

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего профессионального образования

«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Невинномысский технологический институт (филиал) СКФУ

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

по выполнению курсовой работы

по дисциплине « Химическая технология синтетически биологически активных веществ»

для студентов очной формы обучения

направления подготовки

18.03.01 Химическая технология

Невинномысск 2021

Методические указания разработаны в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочей программы дисциплины «Химическая технология синтетических биологически активных веществ». Указания предназначены для студентов очной формы обучения направления подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Содержат основные тематику курсовых работ, структуру работы, порядок оформления работы, критерии оценивания, а также список рекомендуемой литературы.

Составители

С.А. Лищенко, ст. преподаватель

К.С. Сылко, ассистент.

Отв. редактор

А.Л. Проскурнин, канд.хим.наук, доцент.

Содержание

Введение	4
Цель, задачи	4
Формулировка задания	5
СТРУКТУРЫ РАБОТЫ	6
Общие требования к написанию и оформлению работы	7
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАНИЯ	8
КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РАБОТЫ	8
ПОРЯДОК ЗАЩИТЫ РАБОТЫ	9
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	10

Введение

Дисциплина «Химическая технология синтетических биологически активных веществ» относится к дисциплине вариативной части. Она направлена на формирование компетенций обучающихся в процессе выполнения работ, определенных ФГОС ВО.

В результате освоения материала всех разделов пособия по дисциплине «Химическая технология синтетических БАВ» ООП студент приобретает следующие компетенции:

ПК-1 способность и готовность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Знать: технологический процесс в соответствии с регламентом, технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Уметь: использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Владеть: способностью и готовностью осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом

ПК-10 способность проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Знать: анализ сырья, материалов и готовой продукции

Уметь: проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Владеть: способностью проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Методические указания составлены на современном научном уровне и рассчитаны на студентов, по направлению 18.03.01 Химическая технология.

Для подготовки курсовой работы студент должен изучить материал по соответствующей теме, используя основную и дополнительную литературу.

ЦЕЛЬ, ЗАДАЧИ

Цель: углубление, обобщение, систематизация и закрепление полученных теоретических знаний и практических умений

Задачи: приобретение навыков самостоятельной работы с теоретическим и практическим материалом;

приобретение навыков анализирования и обобщения практического материала по теме, умений применять теоретические знания в решении практических задач, а также

развитие творческой инициативы студентов, их самостоятельности при подборе теоретического материала и изучении практических ситуаций;

формирование умений применять теоретические знания при решении поставленных задач, использования справочной и нормативной документации по дисциплине.

ФОРМУЛИРОВКА ЗАДАНИЯ

Первым делом студент выберет тему курсовой работы, которая соответствует личному и профессиональному интересу.

Примерная тематика курсовых работ

1. Производство бензилпеницилина.
2. Производство фенаcetина.
3. Сушка антибиотиков. Распылительная сушилка.
4. Производство гваякола.
5. Производство стрептоцида из фенилуретана.
6. Получение синтетической аскорбиновой кислоты из L-сорбозы.
7. Производство витамина В2. Стадия конденсации 3,4-ксилил-6-фенилазо1-рибамина с барбитуровой кислотой.
8. Производство витамина Д3. Стадия получения бензоат холестерина.
9. Производство никотиновой кислоты. Стадия – окислительный аммонолиз.
10. Производство липоевой кислоты. Стадия – получение хлорангидридмоноэтилового эфира адипиновой кислоты.
11. Производство фолиевой кислоты. Стадия конденсации трех компонентов: p-аминобензоилглутаминовая кислота + 2,3-дибромпропионовый альдегид + 2,4,5-триамино-6-оксипиримидин-сульфат
12. Глубинный аэробный периодический процесс.
13. Технология приготовления питательных сред для микробиологической промышленности.
14. Выделение и очистка продуктов микробиаьного синтеза.
15. Получение технологических ферментных препаратов методом поверхностного культивирования.
16. Интенсивные технологии получения этанола из сельскохозяйственного сырья.
17. Технология производства лимонной кислоты методом поверхностного культивирования.

- 18.Технология ферментативного производства фруктозной патоки.
- 19.Технология подготовки сульфитных щелоков к выращиванию микроорганизмов.
- 20.Технология выращивания и выделения кормовых дрожжей при переработке мелассной барды.
- 21.Биосинтез БАВ из хлореллы.
- 22.Технология стадии подготовки гидролизата для культивирования микроорганизмов.
- 23.Технология гидролиза растительного сырья (JjD). Технология синтеза пенициллина.
- 24.Производство искусственных подсластителей и заменителей сахара.
- 25.Технология получения иммобилизованных ферментов.

После определения темы студент должен ознакомиться с вопросами, подлежащими разработке и рассмотрению и контрольными сроками представления отдельных разделов работы преподавателю, отражающихся в задании на курсовую работу. Графический материал не предусмотрен

Перечень подлежащих разработке вопросов:

- а) по теоретической части – характеристика сырья и готового продукта;
–физико-химические основы процесса ;
– технологическое оформление процесса
- б) по аналитической части:
– алгоритм расчета материального баланса процесса;
–алгоритм расчета теплового баланса процесса;

СТРУКТУРЫ РАБОТЫ

1. Титульный лист.
2. Задание на курсовую работу
- 3.Содержание
4. Введение
5. Основная часть (состоит из теоретической и аналитической частей)
6. Заключение
7. Список использованных источников
8. Приложения.
9. Отзыв руководителя

Титульный лист – оформляется по установленному образцу (Приложение 1).
Перенос слов на титульном листе не допускается. Точка в конце предложений не ставится.

Задание на курсовую работу – выдается руководителем

Содержание – включает вопросы темы в виде заголовков, глав или параграфов, наименование всех разделов и подразделов, заключение, список использованной литературы, наименование приложений с указанием страниц, с которых начинаются эти элементы курсовой работы.

Введение – раскрывается актуальность темы, формулируются цели и задачи работы. Во введении может быть отражена практическая значимость работы, которая состоит, прежде всего, в том, что результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию их в организации и планировании хозяйственной деятельности предприятия, выработке его ценовой, ассортиментной, финансовой и социальной политики.

В **основной** части курсовой работы практического или экспериментального характера производится деление собранного материала на две части:

- теоретическая часть содержатся теоретические основы разрабатываемой темы; рассматриваются характеристика сырья и готового продукта; физико-химические основы процесса; технологическое оформление процесса;
- аналитическая часть носит аналитический (практический) характер. Содержит алгоритм расчета материального и теплового балансов процесса (или математическую модель производства).

Заключение курсовой работы должно отражать краткий итог проведенного тематического анализа и включать основные выводы. Заключительная часть курсовой работы должна быть достаточно краткой и тщательно отредактированной.

Список использованных источников содержит все источники, которые студент использовал в процессе выполнения курсовой работы, при этом должны быть соблюдены общепринятые правила библиографического описания источников.

Приложения к курсовой работе включают материалы, связанные с выполнением курсовой работы, но, которые по каким-либо причинам не включены в основную часть (схемы, таблицы, фотоснимки, плакаты, иллюстрации и т.п.).

