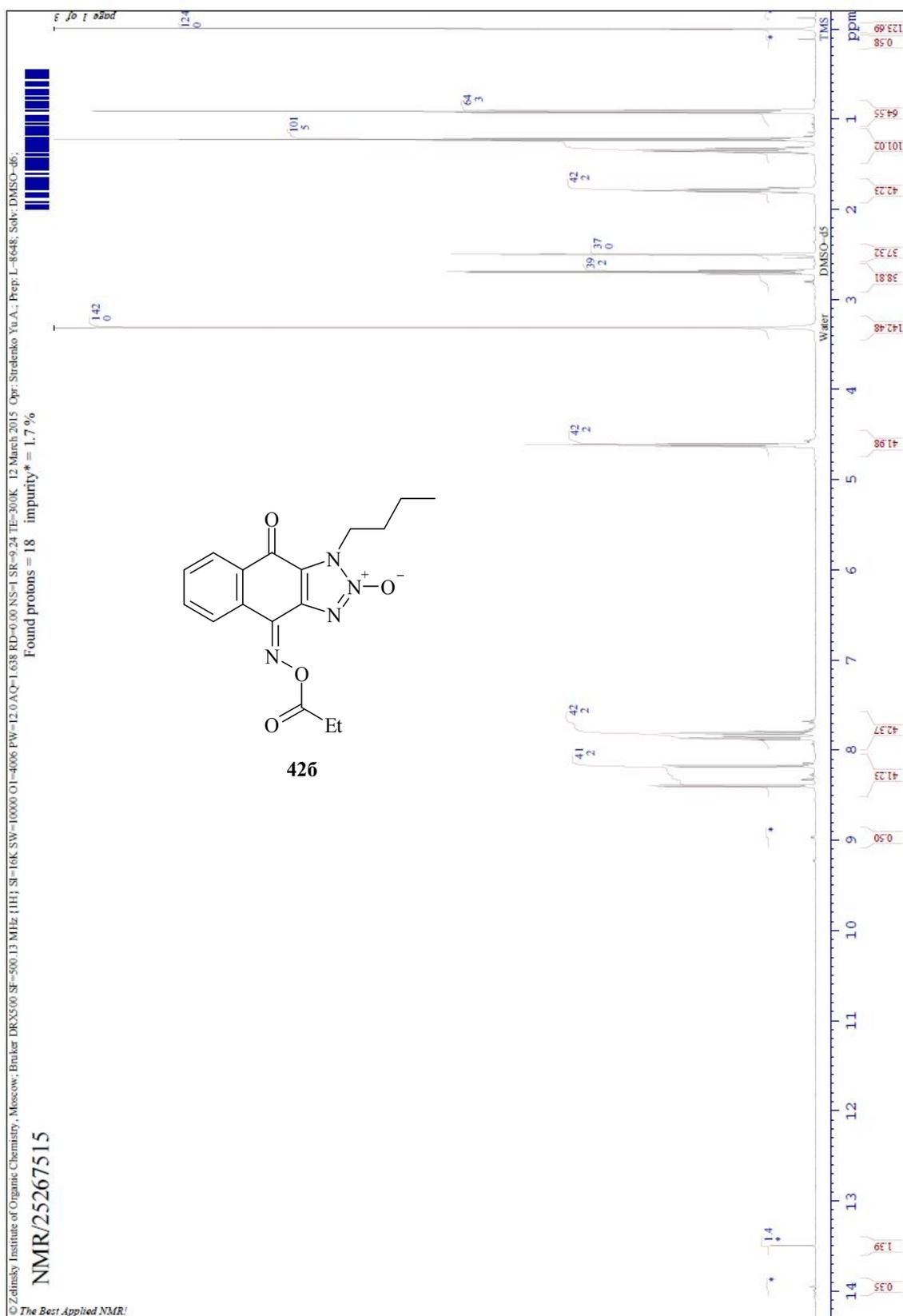


Рис 19. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-пропионилоксим)-2-оксида (**426**).



Приложение 4 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/25267515: formula C17H18N4O4, mol. mass 342.35  
 Max intensity: 999 for mass 57  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass $\pm$ 50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)		Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
27	205	20.52		27	****	20.52
28	89	8.91		28	*	8.91
29	658	65.87		29	*****	65.87
30	108	10.81		30	**	10.81
39	59	5.91		39	*	5.91
41	166	16.62		41	***	16.62
55	60	6.01		55	*	6.01
57	999	100.00		57	*****	100.00
76	53	5.31		76	*	5.31
102	127	12.71		102	**	12.71
114	143	14.31		114	**	14.31
127	102	10.21		127	**	10.21
130	333	33.33		130	*****	33.33
157	89	8.91		157	*	8.91
173	128	12.81		173	**	12.81
230	903	90.39		230	*****	90.39
231	119	11.91		231	**	11.91
286	969	97.00		286	*****	97.00
287	128	12.81		287	**	12.81
342	190	19.02	mol.mass:	342	***	19.02
343	30	3.00	-->	343		3.00
344	10	1.00	-->	344		1.00