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К НАПИСАНИЮ И ОФОРМЛЕНИЮ РАБОТЫ

Курсовая работа оформляется в соответствии с требованиями ЕСКД на листах формата А4 (210 297 мм), на одной стороне листа, которые должны быть сброшюрованы в следующей последовательности: титульный лист, задание, содержание, введение, основное содержание (текст) курсовой работы, заключение, список использованных источников, приложения, отзыв руководителя.

Общий объем курсовой работы должен составлять 30–40 страниц печатного текста, не считая приложений. Текст работы должен быть отпечатан через полтора интервала (1,5 строки), шрифтом Times New Roman, размером 14. Цвет шрифта должен быть черным. Текст следует печатать, соблюдая следующие размеры полей: верхнее – 20 мм, нижнее – 20 мм, левое – 20 мм правое –10 мм. Рамки на полях выполняются в соответствии с требованиями ЕСКД. Абзац: выравнивание – по ширине; первая строка-отступ – 1,25; должен быть выставлен автоматически (не допускается делать абзацный отступ пробелами или табуляцией) интервал перед и после абзаца – 0 пунктов. Функция переноса слов «авто» выставляется обязательно. Изложение основного текста курсовой работы должно быть последовательным, логичным, четким. Особое внимание должно быть обращено на орфографию, синтаксис. Недопустимо механическое переписывание целиком абзацев, страниц, таблиц без ссылки на источники (цитата берется в квадратных скобках указывается номер источника по списку литературы). Сокращение слов в тексте не допускается, за исключением сокращений, установленных ГОСТом. Текст курсовой работы должен иметь сплошную нумерацию страниц. Страницы следует нумеровать арабскими цифрами, соблюдая сквозную нумерацию по всему тексту работы. Номер страницы проставляется справа в нижней части листа без точки. Титульный лист включается в общую нумерацию страниц работы, но номер на нем не проставляется. Приложения оформляются как продолжение курсовой работы на последующих листах, но общий объем курсовой работы оно не входит. В тексте курсовой работы на все приложения должны быть даны ссылки. Каждое приложение следует начинать с новой страницы с указанием наверху справа слова «Приложение» и его номера. Приложения должны иметь заголовок, который записывается симметрично относительно текста с прописной буквы отдельной строкой.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАНИЯ

Первым делом студент выберет тему курсовой работы, который соответствующую личному и профессиональному интересу; После определения темы студент должен познакомиться с вопросами, подлежащими разработке и рассмотрению и контрольными сроками представления отдельных разделов работы преподавателю, отражающихся в задании на курсовую работу. Следующим этапом выполнения курсовой работы является подбор литературы. В процессе выполнения работы студент может использовать учебную, научную и методическую литературу, использовать интернет - ресурсы.

КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РАБОТЫ

Критерии оценивания курсовой работы приведены в Фонде оценочных средств по дисциплине Общая химическая технология

Критерии оценки:

Оценка «отлично» выставляется студенту, полностью освоившему все компетенции и показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений;

Оценка «хорошо» выставляется студенту, если он в недостаточной мере освоил все компетенции, но твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач некоторые неточности;

Оценка «удовлетворительно» выставляется студенту частично и поверхностно освоившему компетенции и показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, недостаточно правильные формулировки базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, но при этом он владеет основными разделами учебной программы, необходимыми для дальнейшего обучения и может применять полученные знания по образцу в стандартной ситуации;

Оценка «неудовлетворительно» выставляется студенту, который не освоил компетенции и не знает большей части основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубые ошибки в формулировках основных понятий дисциплины и не умеет использовать полученные знания при решении типовых практических задач.

ПОРЯДОК ЗАЩИТЫ РАБОТЫ

Защита курсовой работы является обязательной формой проверки выполнения работы. Защита производится на заседании кафедры, специальной комиссией, утверждаемой директором института, состоящей обычно из 2 преподавателей кафедры, при непосредственном участии руководителя, в присутствии студентов. Результаты наиболее интересных курсовых работ могут быть доложены на научных конференциях.

Защита состоит в коротком докладе студента по выполненной работе и в ответах на вопросы присутствующих на защите. Научный руководитель зачитывает отзыв на курсовую работу студента.

Результаты защиты курсовой работы оцениваются дифференцированной отметкой по пятибалльной системе. Оценка курсовой работы заносится в зачетную книжку студента и зачетно-экзаменационную ведомость.

Студент, не представивший в установленный срок курсовую работу или не защитивший ее по неуважительной причине, считается имеющим академическую задолженность.

Курсовые работы, представляющие теоретический и практический интерес, представляют на конкурс в студенческие научные общества, конференции.

При проверке задания, оцениваются

последовательность и рациональность выполнения,

точность используемых формул,

степень соответствия объема и содержания работы теме, правильности и точности в решении задач;

качество оформления работы;

При защите работы оцениваются:

самостоятельность мышления и творческий подход к решению задач;

логику и четкость изложения материала;

обоснованность основных положений работы;

знание литературы по теме;

правильность и полноту ответов на вопросы в ходе защиты курсовой работы.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических

средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено

2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено

3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Приложение 1

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГАОУ ВО «СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Невинномысский технологический институт (филиал) СКФУ

Кафедра химической технологии, машин и аппаратов химических производств

КУРСОВАЯ РАБОТА

по дисциплине

«Общая химическая технология»

на тему

«_____»

Выполнил:

ФИО _____

студент _____ курса группы _____

направления _____

формы обучения _____

(подпись)

Руководитель работы:

(ФИО, должность, кафедра)

Работа допущена к защите _____

(подпись руководителя)

(дата)

Работа выполнена и

защищена с оценкой _____ Дата защиты _____

Члены комиссии _____

(должность)

(подпись)

(И. О. Фамилия)

Невинномысск, 201 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Невинномысский технологический институт (филиал)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

по выполнению лабораторных работ
по дисциплине «Химическая технология синтетических БАВ»
для студентов очной/заочной формы обучения
направления подготовки
18.03.01 Химическая технология

Методические указания разработаны в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочей программы дисциплины «Химическая технология синтетических БАВ». Указания предназначены для студентов очной/заочной формы обучения направления подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Содержат основные разделы изучаемого теоретического материала, перечень вопросов необходимых для проработки, а также список рекомендуемой литературы.

Составители

Отв. редактор

Введение

Методические указания выполнены на современном научном уровне и рассчитано на студентов, обладающих достаточной подготовкой по разделам общей химии, физики и математики.

Методические указания составлены для проведения лабораторных занятий курса «Химическая технология синтетических БАВ» с учетом требований стандарта ФГОС ВО для подготовки бакалавров направления 18.03.01 «Химическая технология».

В результате освоения материала всех разделов пособия по дисциплине «Химическая технология синтетических БАВ» ООП студент приобретает следующие компетенции:

ПК-1 способность и готовность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Знать: технологический процесс в соответствии с регламентом, технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Уметь: использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Владеть: способностью и готовностью осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом

ПК-10 способность проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Знать: анализ сырья, материалов и готовой продукции

Уметь: проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Владеть: способностью проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Лабораторная работа №1

Изучение свойств спиртов

Цель: Исследовать химические свойства спиртов и провести их сравнение.

Теоретическая часть.

Этиловый спирт широко используют в различных областях промышленности и прежде всего в химической. Из него получают синтетический каучук, уксусную кислоту, красители, эссенции, фотопленку, порох, пластмассы. Спирт является хорошим растворителем и антисептиком. Поэтому он находит применение в медицине.

Основным спиртом, используемых в медицинских целях, является этанол. Его используют в качестве наружного антисептического и раздражающего средства для приготовления компрессов и обтираний. Ещё более широко применяется этиловый спирт для приготовления различных настоек, разведений, экстрактов и прочих лекарственных форм.

Спирты довольно широко используются в качестве душистых веществ для составления композиций в парфюмерно-косметической промышленности.

В пищевой промышленности широкое применение спиртов общеизвестно: основой всех алкогольных напитков является этанол, который получается при сбраживании пищевого сырья — винограда, картофеля, пшеницы и прочих крахмало- или сахаросодержащих продуктов. Кроме того, этиловый спирт используется в качестве компонента (растворителя) некоторых пищевых и ароматических эссенций (ароматизаторов), широко используемых в кулинарии, при выпечке кондитерских изделий, производстве шоколада, конфет, напитков, мороженого, варений, желе, джемов, конфитюров и пр.

Однако, этиловым, список спиртов, используемых в индустрии продуктов питания, не ограничивается. Спирты можно встретить среди самых разных пищевых добавок

Практическая часть. Этиловый спирт (этанол) C_2H_5OH — бесцветной жидкость, легко испаряющаяся (температура кипения $64,7\text{ }^\circ\text{C}$, температура плавления $-97,8\text{ }^\circ\text{C}$, оптическая плотность $0,7930$). Спирт, содержащий $4\text{--}5\%$ воды, называют ректификатом, а содержащий только доли процента воды — абсолютным спиртом. Такой спирт получают химической обработкой в присутствии водоотнимающих средств (например, свежепрокаленного CaO).

Как у всех кислородосодержащих соединений, химические свойства этилового спирта определяются, в первую очередь, функциональными группами и, в известной степени, строением радикала.

Характерной особенностью гидроксильной группы этилового спирта является подвижность атома водорода, что объясняется электронным строением гидроксильной группы. Отсюда способность этилового спирта к некоторым реакциям замещения, например,

щелочными металлами. С другой стороны, имеет значение и характер связи углерода с кислородом. Вследствие большой электроотрицательности кислорода по сравнению с углеродом, связь углерод-кислород также в некоторой степени поляризована с частичным положительным зарядом у атома углерода и отрицательным – у кислорода. Однако, эта поляризация не приводит к диссоциации на ионы, спирты не являются электролитами, а представляют собой нейтральные соединения, не изменяющие окраску индикаторов, но они имеют определенный электрический момент диполя.

Спирты являются амфотерными соединениями, то есть могут проявлять как свойства кислот, так и свойства оснований.

Физико-химические свойства спиртов определяются в основном строением углеводородной цепи и функциональной группы –ОН, а также их взаимным влиянием.

Оборудование и реактивы: кипятильные камешки, водяная баня, фильтровальная бумага, стеклянная палочка, колбы для титрования, мерная пипетка на 10

см³ и 5 см³, бюретки, мерный цилиндр, стеклянная воронка, этиловый спирт, изопропиловый спирт (техническое сивушное масло), метиловый спирт, пропиловый спирт, изопропиловый спирт, этиленгликоль, глицерин, медный купорос (кристаллический), натрий металлический, серная кислота (конц.), фенолфталеин, раствор дихромата калия (5 %), серная кислота (разб.), перманганат калия (крист.), лакмусовая бумага, раствор йода (10 %), раствор щелочи (10 %), бура (крист.), соляная кислота (разб.), йодид калия, раствор крахмала, тио-сульфат натрия (стандартный раствор), карбонат калия (кристаллический).

Ход работы:

1. Высаливание спирта из его водного раствора.

Смешайте в пробирке 2 см³ этилового спирта и 2 см³ воды комнатной температуры. Погрузив в смесь термометр, отметьте повышение температуры при смешении спирта с водой на несколько градусов.

Несколько капель полученного ~50 %-ного спирта поместите на стекло и испытайте, горюча ли эта жидкость.

Затем добавьте к смеси около 2 г карбоната калия (или гипосульфита), взболтайте и дайте отстояться. Над водным раствором добавленной соли всплывает слой спирта, который снова испытывают на горючесть.

Разогревание (а также уменьшение объема) при смешении спирта с водой обусловлено гидратацией спирта. Наличие гидратов в водно-спиртовых смесях установил Д.И. Менделеев методом физико-химического анализа, а именно, изучая плотность этих смесей.

Водно-спиртовые смеси, содержащие много воды, негорючи и лишь при нагревании дают горючие пары.

При добавлении минеральных солей, достаточно хорошо растворимых в воде и сильно гидратирующихся в растворе, значительная часть воды связывается, вследствие чего уменьшается гидратация и растворимость спирта. Отслоившийся при высаливании спирт содержит еще до 10 % воды, но уже способен гореть.

2. Обнаружение воды в спирте и обезвоживание спирта.

В фарфоровой чашке или тигле нагрейте на пламени горелки 1,5-2 г $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, перемешивая соль медной проволочкой, до полного исчезновения голубой окраски соли и прекращения выделения паров воды. Дайте остыть полученному белому порошку, пересыпьте его в сухую пробирку и добавьте 2-3 см³ этилового спирта. При встряхивании и слабом нагревании содержимое пробирки (белый порошок) быстро окрашивается в голубой цвет.

Полученный обезвоженный спирт осторожно слейте и используйте для опыта 3.

Чистые спирты часто содержат примесь растворенной воды. В обычном этиловом спирте-ректификате содержится ~5 % воды, которая не может быть удалена простой дробной перегонкой, так как ректификат является постоянно кипящей - азеотропной - смесью. Легко гидратирующиеся вещества: окись кальция, безводный сульфат меди и другие - при добавлении их к спирту связывают содержащуюся в нем воду и при последующей отгонке получается уже безводный - абсолютный - спирт.

Обезвоженный прокаливанием медный купорос, связывая воду, переходит в синий кристаллогидрат $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; по этому изменению окраски легко судить о наличии воды в спирте и о ходе обезвоживания его, а также других, индифферентных к медному купоросу органических жидкостей, в которых он нерастворим. Чрезмерно прокаленный медный купорос гидратируется медленно. Безводный хлорид кальция непригоден для обезвоживания спиртов, так как образует со многими спиртами кристаллоалкоголяты. Концентрированная серная кислота также непригодна для этой цели.

Безводные - абсолютные - спирты обычно очень гигроскопичны. Для удаления последних следов воды из спирта, что необходимо при многих синтезах, добавляют к обезвоженному спирту немного металлического натрия и отгоняют спирт от образовавшихся щелочи и алкоголята.

3. Образование и гидролиз алкоголята.

Полученный в опыте 2 обезвоженный этиловый спирт осторожно слейте с осадка в сухую пробирку и погрузите в него кусочек чистого (свежеотрезанного, очищенного от корочек и отжатого от керосина) металлического натрия размером с горошину. Чтобы

предотвратить разогревание смеси и выкипание спирта, охладите пробирку в стакане с водой. Когда газ станет выделяться спокойно, поднесите пробирку отверстием к пламени горелки. Выделяющийся водород образует с воздухом смесь, вспыхивающую с характерным резким звуком.