**Рис 21.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-пропионилоксим)-2-оксида (**426**).

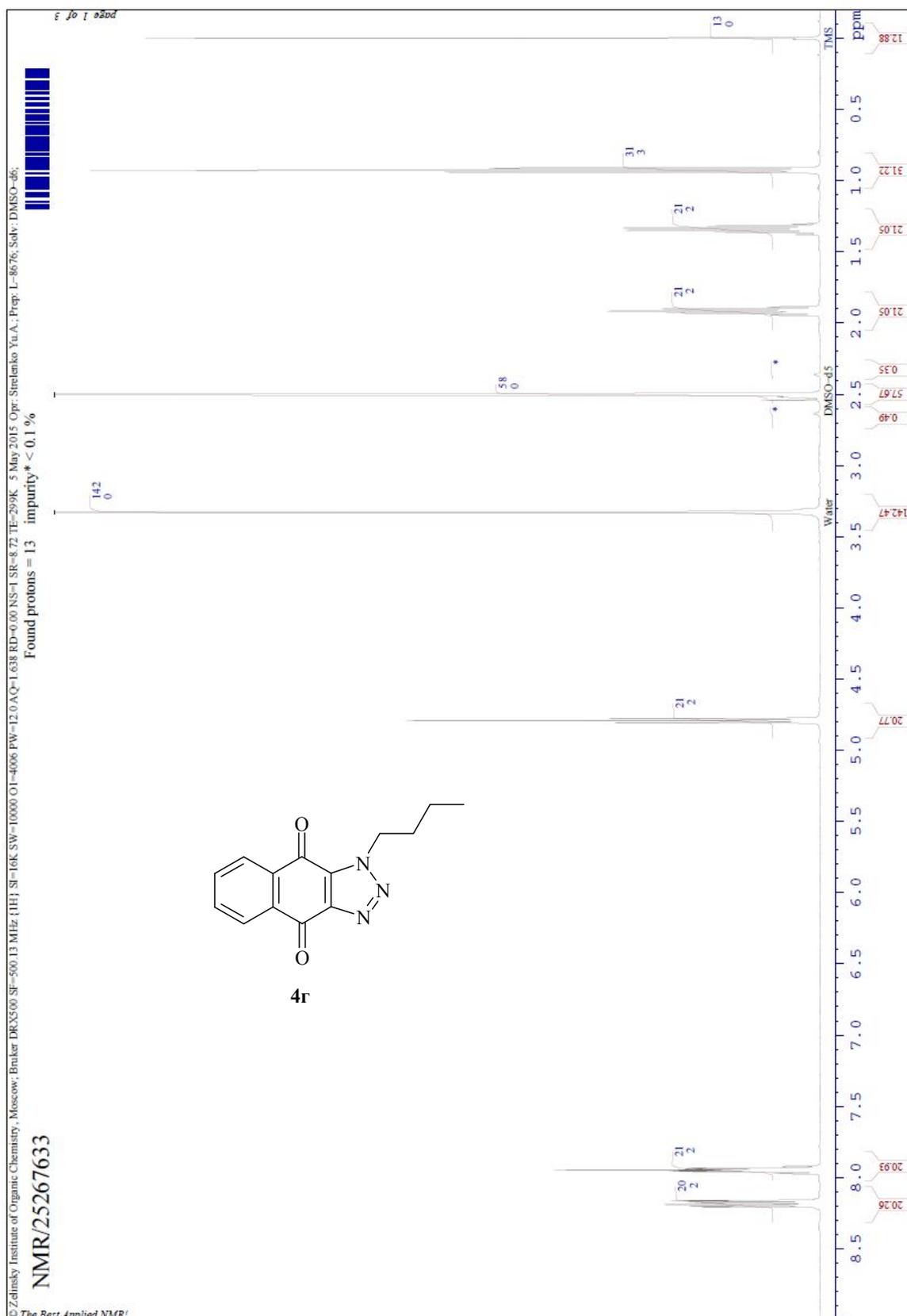


Рис 22. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазола (4r).

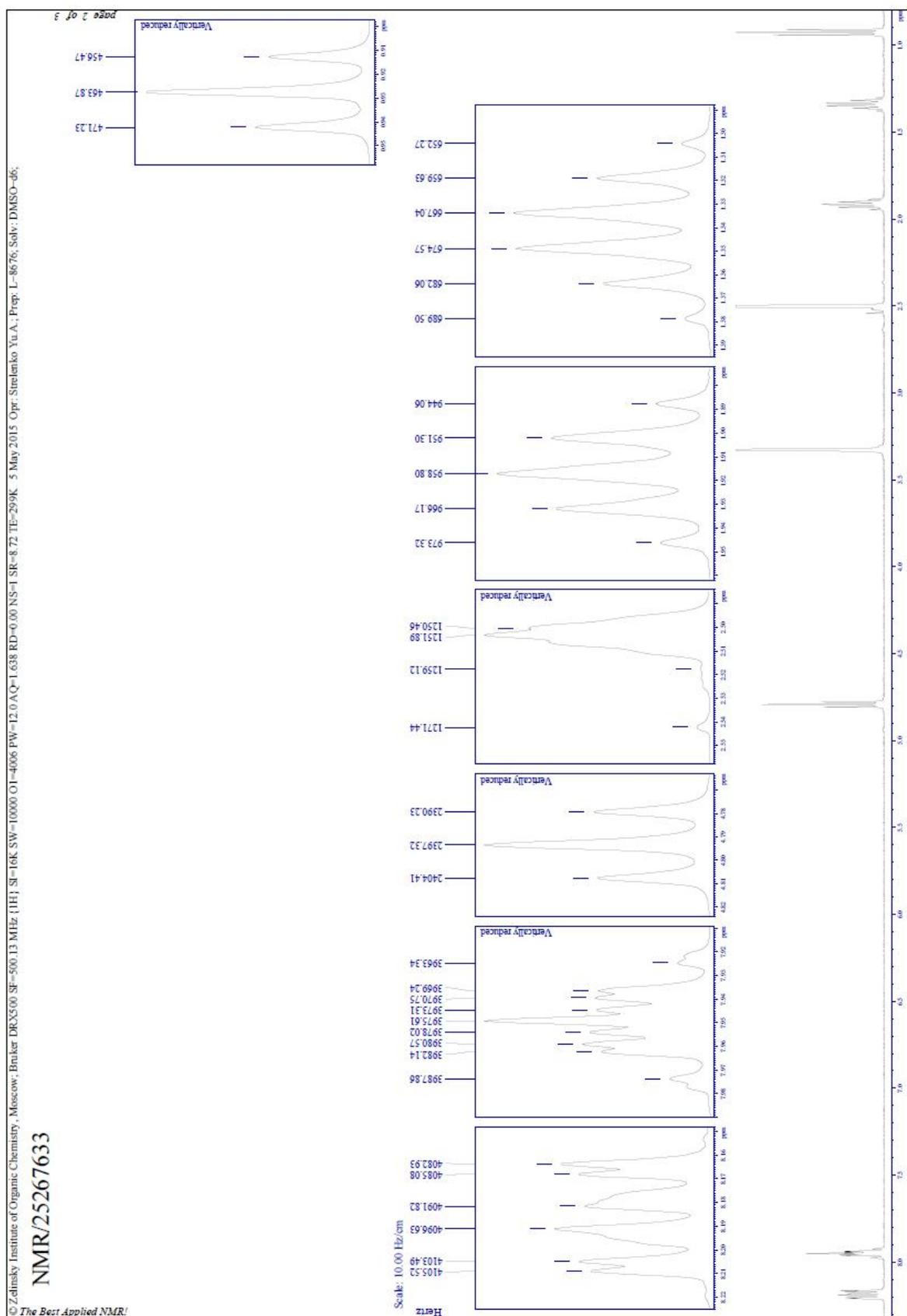


Рис 23. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазола (4r).