Жидкость постепенно густеет, натрий покрывается слоем твердого алкоголята, и реакция замедляется настолько, что для ее ускорения требуется слегка нагревать пробирку. Если выделение водорода почти прекратится, а натрий полностью не растворится, подогрейте смесь до разжижения, удалите из нее оставшийся кусочек натрия при помощи изогнутой проволочки и поместите его в банку для остатков натрия.

Полученный концентрированный раствор алкоголята при охлаждении закристаллизовывается.

Добавьте в ту же пробирку 5-6 см³ воды и испытайте фенолфталеином реакцию полученного раствора.

4. Взаимодействие изоамилового спирта с серной кислотой.

В пробирку поместите 4 см³ холодной концентрированной серной кислоты и осторожно небольшими порциями добавьте 2 см³ изоамилового спирта. Смесь следует часто встряхивать и охлаждать, погружая пробирку в воду, лучше ледяную. По окончании введения спирта полученную однородную, почти не имеющую запаха жидкость оставьте стоять в течение 3... 5 мин, после чего разделите ее на две части.

Половину реакционного раствора осторожно, небольшими порциями вылейте в другую пробирку с 5.7 см³ холодной воды, взбалтывая и хорошо охлаждая. Образуется прозрачный раствор без запаха, в то время как исходный спирт мало растворим в воде и имеет характерный запах.

Если при смешивании спирта с кислотой было допущено разогревание, то водный раствор получается слегка мутным и появляется запах диизоамилового эфира, однако заметного нерастворимого слоя жидкости все же не образуется.

Другую половину реакционного раствора нагрейте почти до кипения в течение 2-3 мин. При этом жидкость сильно бурлит, выделяются мелкие пузырьки газа с характерным запахом сернистого ангидрида. Охладив жидкость, осторожно вылейте ее в пробирку с водой. В этом случае выделяется нерастворимый в воде слой диизоамилового эфира.

5. Окисление этилового спирта хромовой смесью.

Смешайте в пробирке 2 см³ раствора бихромата калия, 1 см³ разбавленной серной кислоты и 0,5 см³ этилового спирта и осторожно нагрейте смесь. Течение реакции окисления обнаруживается по изменению окраски раствора, а образование ацетальдегида - по его характерному запаху.

6. Окисление этилового спирта перманганатом калия.

В пробирку с заранее подогнанной пробкой с отводной трубкой поместите 0,5 г перманганата калия, 3 см³ воды и 0,5 см³ этилового спирта. При слабом нагревании начинается энергичная реакция, поэтому пробирку со смесью охладите в стакане с водой. Затем снова осторожно нагрейте смесь до начала кипения и кипятите 1-2 мин, после чего добавьте 3 см³ разбавленной серной кислоты, внесите кипяточный камешек, присоедините отводную трубку и отгоните около 0,5 см³ жидкости в пробирку-приемник. Отметьте запах отгона и реакцию его на лакмус. С пробой отгона проведите характерную реакцию на уксусную кислоту.

Контрольные вопросы.

1. Охарактеризуйте химические свойства спиртов на примере этилового спирта, аллилового спирта, этиленгликоля и глицерина. Укажите условия проведения реакций.

2. Предложите реакции, с помощью которых можно обнаружить этиловый спирт, метиловый спирт, глицерин.

3. Опишите физические свойства спиртов.

4. Приведите примеры реакций получения первичных, вторичных и третичных спиртов с помощью реактивов Гриньяра.

5. Укажите условия и механизм реакции дегидратации спиртов.

6. Приведите примеры реакций замещения гидроксильной группы в спиртах.

7. Приведите уравнение реакции окисления этилового спирта дихроматом калия и перманганатом калия в кислой среде. Расставьте коэффициенты методом электронного баланса.

8. Укажите области промышленного использования метанола, этанола, пропилового и изобутилового спиртов, этиленгликоля, глицерина.

9. Приведите реакции получения алколюлятов и их гидролиза.

10. Какая реакция называется этерификацией?

Лабораторная работа №2

Получение сложных эфиров минеральных кислот

Цель:изучить на практике синтез сложных эфиров минеральных кислот, научиться проводить реакцию этерификации

Теоретическая часть.

Среди функциональных производных кислот особое место занимают сложные эфиры — производные кислот, у которых кислотный водород заменён на алкильные (или вообще углеводородные) радикалы.

Сложные эфиры делятся в зависимости от того, производной какой кислоты они являются (неорганической или карбоновой).

Среди сложных эфиров особое место занимают природные эфиры — жиры и масла, которые образованы трехатомным спиртом глицерином и высшими жирными кислотами, содержащими четное число углеродных атомов. Жиры входят в состав растительных и животных организмов и служат одним из источников энергии живых организмов, которая выделяется при окислении жиров.

Практическая часть.

Среди изученных и широко применяемых сложных эфиров большинство представляют соединения, полученные на основе карбоновых кислот. Сложные эфиры на основе минеральных (неорганических) кислот не столь разнообразны, такой класс менее многочислен, чем класс карбоновых кислот.

Когда число атомов С в исходных карбоновой кислоте и спирте не превышает 6–8, соответствующие сложные эфиры представляют собой бесцветные маслянистые жидкости, чаще всего с фруктовым запахом. Они составляют группу фруктовых эфиров.

Если в образовании сложного эфира участвует ароматический спирт (содержащий ароматическое ядро), то такие соединения обладают, как правило, не фруктовым, а цветочным запахом. Все соединения этой группы практически нерастворимы в воде, но легко растворимы в большинстве органических растворителей. Интересны эти соединения широким спектром приятных ароматов, некоторые из них вначале были выделены из растений, а позже синтезированы искусственно.

Оборудование и реактивы: пробирки, пипетка, стеклянная палочка, часовое стекло, прямая газоотводная трубка с оттянутым концом, ледяная баня, холодильник, этиловый спирт, борная кислота, серная кислота концентрированная, нитрит натрия, соляная кислота концентрированная

Ход работы:

Получение этилнитрита

В пробирке растворите 1 г нитрита натрия в 2 см³ воды, добавьте 1,5 см³ спирта и раствор хорошо охладите в смеси воды со льдом и снегом. В другой пробирке смешайте 1 см³ концентрированной соляной кислоты с 1 см³ воды и также охладите смесь до 0 °С. Осторожно, малыми порциями, влейте кислоту в водно-спиртовой раствор нитрита натрия, все время взбалтывая и тщательно охлаждая смесь. Над водным раствором быстро всплывает желтоватый слой этилнитрита, имеющий приятный фруктовый запах.

Образование эфира борной кислоты.

Нагрейте в пробирке 1,5-2 г борной кислоты, при этом пробирку держите горизонтально и прогрейте время от времени ее стенки пламенем горелки для удаления капель воды. Кислота постепенно обезвоживается и плавится. Когда последние кристаллики исчезнут, дайте пробирке остыть в горизонтальном положении; густой прозрачный плав затвердевает, частично растрескиваясь. Затем добавьте 4-5 см³ спирта, 2 см³ концентрированной серной кислоты и внесите кипяточные камешки. Пробирку закройте заранее подготовленной пробкой с отводной трубкой, присоедините холодильник и отгоните 1-2 см³ жидкости в сухую пробирку.

Часть отгона вылейте на часовое стекло и подожгите; отметьте характерную окраску пламени и выделение негорючих продуктов, образующих белый налет на поднесенном холодном стекле. К другой части отгона при встряхивании добавьте по каплям воду.