Приложение 5 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/25267633: formula C14H13N3O2, mol. mass 255.28  
 Max intensity: 800 for mass 41  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass+50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
15	116	14.50	15	***	14.50
26	42	5.25	26	*	5.25
27	618	77.25	27	*****	77.25
29	999	124.88	29		124.88
39	377	47.12	39	*****	47.12
41	800	100.00	41	*****	100.00
42	85	10.62	42	**	10.62
43	90	11.25	43	**	11.25
50	145	18.12	50	***	18.12
51	79	9.88	51	**	9.88
52	64	8.00	52	*	8.00
55	101	12.62	55	**	12.62
56	54	6.75	56	*	6.75
57	176	22.00	57	****	22.00
62	49	6.12	62	*	6.12
63	46	5.75	63	*	5.75
74	92	11.50	74	**	11.50
75	157	19.62	75	****	19.62
76	447	55.88	76	*****	55.88
77	144	18.00	77	***	18.00
80	119	14.88	80	***	14.88
81	109	13.62	81	**	13.62
87	45	5.62	87	*	5.62
88	152	19.00	88	***	19.00
89	86	10.75	89	**	10.75
94	41	5.12	94	*	5.12
100	47	5.88	100	*	5.88
101	94	11.75	101	**	11.75
102	122	15.25	102	***	15.25
103	117	14.62	103	***	14.62
104	249	31.12	104	*****	31.12
105	74	9.25	105	*	9.25
114	206	25.75	114	*****	25.75
115	211	26.38	115	*****	26.38
126	65	8.12	126	*	8.12
127	98	12.25	127	**	12.25
128	71	8.88	128	*	8.88
129	57	7.12	129	*	7.12
130	159	19.88	130	****	19.88
143	50	6.25	143	*	6.25
154	190	23.75	154	****	23.75
155	48	6.00	155	*	6.00
156	88	11.00	156	**	11.00
158	73	9.12	158	*	9.12
168	74	9.25	168	*	9.25
171	300	37.50	171	*****	37.50
172	191	23.88	172	****	23.88

Рис 24. Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (4г).

Приложение 5 (стр. 4)

182	57	7.12		182	*	7.12
184	169	21.12		184	****	21.12
185	196	24.50		185	*****	24.50
186	76	9.50		186	**	9.50
194	43	5.38		194	*	5.38
198	299	37.38		198	*****	37.38
199	72	9.00		199	*	9.00
209	17	2.12	-->	209		2.12
210	235	29.38	-->	210	*****	29.38
212	665	83.12	-->	212	*****	83.12
213	97	12.12	-->	213	**	12.12
226	59	7.38	-->	226	*	7.38
227	78	9.75	-->	227	**	9.75
228	10	1.25	-->	228		1.25

Рис 25. Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (4г).





Приложение 6 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/25267634: formula C14H14N4O2, mol. mass 270.29  
 Max intensity: 958 for mass 270  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass+50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
15	52	5.43	15	*	5.43
27	485	50.63	27	*****	50.63
28	126	13.15	28	**	13.15
29	999	104.28	29	*****	104.28
30	63	6.58	30	*	6.58
39	265	27.66	39	*****	27.66
41	618	64.51	41	*****	64.51
42	51	5.32	42	*	5.32
43	71	7.41	43	*	7.41
50	66	6.89	50	*	6.89
51	101	10.54	51	**	10.54
55	106	11.06	55	**	11.06
57	139	14.51	57	***	14.51
63	52	5.43	63	*	5.43
74	68	7.10	74	*	7.10
75	129	13.47	75	**	13.47
76	193	20.15	76	****	20.15
77	96	10.02	77	**	10.02
88	203	21.19	88	****	21.19
89	61	6.37	89	*	6.37
99	48	5.01	99	*	5.01
100	112	11.69	100	**	11.69
101	207	21.61	101	****	21.61
102	185	19.31	102	***	19.31
103	481	50.21	103	*****	50.21
104	286	29.85	104	*****	29.85
105	79	8.25	105	*	8.25
113	82	8.56	113	*	8.56
114	256	26.72	114	*****	26.72
115	385	40.19	115	*****	40.19
116	54	5.64	116	*	5.64
119	51	5.32	119	*	5.32
126	123	12.84	126	**	12.84
127	265	27.66	127	*****	27.66
128	86	8.98	128	*	8.98
129	200	20.88	129	****	20.88
130	239	24.95	130	*****	24.95
140	100	10.44	140	**	10.44
142	57	5.95	142	*	5.95
154	72	7.52	154	*	7.52
159	54	5.64	159	*	5.64
168	102	10.65	168	**	10.65
169	67	6.99	169	*	6.99
170	105	10.96	170	**	10.96
183	91	9.50	183	*	9.50
186	253	26.41	186	*****	26.41
214	169	17.64	214	***	17.64

Рис 28. Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (44).

225	19	1.98	-->	225		1.98
226	6	0.63	-->	226		0.63
227	19	1.98	-->	227		1.98
270	958	100.00	mol.mass:	270	*****	100.00
271	159	16.60	-->	271	***	16.60
272	12	1.25	-->	272		1.25