Контрольные вопросы.

1. Охарактеризуйте физические свойства сложных эфиров минеральных кислот. Проведите их сравнение с физическими свойствами сложных эфиров карбоновых кислот.
2. Объясните аналитический эффект реакции этилнитрита с йодидом калия и напишите уравнения реакций, протекающих в этом случае.
3. Укажите условия протекания гидролиза сложных эфиров.
4. Укажите биологическое действие на организм человека этилнитрита.
5. Приведите возможные области применения сложных эфиров минеральных кислот.
6. Почему алкилнитрит менее растворим в воде, чем исходный спирт?
7. Почему реакцию синтеза этилнитрита осуществляют при тщательном охлаждении?
8. Что называется реакцией этерификации?
9. Укажите, что происходит с химической точки зрения при смешении этилнитрита с раствором щелочи.
10. Перечислите химические свойства нитросоединений, являющихся изомерами эфиров азотистой кислоты.

Лабораторная работа №3

Синтез этилацетата

Цель:изучить на практике синтез сложных эфиров, научиться проводить реакцию этерификации

Теоретическая часть.

Сложные эфиры низших карбоновых кислот спиртов представляют собой летучие, нерастворимые в воде жидкости. Многие из них имеют приятный запах. Они употребляются для отдушки напитков. Сложные эфиры имеют, как правило, более низкую температуру кипения, чем соответствующие им кислоты. Например, стеариновая кислота кипит при 232 °С (P = 15 мм рт. ст.), а метилстеарат— при 215 °С (P =15 мм рт. ст.). Объясняется это тем, что между молекулами сложных эфиров отсутствуют водородные связи.

Сложные эфиры высших жирных кислот и спиртов — воскообразные вещества, не имеют запаха, в воде не растворимы.

Приятныйаромат цветов, плодов, ягод в значительной степени обусловлен присутствием в них тех или иных сложных эфиров.

Жирышироко распространены в природе. Наряду с углеводородами и белками они входят в состав всех растительных и животных организмов и составляют одну из основных частей нашей пищи.

По агрегатному состоянию при комнатной температуре жиры делятся на жидкие и твердые. Твердые жиры, как правило, образованы предельными кислотами, жидкие жиры (их часто называют маслами) — непредельными. Жиры растворимы в органических растворителях и нерастворимы в воде.

Практическая часть.

Получение с помощью реакции этерификации, при нагревании кислоты и спирта в присутствии серной кислоты или других минеральных кислот. Минеральные кислоты (точнее протон, образующийся при диссоциации этих кислот) являются катализатором реакции. Изотопными исследованиями показано, что в реакции этерификации от молекулы спирта отделяется атом водорода, а от молекулы кислоты - гидроксильная группа. Эта реакция обратима и подчиняется правилу Ле – Шателье. Для увеличения выхода сложных эфиров необходимо удалять из реакционной среды образующуюся воду.

Оборудование и реактивы:

коническая колба, обратный воздушный холодильник, водяная баня, воронка Бюхнера, термометр, фильтровальная бумага, уксусная кислота, этанол, серная кислота концентрированная, насыщенный раствор хлорида кальция, сульфат натрия.

Ход работы:

В колбу налейте 5 см³ этилового спирта и 5 см³ концентрированной серной кислоты, а затем соберите установку для синтеза.

В капельную воронку налейте смесь спирта и уксусной кислоты.

Колбу со смесью спирта и серной кислоты нагрейте на песчаной бане до температуры 140.150 °С и начинайте приливать из капельной воронки смесь этилового спирта и уксусной кислоты с такой же скоростью, с какой отгоняются продукты реакции. После окончания реакции (прекращение поступления отгона в приемник) содержимое приемника перелейте в дели-тельную воронку, добавьте в нее концентрированный раствор соды для нейтрализации отогнанной, не вступившей в реакцию, уксусной кислоты. Промывку считают законченной, если не выделяются пузырьки углекислого газа.

Эфирный слой отделите и промойте от остатков спирта насыщенным раствором хлорида кальция, объем которого берут в два раза меньше объема образовавшегося эфира.

Эфирный (верхний) слой перенесите в сухую коническую колбу с притертой пробкой и добавьте к нему 5.10 г безводного сульфата натрия (хлорида кальция) для удаления воды.

Соберите установку для перегонки этилацетата и отберите фракцию с температурой кипения 75.78 °С. Замерьте объем, вычислите массу полученного этилацетата и рассчитайте выход по отношению к теоретическому.

Контрольные вопросы.

1. Какие меры техники безопасности следует соблюдать при получении этилацетата?
2. Сформулируйте правила образования названий карбоновых кислот и их производных по рациональной номенклатуре и номенклатуре ИЮПАК. Приведите примеры.
3. Укажите особенности строения молекул: а) муравьиной кислоты; б) уксусной кислоты; в) этилацетата; г) хлорангидрида уксусной кислоты; д) уксусного ангидрида; е) амида уксусной кислоты.
4. Напишите уравнения реакции получения всеми возможными способами: а) уксусной кислоты; б) этилацетата.
5. Охарактеризуйте химические свойства карбоновых кислот (на примере уксусной кислоты). Приведите уравнения реакций, укажите условия:
а) образования солей, б) образования производных (ангидридов, галогенангидридов, сложных эфиров, амидов, нитрилов); в) замещения атома водорода в α-положении к функциональной группе; г) декарбоксилирования.
6. Охарактеризуйте химические свойства сложных эфиров (на примере этилацетата).

Приведите уравнения реакций и укажите условия:

а) гидролиза (кислотного и щелочного); б) переэтерификации.

7. Какие соединения называются жирами? Приведите примеры.

8. Предложите реакции, при помощи которых можно обнаружить и разделить смесь карбоновой кислоты и сложного эфира.

9. Укажите области применения карбоновых кислот и их производных.

Предложите схему получения уксусной кислоты и этилацетата из неорганических реактивов.

Лабораторная работа №4

Получение хинона из гидрохинона

Цель:изучить на практике методы синтеза и очистки ароматических кислородсодержащих биологически активных веществ

Теоретическая часть.

Хиноны — полностью сопряжённые циклогексадиеноны и их аннелированные аналоги. Существуют два класса хинонов: пара-хиноны с пара — расположением карбонильных групп (1,4-хиноны) и орто-хиноны с орто-расположением карбонильных групп (1,2-хиноны). Благодаря способности к обратимому восстановлению до двухатомных фенолов некоторые производные пара-хинонов участвует в процессах биологического окисления в качестве коферментов ряда оксидоредуктаз.

Ядро хинонов не является ароматическим, вклад резонансных структур ароматического типа в свойства хинонов невелик. Спектроскопические свойства близки к свойствам 1,2-ненасыщенных кетонов, при этом свойства 1,4-хинонов ближе к перекрестно-сопряжённым ненасыщенным 1,4-дикетонов, в то время как 1,2-хиноны ближе к диендионам.

Так, например, простейший 1,4-хинон — пара-бензохинон — имеет жёлтую окраску, тогда как 1,2-бензохинон окрашен в ярко-красный цвет за счёт более длинной цепи сопряжения, обуславливающей батохромный сдвиг.