**Рис 29.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (44).

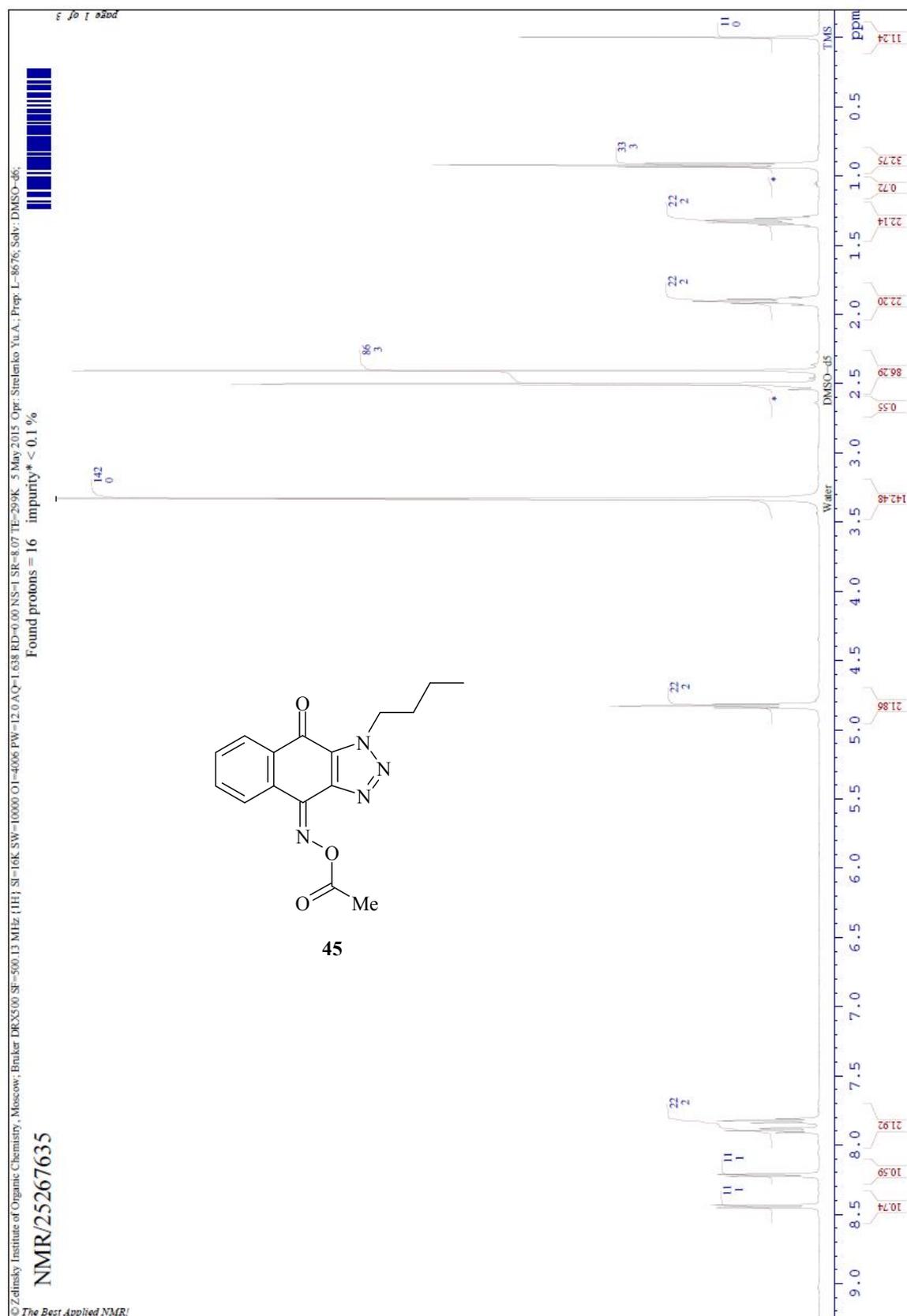


Рис 30. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетилоксим) (45).



Приложение 7 (стр. 3)

Mass spectrum NMR/25267635: formula C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, mol. mass 312.33  
 Max intensity: 999 for mass 270  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass±50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)		Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
15	153	15.32		15	***	15.32
27	104	10.41		27	**	10.41
28	60	6.01		28	*	6.01
29	347	34.73		29	*****	34.73
39	69	6.91		39	*	6.91
41	197	19.72		41	****	19.72
43	658	65.87		43	*****	65.87
57	50	5.01		57	*	5.01
76	54	5.41		76	*	5.41
103	107	10.71		103	**	10.71
104	59	5.91		104	*	5.91
114	88	8.81		114	*	8.81
115	107	10.71		115	**	10.71
127	160	16.02		127	***	16.02
130	75	7.51		130	*	7.51
170	51	5.11		170	*	5.11
186	95	9.51		186	**	9.51
214	101	10.11		214	**	10.11
270	999	100.00	-->	270	*****	100.00
271	165	16.52	-->	271	***	16.52
272	17	1.70	-->	272		1.70
312	1	0.10	mol.mass:	312		0.10

**Рис 32.** Масс-спектр 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетилоксим) (45).

Таблица 4. Список публикаций Киселевой Натальи Владимировны

№ п/п	Наименование работы, ее вид	Форма работы	Выходные данные	Объем	Соавторы
1	2	3	4	5	6
1	Особенности реакций оксимирования 1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i> ][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их <i>N</i> -оксидов	Тезисы докладов	Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования»: тезисы докладов. Москва, 21-25 апреля 2014 г. – Москва, 2014, С. 317.	1 стр	Халявина Ю.Г., Лаврикова Т.И., Чернышев В.В., Горностаев Л.М.
2	Особенности реакции оксимирования 1- <i>R</i> -4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i> ][1,2,3]триазолов и их <i>N</i> -оксидов.	Материалы конференции	Молодёжь и наука XXI века: XV Международный форум студентов, аспирантов и молодых ученых. Химическая наука и образование Красноярья: VII региональная научно-практическая конференция, посвященная 180-летию со дня рождения Д.И. Менделеева. 16 мая 2014 г. – Красноярск, 2014, С. 38-42.	5 стр	Лебедева Э.С., Халявина Ю.Г., Горностаев Л.М.
3	Синтез и функционализация оксимов 1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i> ][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их <i>N</i> -оксидов	Тезисы докладов	Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты: сборник тезисов V Международной конференции СВС2015, посвященной 100-летию профессора А.Н. Коста. Санкт-Петербург, 31 августа – 3 сентября 2015. – М.: МБФНП,	1 стр.	Халявина Ю.Г., Горностаев Л. М., Лаврикова Т. И., Калашникова И. В., Чернышев В. В.

			2015. – С. 234.		
4	Синтез биологических и активных производных 1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i> ][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их <i>N</i> -оксидов	Материалы конференции	Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 20–22 мая 2015. – Красноярск, 2015 – С. 30–36.	7 стр.	Киселева Ю. В., Халявина Ю.Г., Горностаев Л. М.

### **Правило работы в лаборатории**

#### **До выполнения опыта следует:**

- внимательно прочесть его описание, а так же рубрики «Наблюдения» и «Обсуждение результатов»;
- особое внимание обратить на дополнительные указания под рубриками «Внимание», «Осторожно»;
- с рабочего места убрать посторонние предметы и в дальнейшем содержать его в чистоте.

#### **При выполнении опыта следует:**

- бережно относиться к оборудованию лаборатории, реактивам и материалам;
- брать только рекомендованное в описании количество реагентов и материалов;
- соблюдать последовательность операций по инструкции;
- тщательно перемешивать растворы после добавления очередной порции реагента или материала.

#### **По окончании опыта следует:**

- отработанные растворы слить в специальные склянки;
- вымыть химическую посуду, убрать рабочее место, выключить воду, электроприборы, погасить спиртовки;
- тщательно вымыть руки, так как многие вещества, с которыми приходится соприкасаться, могут оказать негативное последствие на организм экспериментатора.

#### **Запрещается:**

- нарушать комплектность приборов, установок, штативов и ящиков с реактивами и материалами;
- проводить самостоятельно любые опыты, не предусмотренные данной лабораторной работой;

- принимать пищу в лаборатории;
- пить воду из химической посуды;
- возвращать в банки или капельницы с растворами избыточные количества сухих реактивов и растворов и оставлять посуды с реагентами и материалами открытыми.

О плохом самочувствии, полученной травме (порез, ожог) следует немедленно сообщить учителю или лаборанту.

### **Порядок выполнения эксперимента и составления отчёта**

Перед началом работы следует:

- 1) Подробно ознакомиться с соответствующими главами учебника и понять сущность процесса, который предстоит изучить;
- 2) Тщательно проверить, имеется ли всё необходимое для проведения данной работы;
- 3) Внимательно изучить в пособии инструкцию к выполнению данного опыта и подумать последовательность операций;
- 4) Выполнить опыт, соблюдая все меры предосторожности, последовательность операций и проводя нужные наблюдения;
- 5) В процессе проведения опыта и особенно после его выполнения ответить на поставленные вопросы, проверить себя по ответам, находящимся в конце руководства;
- 6) Записать отчёт о проведении опыта в тетрадь.

Отчёт должен быть кратким, но в нём необходимо отметить: цель опыта, наблюдаемые изменения – появление новой окраски, появление запаха или выделение газа, изменение температуры и т.п., признаки происходящих явлений. Если изменения происходят не сразу, это отмечаю в отчёте и указывают, сколько времени требуется для начала процесса. Обязательно описывают требования техники безопасности.

В отчёте обязательно записывают вывод. Вывод можно дополнить теоретическими объяснениями, то есть не только установить динамику процесса, но и объяснить её причины в соответствии с законами.

Записать отчёт в тетрадь рекомендуем по следующей схеме [8].

### Форма отчёта

Тема работы: \_\_\_\_\_.

Техника безопасности при выполнении опытов: \_\_\_\_\_.

Ход опыта записывают в таблицу 5:

Название опыта и цель	Исходные вещества или материалы	Оборудование, посуда. Условия протекания опыта	Наблюдающиеся явления и их объяснения. Уравнения реакций (если происходят)	Выводы

### Инструкционная карточка

#### к лабораторной работе "Цветные реакции на белки"

##### 1) Биуретовая реакция (обнаружение в белках пептидных связей)

Эта реакция обусловлена наличием в белковой молекуле пептидных связей, возникающих при взаимодействии молекул аминокислот.

В результате взаимодействия ионов двухвалентной меди с пептидными связями в щелочной среде образуется комплексное соединение, окрашенное в красно-фиолетовый цвет.

Ход работы: к 5 каплям исследуемого раствора белка и желатина добавляем 3 капли 10% р-ра NaOH и 1 каплю 1 % р-ра CuSO<sub>4</sub>. При наличии белка в пробирке появляется устойчивое сине-фиолетовое окрашивание.

##### 2) Ксантопротеиновая реакция

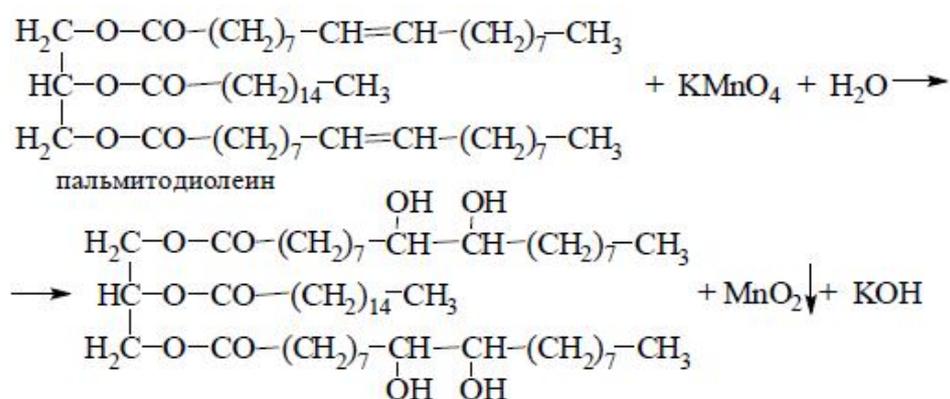
Эта реакция основана на образовании нитропроизводных ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан). Нитропроизводные имеют желтую окраску в кислой среде и оранжевую – в нейтральной и щелочных средах (*ксантос* – по-гречески – желтый).

Ход работы: берут 2 пробирки и наливают в первую 5 капель раствора яичного белка, а во вторую – 5 капель раствора желатина. Затем в обе пробирки добавляют по 3-5 капель концентрированной азотной кислоты. Выпадает осадок свернувшегося белка

**Опыт №1**

**Взаимодействие растительного масла с водным раствором перманганата калия (реакция Вагнера)**

В пробирку наливают 2–3 капли растительного масла, 1 мл 10 %-го раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 1 мл 1 %-го раствора KMnO<sub>4</sub>. Смесь энергично встряхивают. При этом розово-фиолетовая окраска перманганата калия исчезает – происходит окисление остатков непредельных ВЖК, входящих в состав масла. Методом электронного баланса подберите коэффициенты в уравнении реакции.