В инфракрасных спектрах для 1,4-хинонов типичны две полосы поглощения карбонила, обусловленные резонансом Ферми при 5.98 и 6.06 мкм, в случае 1,2-хинонов присутствует слабая полоса при 5.95 мкм и более сильная при 6.02 мкм. В спектрах ¹H ЯМР сигналы протонов хиноидного ядра лежат в области $\delta \sim 6.7$, что близко к к химическим сдвигам протонов при двойной связи α,β -ненасыщенных кетонов (δ 6.63 для α -протона метилвинилкетона[3]) и указывает на отсутствие эффекта кольцевого тока ароматической π -системы, то есть на неароматичность хиноидного ядра.

Хиноны — кристаллические вещества с высокими температурами плавления, низшие хиноны окрашены, так как молекула имеет протяжённую цепь сопряжения.

Практическая часть.

Общий метод синтеза хинонов — как моноциклических бензохинонов и их производных, так и полициклических конденсированных хинонов, причём если для окисления производных бензола требуется, как правило, наличие электродонорных заместителей, активирующих ароматическое кольцо (например, гидрокси- или аминогрупп), то в случае

полициклических ароматических углеводородов возможно и прямое окисление до соответствующих хинонов.

Окисление активированных ароматических соединений может проводиться с использованием различных окислителей ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{CrO}_4$ в кислой среде, Ag_2O , Fe^{3+}), однако для синтеза пара-бензохинонов наиболее широко используется реакция Тойбера — окисление активированных производных бензола (фенолов, ароматических аминов, аминифенолов) солью Фреми (нитрозодисульфатом калия).

Оборудование и реактивы: колба, пипетка на 10 см^3 , химический стакан, цилиндр, колба Бунзена, воронка Бюхнера, термометр на $150 \text{ }^\circ\text{C}$, техно-химические весы, разновесы, водяная баня, ледяная баня, установка для перегонки, кипяtilьные камешки, спиртовка, гидрохинон, бихромат калия.

Ход работы:

1. Получение п-хинона.

В небольшую колбу с отводной трубкой и присоединенной к ней широкой холодильной трубкой поместите 1 г гидрохинона, 3 г дихромата калия и 20 см^3 воды. Смесь постепенно буреет, темнеет и сильно густеет вследствие выделения кристаллов хингидрона. Добавьте в колбу 1 см^3 концентрированной серной кислоты, внесите кипяtilьные камешки и нагрейте смесь пламенем горелки до энергичного кипения, собирая отгон в пробирку. Сначала появляются желтые пары хинона, затем быстро отгоняется несколько миллилитров его водного раствора, а в холодильной трубке скапливаются ярко-желтые кристаллы. Когда их количество перестанет увеличиваться, прекратите перегонку, разберите прибор, вытолкните кристаллы из трубочки (палочкой или проволокой), отсосите и отожмите в фильтровальной бумаге. Отметьте характерный запах хинона.

Водный раствор используйте для следующих опытов.

2. Получение хингидрона.

В небольшой стаканчик поместите 0,5 г гидрохинона, прилейте 30 см^3 воды и слегка нагрейте до полного растворения кристаллов. Отдельно в пробирке растворите 0,5 г хинона в 8-9 см^3 спирта и влейте этот раствор в стакан с теплым раствором гидрохинона. Стакан поставьте в холодную воду на 10.15 мин, после чего отсосите выделившиеся зеленовато-черные кристаллы хингидрона, промойте их на фильтре небольшим количеством холодной воды и отожмите в фильтровальной бумаге досуха.

Хингидрон образуется и при непосредственном смешении хинона и гидрохинона. В нем молекулы исходных веществ связаны не только водородными связями, но и переносом части заряда п-электронов бензольного ядра от гидрохинона к хинону.

Хингидрон интенсивно окрашен, почти не имеет запаха и малорастворим в воде. Он часто применяется при потенцио-метрическом определении концентрации ионов водорода, т.е. кислотности растворов ("хингидронный электрод"). Температура плавления хингидрона 171 °С, т.е. выше, чем каждого из его компонентов в отдельности.

При дальнейшем действии окислителя весь гидрохинон (т.е. и свободный и связанный в хингидрон) переходит в бензохинон. Последний имеет едкий, раздражающий запах и очень летуч, несмотря на относительно высокую температуру плавления; поэтому его необходимо хранить в плотно закрытых сосудах. Яркая окраска хинона - пример влияния хиноидной группы атомов на цвет соединения. Дихромат калия в описанных условиях получения хинона можно заменить более растворимой солью $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, а также двуокисью марганца.

Контрольные вопросы.

1. Охарактеризуйте химические свойства фенолов и хинонов. Приведите уравнения реакций, укажите условия.
2. Перечислите реактивы, используемые при синтезе и анализе хинона.
3. Укажите условия проведения синтеза хинона.
4. Укажите переход окраски в условиях синтеза хинона и объясните его с точки зрения теории цветности
5. Что характеризует реакция с бисульфитом натрия в кислой среде?
6. Приведите уравнение реакции восстановления хинона йодидом калия в кислой среде.
7. Перечислите аналитические эффекты реакций, протекающих в данной лабораторной работе.
8. Укажите тип реакции, протекающей при добавлении щелочи к раствору хинона.
9. В каких биологически активных веществах могут встречаться хиноны?
10. Напишите уравнения реакции получения фенола из: а) бензолсульфоокислоты; б) хлорбензола; в) кумола; г) бензол- диазохлорида.

Лабораторная работа №5

Синтез бензойной кислоты

Цель:изучить на практике методы синтеза и очистки ароматических кислородсодержащих биологически активных веществ

Теоретическая часть.

Ароматическими карбоновыми кислотами называются производные бензола, содержащие карбоксильные группы, непосредственно связанные с углеродными атомами бензольного ядра. Кислоты, содержащие карбоксильные группы в боковой цепи, рассматриваются как жирноароматические.

Ароматические кислоты могут быть разделены по количеству карбоксильных групп на одно-, двух- и более основные. Названия кислот, у которых карбоксильная группа непосредственно связана с ядром, производятся от ароматических углеводородов. Названия кислот с карбоксилем в боковой цепи производятся обычно от наименований соответствующих кислот жирного ряда. Наибольшее значение имеют кислоты первого типа: например, бензойная (бензолкарбоновая) C_6H_5-COOH , п-толуиловая (п-толуолкарбоновая), фталевая (1,2-бензолдикарбоновая), изофталевая (1,3-бензолдикарбоновая), терефталевая (1,4-бензолдикарбоновая).

Монокарбоновые кислоты ряда бензола — бесцветные кристаллические вещества с температурой плавления выше $100\text{ }^\circ\text{C}$. Кислоты с пара- положением заместителей плавятся при значительно более высоких температурах, чем их изомеры. Ароматические кислоты кипят при несколько более высоких и плавятся при значительно более высоких температурах, чем кислоты жирного ряда с тем же числом углеродных атомов. Монокарбоновые кислоты довольно плохо растворяются в холодной воде и значительно лучше в горячей. Низшие кислоты летучи с парами воды. В водных растворах монокарбоновые кислоты обнаруживают большую степень диссоциации, чем кислоты жирного ряда: константа диссоциации бензойной кислоты $6,6 \cdot 10^{-5}$, уксусной кислоты $1,8 \cdot 10^{-5}$. При $370\text{ }^\circ\text{C}$ она разлагается до бензола и CO_2 (в небольшом количестве образуются фенол и CO). При взаимодействии с бензоилхлоридом при повышенных температурах бензойная кислота превращается в бензойный ангидрид. Бензойная кислота и ее эфиры содержатся в эфирных маслах (например, в гвоздичном, толуанском и перуанском бальзамах, бензойной смоле). Производное бензойной кислоты и глицина — гиппуровая кислота — продукт жизнедеятельности животных. Кристаллизуется в виде бесцветных пластинок или игл, плавящихся при $121\text{ }^\circ\text{C}$, легко растворимых в спирте и эфире, но трудно растворимых в воде. В настоящее время бензойная кислота довольно широко применяется в промышленности красителей. Бензойная кислота обладает антисептическими свойствами и поэтому используется

для консервирования пищевых продуктов. Значительное применение находят также различные производные бензойной кислоты.

Практическая часть.

Традиционные названия бензойная кислота,

Химическая формула C_6H_5COOH

Молярная масса 122.12 г/моль

Физические свойства

Состояние (ст. усл.) твердая

Термические свойства

Температура плавления 122.4 °C

Температура кипения 249.2 °C

Температура разложения 370 °C

Удельная теплота парообразования 527 Дж/кг

Удельная теплота плавления 18 Дж/кг

Растворимость в воде 0,001 г/100 мл

Оборудование и реактивы: коническая колба, обратный воздушный холодильник, водяная баня, воронка Бюхнера, термометр, фильтровальная бумага, толуол, перманганат калия, этанол, хлороводородная кислота 20%, лакмус вода, БАУ.

Ход работы: В круглодонную колбу вместимостью 200 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 3,4 г растертого в порошок перманганата калия, 1,2 мл толуола, 75 мл воды и 2-3 «кусочка неглазурованного фарфора в качестве «кипятильников». Смесь кипятят на песчаной бане в течение 3-4 ч при периодическом взбалтывании. В процессе реакции исчезает фиолетовая окраска перманганата калия и появляется бурый осадок оксида марганца(IV). Если реакционная смесь по истечении указанного времени остается окрашенной, то через форштосс холодильника добавляют несколько капель этанола до полного обесцвечивания раствора. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера с отсасыванием и промывают на фильтре горячей водой (2 порции по 10 мл). Фильтрат, содержащий бензоат калия, упаривают в фарфоровой чашке до объема 15-20 мл и добавляют к нему 20% раствор хлороводородной кислоты до кислой реакции на лакмус. Выпавшую бензойную кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают на фильтре ледяной водой и перекристаллизовывают из воды с добавлением активированного угля. Выход ~ 70%, т. пл. 122 °C.

Контрольные вопросы.

1. Сравните условия реакций бромирования бензола и толуола. Предложите механизмы реакций.

2. Сравните отношение к окислению бензола и толуола. Почему бензол устойчив к действию окислителей, а гомологи бензола окисляются сравнительно легко.
3. Напишите схемы реакций окисления этилбензола, кумола, о-ксилола, трет-бутилбензола.
4. Предложите механизмы реакций сульфирования бензола и толуола. В чем состоит особенность реакции сульфирования, по сравнению с другими реакциями электрофильного замещения.
5. Напишите схемы реакций сульфирования фенола, нитробензола, бензолсульфо кислоты, этилбензола.
6. Как называются продукты реакции сульфирования ароматических углеводов. Какими свойствами они обладают?
7. Предложите механизмы реакций нитрования бензола и толуола.
8. Как влияет метильный радикал на скорость реакции нитрования толуола по сравнению с бензолом.
9. Напишите схемы реакций нитрования бензойной кислоты, анилина, изопропилбензола, хлорбензола.
10. Какая реакция позволяет отличить углеводороды ароматического ряда от углеводородов жирного ряда.

Лабораторная работа №6

Синтез п-АЦЕТАМИДОФЕНОЛА (ПАРАЦЕТАМОЛА)

Цель:изучить на практике методы синтеза и очистки ароматических кислородсодержащих биологически активных веществ

Теоретическая часть.

Парацетамол (лат. Paracetamolum) - лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, оказывает обезболивающее и жаропонижающее действие. Является широко распространённым центральным ненаркотическим анальгетиком, обладает довольно слабыми противовоспалительными свойствами (и поэтому не имеет связанных с ними побочных эффектов, характерных для НПВП). Вместе с тем, может служить причиной нарушений работы печени, кровеносной системы и почек. Риск нарушений данных органов и систем увеличивается при одновременном принятии спиртного, поэтому лицам, употребляющим алкоголь, рекомендуют употреблять пониженную дозу парацетамола.

Механизм действия и профиль безопасности парацетамола хорошо изучены, его эффективность клинически апробирована, в связи с чем данный препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утверждённый распоряжением Правительства.

Парацетамол является основным метаболитом фенаcetина с химически близкими ему свойствами. При приёме фенаcetина быстро образуется в организме и обуславливает анальгетический эффект последнего. По болеутоляющей активности парацетамол существенно не отличается от фенаcetина, подобно ему, он обладает слабой противовоспалительной активностью. Основными преимуществами парацетамола являются малая токсичность и меньшая способность вызывать образование метгемоглобина. Вместе с тем, этот препарат при длительном применении, особенно в больших дозах, также может вызывать побочные эффекты, в частности, оказывать нефротоксическое и гепатотоксическое действие. Тем не менее, парацетамол остается безопасным и подходящим выбором анальгетика для детей и включён ВОЗ, наряду с ибупрофеном, в список "наиболее действенных, безопасных и эффективных с точки зрения затрат лекарственных средств".

Практическая часть.

Синтез парацетамола выполняют ацетилированием п-аминофенола:

п-Аминофенол получают электролитическим восстановлением нитробензола или из п-нитрохлорбензола:

В процессе синтеза п-аминофенола п-нитрохлорбензол частично гидрируется и ацетилируется, образуя весьма токсическое вещество - п-хлорацетанилид:

Известен также способ синтеза парацетамола из фенола:

Парацетамол представляет собой белое или белое с кремоватым или розовым оттенком кристаллическое вещество, умеренно растворимое в воде, легко растворимое в этаноле, растворимое в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворимое в эфире. Его растворимость в растворах гидроксидов щелочных металлов обусловлена наличием в молекуле свободного фенольного гидроксила. Т. пл. 168-172°C.

Оборудование и реактивы: коническая колба, обратный воздушный холодильник, водяная баня, воронка Бюхнера, термометр, фильтровальная бумага, п-аминофенол, уксусный ангидрид, вода, БАУ.

Ход работы:

В коническую колбу вместимостью 50 мл, снабженную коротким обратным воздушным холодильником, помещают 3,1 г п-аминофенола и 10 мл воды. К полученной суспензии добавляют 3,6 мл уксусного ангидрида. Смесь нагревают на кипящей водяной бане, периодически энергично встряхивая колбу. Через 10 мин весь п-аминофенол растворяется. После охлаждения из реакционной смеси выкристаллизовывается парацетамол, который отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают на фильтре небольшим количеством холодной воды. Продукт перекристаллизовывают из воды, используя активированный уголь, если кристаллы были окрашены. Выход ~ 85%, т. пл. 169 °С.

Контрольные вопросы.