**Опыт №2**

**Реакция Фоя на цистеин. Принцип:** цистеин, содержащий сульфгидрильную группу (-SH), при нагревании подвергается гидролизу с образованием сульфида свинца Na<sub>2</sub>S. Ацетат свинца реагирует со щелочью с образованием пюмбита натрия:



Сульфид натрия при взаимодействии с пюмбитом дает черный (или бурый) осадок сульфида свинца: Na<sub>2</sub>S + Pb(ONa)<sub>2</sub> + 2H<sub>2</sub>O → PbS↓ + 4NaOH.

**Ход работы.** К 5 каплям раствора яичного белка добавляют 5 капель 30%-ного раствора NaOH и 1 каплю 5% -ного раствора (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Pb. Помещают в кипящую водяную баню на 2-3 мин. Наблюдают появление черного или бурого осадка.

**Практическое значение цветных реакций на белки и аминокислоты:**

- Биуретовая реакция используется для качественного и количественного определения белка в биологических жидкостях.
- Нингидриновая реакция используется для качественного и количественного определения свободных аминокислот в биологических жидкостях.
- Цветные реакции на отдельные аминокислоты используются для изучения химического состава белков.

**Ситуационные задачи на тему липиды.**

**Задача №1**

**Почему, масляные краски, нанесённые на известковый грунт, быстро разрушаются?**

*Ответ.* В состав масел входят карбоновые кислоты, способные взаимодействовать с гидроксидом кальция – основой известкового грунта. Это является причиной разрушения красочного слоя.

**Задача №2**

**Назовите кетоновые тела, из чего они синтезируются. Нормальный уровень кетоновых тел в крови и головном мозге у маленьких детей вдвое выше, чем у взрослых, что проявляется частыми ацетонемическими рвотами.**

*Ответ:*

К кетоновым телам относятся: ацетон,  $\beta$ -оксимасляная, ацетоуксусная кислота. Высокий уровень кетоновых тел у детей связан с физиологической гипогликемией, вследствие которой активно идет распад ТАГ на высшие жирные кислоты (В. Ж.К.), глицерин (т. к. глюкоза не может являться источником энергии). ВЖК окисляются до ацетил коА – источника синтеза кетоновых тел.

**Задача №3**

**У больного желчекаменной болезнью при зондировании 12-перстной кишки установлена задержка оттока желчи из желчного пузыря. Нарушается ли при этом переваривание липидов в ЖКТ и почему?**

*Ответ:*

Да нарушается. В состав желчи входят желчные кислоты, участвующие в эмульгировании липидов, активировании липазы, во всасывании продуктов распада нерастворимых в воде липидов.

**Инструктивная карточка к лабораторной работе «Исследования действия липазы поджелудочной железы»**

**Цель:** Изучение действия липазы поджелудочной железы.

**Реактивы:** молоко, разбавленное 1:10; 0,1% -ый раствор фенолфталеина в 60% - ом этаноле; 0,1% - раствор гидроксида натрия. В качестве источника липазы берут таблетки панкреатина, которые смачиваем водой и после удаления оболочки, растираем в ступке.

**Оборудование:** колбы на 25 мл, мерные цилиндры V= 10мл, пипетки на 2мл, стаканчики для титрования, термостат, кипящая водяная баня, бюретки.

**Ход работы.** Готовят 3 колбы для опытных и контрольной проб. Для контрольной пробы липазу (содержащуюся в панкреатине) предварительно кипятят в течение 10 мин на кипящей бане. В каждую колбу наливают молоко, препарат липазы и желчь, как указано в таблице 6.

Компоненты инкубационной смеси	Опыт 1, мл	Опыт 2, мл	Контроль, мл
Молоко (разведенное в соотношении 1:10)			
Препарат липазы			(прокипяченная)

Приготовленные инкубационные смеси тщательно перемешивают. Затем из каждой колбы отбирают по 2 мл смеси в заранее приготовленные стаканчики для титрования. В каждый стаканчик добавляют по 2 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором NaOH до слабо-розового окрашивания. При первом титровании нейтрализуются органические кислоты – молочная и другие, которые присутствуют в молоке до начала действия липазы.

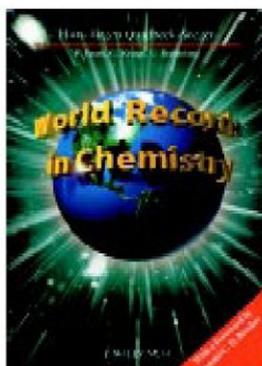
Оставшуюся в колбах смесь помещают в термостат (температура 38-

40°C), и через определенные интервалы (10, 20, 30, 40 мин) из каждой пробы отбирают (не вынимая из термостата) по 2 мл смеси и титруют 0,01 моль/л раствором NaOH. Время титрования и объем гидроксида натрия фиксируют в таблице 7.

Время инкубации, мин	Объем NaOH, пошедшего на титрование, мл	Контроль
Опыт 1	Опыт 2	

Результаты первого титрования, полученного до начала действия липазы, вычитают из результатов последующих титрований.

На основании полученных данных строят график, где по оси абсцисс откладывают время (в минутах), а по оси ординат – активность липазы, выраженную объемом раствора NaOH (в мл), потраченного на нейтрализацию жирных кислот, образовавшихся за данный отрезок времени.



# Химики со шприцом

Одно из самых заметных достижений синтетической органической химии — получение новых лекарственных средств. Синтезировать новые лекарства трудно. В основном потому, что плохо известно, как связано строение молекулы и биологическое действие лекарства. Малейшие изменения структуры молекулы могут привести к исчезновению или сильному изменению биологической активности. И наоборот, почти одинаковая активность нередко наблюдается у веществ разной химической природы. Например, если в молекуле морфина — сильного наркотика — заменить один из атомов водорода на метильную группу, то получится сравнительно безвредное вещество кодеин. А вот обратный пример. Природный алкалоид кокаин (структура 1) раньше применяли для местного обезболивания. Однако кокаин обладает наркотическим действием, и применение его опасно, поэтому в медицинской практике его давно заменили на синтетический аналог, который назвали новокаином (структура 2). Как видно, эти молекулы совершенно различны по структуре.

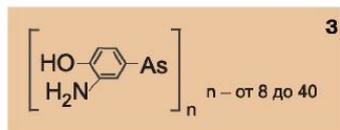
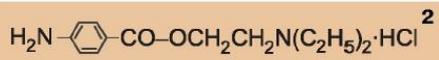
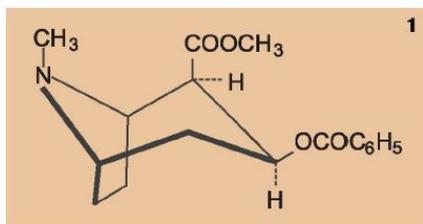
В начале XX века немецкий биохимик Пауль Эрлих (1851–1915) предложил искать новые биологически активные вещества методом скрининга (от англ. screening — просеивание). Множество различных химических соединений, в том числе вновь синтезированные, с помощью стандартных методов подвергают проверке на биологическую активность в надежде на то, что рано или поздно на «сите» блеснет самородок — вещество с нужными свойствами. Сам Эрлих в поиске эффективного лекарства от сифилиса синтезировал 605 веществ, и лишь следую-

щий «препарат 606», названный позже сальварсаном (структура 3), обладал нужными свойствами. Тем не менее считают, что Эрлиху повезло.

В начале XX века лишь единицы индивидуальные химических соединений применялись как лекарственные средства. Сейчас таких много тысяч. Только в 1930-х годах после открытия антибактериального действия сульфаниламида были синтезированы и испытаны сотни его аналогов, из которых сформировалась большая группа сульфаниламидных препаратов (норсульфазол, сульфадимезин, сульфадиметоксин, этазол, сульгин, фталазол и другие). После открытия транквилизирующего (нейролептического) действия элениума появились десятки близких по структуре соединений, составивших большую группу современных транквилизаторов (нозапам, лоразепам, феназепам, тетразепам и так далее). Если в первом издании справочника М.Д.Машковского «Лекарственные средства» (1954) содержались сведения о 555 основных лекарственных препаратах, то в последнем, четырнадцатом, издании (2000) — более чем о двух тысячах. Поиском новых лекарственных средств занимаются в крупнейших научных центрах во всем мире. О проблемах и успехах в этой области можно прочитать в статье А.М.Шкроба «Молекулы лечат» («Химия и жизнь», 1998, № 1–3).

Авторы книги «Мировые рекорды в химии» приводят список деятелей искусства, умерших в прошлом от болезней, которые современная медицина могла бы вылечить:

- чума** — Мазаччо, живописец (1401–1428), Джорджоне, живописец (1477–1510);
- лихорадка** — Рафаэль, живописец (1483–1520), Моцарт, композитор (1756–1791);
- туберкулез** — Джон Китс, поэт (1795–1821), Генрих Гейне, поэт (1797–1856), Фредерик Шопен, композитор (1810–1849), Эмилия Бронте, писательница (1818–1840), Анна Бронте, писательница (1820–1849),





САМОЕ, САМОЕ В ХИМИИ

Джордж Оруэлл, писатель (1903–1950);  
**тиф** — Франц Шуберт, композитор (1797–1828);  
**сифилис** — Роберт Шуман, композитор (1810–1856), Шарль Бодлер, писатель (1821–1867), Фридрих Ницше, поэт и философ (1844–1900), Поль Гоген, живописец (1848–1903), Ги де Мопассан, писатель (1850–1893), Гуго Вольф, композитор (1860–1903).

**В** о многом благодаря лекарственным средствам средняя продолжительность жизни в развитых странах за последнее столетие удвоилась. В Германии смертность от пневмонии, которая в 1936 году составляла 165 на 100 тыс. населения, снизилась к 1985 году в результате применения сульфаниламидных препаратов до 17; смертность от туберкулеза с 1930-го по 1985 год уменьшилась в результате применения анти-туберкулезных препаратов еще разительнее — с 158 до 1,9. В США только за период с 1955-го по 1996 год удалось снизить смертность от ревматизма на 83%, от атеросклероза — на 74%, от язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — на 72% и так далее.

Какие же лекарства наиболее распространены в мире? Вычислить рекордсмена по количеству принимаемых людьми таблеток вряд ли возможно — одно и то же лекарство может быть в разных дозировках. Зато известно, какие лекарства принесли наибольший доход. В книге «Мировые рекорды в химии» приведен десяток рекордсменов по данным на конец 1990-х годов. Структурные формулы этих соединений не приводятся, так как в них нет ничего «рекордного»; при желании их можно найти в справочнике Машковского.

Несмотря на то что в московских аптеках почти все эти препараты есть, они незнакомы подавляющему большинству граждан, а несколько лет назад были незнакомы и большинству врачей. При рыночных отношениях предложение определяется платежеспособным спросом, а какой спрос может быть, например, на золофт, если цена одной его упаковки (28 таблеток) доходит до 1500 рублей?

Торговое название	Продажа, млрд. долл.	Применение	Российское название и синонимы
Losec	3,8	Лечение язвы желудка	Омепразол
Zocor	2,8	Снижение содержания холестерина в крови	Зокор (симвастатин)
Prozac	2,4	Антидепрессант	Прозак (флуоксетин и др.)
Zantac	2,2	Лечение язвы желудка	Зантак (ранитидин)
Norvasc	2,0	Гипертония	Норваск (амлодипин)
Renitec	1,9	Гипертония	Ренитек инворил, (эналаприл, эднит, энам, энап, и др.)
Augmentin	1,4	Антибиотик	Амоксициллин (амоксилар, амоксиклав, хиконцил и др.)
Zoloft	1,4	Антидепрессант	Золофт (сертралин)
Seroxat	1,4	Антидепрессант	Пароксетин
Ciproxin	1,4	Антибактериальный препарат	Ципрофлоксатин (ципробай, ципролет, ципробид и др.)

В развитых странах наибольший доход приносит продажа лекарственных средств, предназначенных для лечения болезней сердечно-сосудистой системы. На втором месте — средства для лечения пищеварительной системы и нарушений обмена веществ. Далее идут (в порядке уменьшения объема продаж) средства для лечения центральной нервной системы, органов дыхания, бактериальных инфекций, мочеполовой системы (включая половые гормоны), кожных заболеваний, костно-мышечной системы, заболеваний крови, иммунной системы, различные гормональные препараты (кроме половых), диагностические средства. По оценкам, 22% людей в возрасте от 30 до 49 лет принимают таблетки ежедневно (или почти каждый день); для возрастной группы от 50 до 59 лет этот показатель возрастает до 43%, а для людей старше 60 лет — до 66%. В то же время 40% населения развитых стран редко принимает лекарства, а 10% утверждают даже, что никогда этого не делают.

**И.Леенсон,**  
 по материалам книги  
 «Мировые рекорды в химии»

**Задания для решения «кейсов»**

**Вариант 1**

**Задания**

- 1) Прочитайте статью И. Леенсона «Химики со шприцом»
- 2) Что такое «Лекарственные препараты»? Изложите суть механизмов работы лекарственных препаратов.
- 3) Предложите задания по данной теме.

**Вариант 2**

**Задания**

- 1) Прочитайте статью P.J. O'BRIEN «Молекулярные механизмы цитотоксичности хинона»
- 2) Какие существуют разработки у российских ученых в области противоопухолевых препаратов?
- 3) Раскройте физиологическую роль в использовании хинонов в качестве цитотоксинов

**Вариант 3**

**Задания**

- 1) Прочитайте статью Asche «Противоопухолевые хиноны»
- 2) Раскройте цитотоксическую роль антрациклиновых антибиотиков?
- 3) Предложите задания по данной теме.

## Итоговое тестирование

*1. Структурным элементом простых белков является:*

1. мононуклеотиды;
2. глюкоза;
3. аминокислоты;
4. глицерин.

*2. Укажите биологические полимеры:*

1. простые белки;
2. нейтральный жир;
3. стерин;
4. витамин А;
5. аминокислоты.

*3. Химическая связь, которая подвергается гидролизу при распаде крахмала:*

1.  $\alpha$ -1,4-О-гликозидная;
2. сложноэфирная;
3.  $\beta$ -1,4-О-гликозидная;
4. пептидная.

*4. Как называется химическая связь, образованная остатками высших жирных кислот и глицерина :*

1. сложноэфирная;
2. дисульфидная;
3. пептидная;
4. водородная;
5. простая эфирная.

*5. Мономерным звеном гликогена является:*

1. мононуклеотиды;

2. глюкоза;
3. фруктоза + глюкоза;
4. галактоза.

*6. Укажите вещества относящиеся к гомополисахаридам*

1. хондроитинсульфаты;
2. глюкуроновая кислота;
3. гликоген;
4. гепарин;
5. целлюлоза.

*7. Укажите моносахариды, которые образуются при кислотном гидролизе мальтозы:*

1. два остатка D-глюкозы;
2. альфа-D-глюкоза и бета-D-галактоза;
3. D-глюкоза и D-фруктоза;
4. D-глюкоза и D-манноза.

*8. Необратимая денатурация происходит при:*

1. кратковременном воздействии спирта
2. высаливании;
3. действии сильных кислот;
4. под действием солей тяжелых металлов.

*9. Большинство ферментов организма проявляют максимальную активность при  $T = 37^{\circ}\text{C}$ . При увеличении температуры до  $60^{\circ}\text{C}$  активность ферментов значительно снижается, так как.*

*Сравните ферменты с неорганическими катализаторами:*

*А – сходство с неорганическими катализаторами;*

*Б – отличия от неорганических катализаторов.*

1. Ускоряют только возможные реакции
2. Способны к регуляторной активности
3. Для обратимых процессов и прямая, и обратная реакция

катализируется одним и тем же ферментом

4. Не расходуются в ходе реакции
5. Обладают высокой специфичностью действия.
6. Обладают высокой каталитической активностью.
7. Действуют в мягких условиях (Т, рН).

*10. Ферменты по химической природе являются:*

1. углеводами;
2. белками;
3. липидами;
4. нуклеотидами

*11. Углеводами называют производные*

1. спиртов и карбонильных соединений
2. карбоновых кислот и аминов
3. карбоновых кислот и спиртов
4. спиртов и аминов

*12. К моносахаридам относятся*

1. целлобиоза
2. глюкоза
3. лактоза
4. мальтоза

*13. Моносахариды обладают оптической активностью, потому что*

1. содержат альдегидную группу
2. содержат асимметрические атомы углерода
3. содержат несколько спиртовых гидроксильных групп
4. не содержат гликозидный гидроксил

*14. Выберите моносахариды-гексозы*

1. рибоза
2. фруктоза
3. манноза

4. эритроза
5. глицериновый альдегид

*15. В нуклеозидах моносахарид соединен с азотистым основанием:*

1. O-гликозидной связью
2. амидной связью
3. N-гликозидной связью
4. пептидной связью

*16. Основная связь в молекуле лактозы*

1.  $\alpha$ -1,4-O-гликозидная
2.  $\beta$ -1,4-O-гликозидная
3.  $\alpha$ -1,6-O-гликозидная
4.  $\beta$ -1,6-O-гликозидная

*17. К гетерополисахаридам относятся*

1. мальтоза
2. крахмал
3. хондроитинсульфат
4. гликоген
5. гиалуроновая кислота

*18. Редуцирующие дисахариды способны вступать в реакции восстановления потому что:*

1. у них есть свободный гликозидный гидроксил
2. есть спиртовые гидроксилы
3. есть гликозидная связь
4. есть асимметрические атомы углерода

*19. Крахмал и целлюлоза различаются*

1. растворимостью в воде
2. типом связи между мономерными звеньями
3. величиной и формой молекул
4. мономерными звеньями

*20. Неомыляемые липиды в отличии от омыляемых:*

1. подвергаются гидролизу в присутствие кислоты
2. не растворяются в воде
3. содержат сложноэфирную связь
4. не подвергаются гидролизу

*21. Жиры и масла отличаются друг от друга*

1. агрегатным состоянием при комнатной температуре
2. составом жирных кислот
3. количеством жирных кислот
4. растворимостью в воде

*22. Жиры относятся к классу*

1. простых омыляемых липидов
2. неомыляемых липидов
3. аминоспиртов
4. сложных омыляемых липидов

*23. К желчным кислотам относятся*

1. холестерин
2. холевая кислота
3. арахидоновая кислота
4. 7-дезоксихолевая кислота

**Критерии оценивания результатов тестирования**

«5» - 20-23 балла

«4» - 16-20 баллов

«3» - 11-16 баллов

«2» - 0-11 баллов