1. Приведите примеры обнаружения аминов действием нитропруссиды натрия, гексацианоферрата (II) калия и смеси хлороформа и спиртового раствора щелочи.
2. Охарактеризуйте изменение основных свойств аминов алифатического и ароматического ряда в сравнении с аммиаком.
3. Охарактеризуйте химические свойства алифатических и ароматических аминов.
4. Укажите способы получения алифатических и ароматических аминов.
5. Перечислите продукты восстановления нитробензола в кислой, нейтральной и щелочной среде.
6. Укажите область применения алифатических и ароматических аминов.
7. Сформулируйте правила образования названий алифатических и ароматических аминов.
8. Укажите условия проведения реакций электрофильного замещения в кольце для анилина.

9. Какие реакционные центры имеют алифатические и ароматические амины? Ответ проиллюстрируйте уравнениями химических реакций.

10. Укажите аналитические эффекты качественных реакций на амины.

Лабораторная работа №7

Гидролиз фенолсалицилата

Цель: изучить на практике щелочной гидролиз ароматических кислородсодержащих биологически активных веществ

Теоретическая часть.

Первыми препаратами, оказывающими специфическое противовоспалительное действие, были салицилаты. Это действие сочетается у них с болеутоляющим и жаропонижающим эффектом, однако по сравнению с анальгетиками-антипиретиками противовоспалительный эффект у них является у них доминирующим.

В 1827 году из коры ивы (*Salix alba*), жаропонижающее действие которой было известно с давних времен, был выделен гликозид салицин. В 1838 году из салицина была получена салициловая кислота, а в 1860 году был осуществлен полный синтез этой кислоты и её натриевой соли. В 1869 году была синтезирована ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Противовоспалительная активность салицилата натрия и его лечебная эффективность при ревматизме (ревматоидной лихорадке) были впервые обнаружены в 1875 году, а в 1899 году получила распространение ацетилсалициловая кислота как препарат, сохраняющий лечебные свойства натрия салицилата, но менее токсичный. В 1879 году было также показано, что салицилаты повышают выведение с мочой мочевой кислоты и они получили применение при лечении подагры.

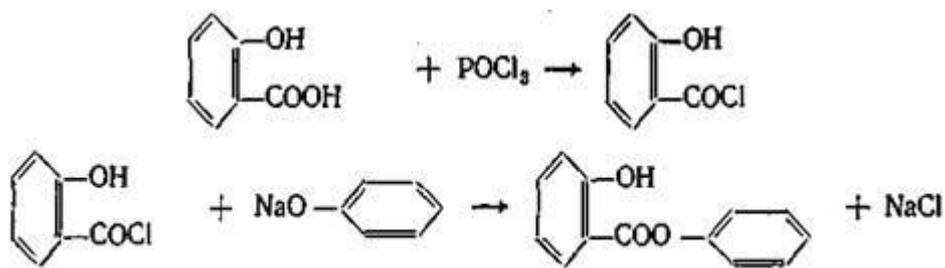
Лекарственные вещества этого типа недавно вновь привлекли к себе внимание, когда химики предприняли поиск соединений, сравнимых по терапевтической активности с препаратами группы кортизона, но не вызывающих характерные для кортикостероидов побочные эффекты.

Первые из синтезированных нестероидных соединений, обнаруживших противовоспалительные свойства, были названы анальгетиками-антипиретиками (т.е. болеутоляющими и жаропонижающими), однако в результате дальнейших испытаний удалось разработать методику, позволяющую отличать активность от других эффектов. Нестероидные противовоспалительные средства применяют при ревматоидном артрите, суставном ревматизме, остеоартрите, которые занимают среди болезней, ограничивающих физическую активность современного человека, второе место после сердечно-сосудистых заболеваний.

Практическая часть.

Мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Температура плавления 42-43°C.

Фенолсалицилат получают синтетически. Наиболее распространенным и общепринятым методом является следующий:



Оборудование и реактивы: коническая колба, обратный воздушный холодильник, водяная баня, воронка Бюхнера, термометр, фильтровальная бумага, фенолсалицилат, установка для получения углекислого газа (аппарат Киппа, заправленный известняком и соляной кислотой), прибор для перегонки с водяным паром, раствор гидроксида натрия 10%, хлороводородная кислота 20%, вода, БАУ.

Ход работы:

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, снабженную обратным холодильником (см.рис.14), помещают 2,5 г фенолсалицилата и 15 мл 10% раствора гидроксида натрия. Смесь кипятят в течение 1,5-2 ч на песчаной бане. После этого смесь охлаждают и пропускают в нее оксид углерода(IV) из аппарата Киппа до полного разложения феноксида натрия. Затем колбу присоединяют к прибору для перегонки с паром и отгоняют фенол с водяным паром, отбирая при этом 300 мл дистиллята. Оставшийся в перегонной колбе раствор салицилата натрия упаривают в фарфоровой чашке до объема 15 мл и добавляют 20% раствор хлороводородной кислоты до сильно кислой реакции на лакмус. Выпавший осадок салициловой кислоты отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из воды с добавлением активированного угля. Выход ~ 75%, т. пл. 159 °С.

Контрольные вопросы.

1. Оцените растворимость фенолов в воде.
2. Изменяют ли фенолы окраску индикаторов? Почему?
3. Сравните кислотные свойства спиртов и фенолов.
4. Напишите реакцию фенола с хлоридом железа (III). В чем практическое значение этой реакции?
5. Напишите реакцию бромирования фенола. В чем практическое значение этой реакции? Какой продукт образуется при бромировании фенола избытком бромной воды?
6. Оцените способность к окислению фенола. Сравните окисляемость фенола с бензолом.

Лабораторная работа №8

Синтез ацетилсалициловой кислоты

Цель: изучить на практике методы синтеза и очистки ароматических кислородсодержащих биологически активных веществ

Теоретическая часть.

Ацетилсалициловая кислота оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие, и её широко применяют при лихорадочных состояниях, головной боли, невралгиях и др. и в качестве противоревматического средства.

Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты (и других салицилатов) объясняется её влиянием на процессы, протекающие в очаге воспаления: уменьшением проницаемости капилляров, понижением активности гиалуронидазы, ограничением энергетического обеспечения воспалительного процесса путём торможения образования АТФ и др. В механизме противовоспалительного действия имеет значение ингибирование биосинтеза простагландинов.

Жаропонижающее действие связано также с влиянием на гипоталамические центры терморегуляции.

Аналгезирующий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности, а также способностью салицилатов уменьшать альгогенное действие брадикинина.

Кроверазжижающее действие аспирина позволяет применять его для снижения внутричерепного давления при головных болях.

Салициловая кислота послужила основой для целого класса лекарственных веществ называемых салицилатами, примером такого препарата является диоксибензойная кислота.

Практическая часть.

Ацетилсалициловая кислота при гидролизе распадается на салициловую и уксусную кислоты. Гидролиз проводят при кипячении раствора ацетилсалициловой кислоты в воде в течение 30 с. После охлаждения салициловая кислота, плохо растворимая в воде, выпадает в осадок в виде пушистых игольчатых кристаллов.

Ничтожно малые количества ацетилсалициловой кислоты обнаруживаются в реакции с реактивом Коберта в присутствии серной кислоты (2 части серной к-ты, одна часть реактива Коберта): раствор окрашивается в розовый цвет (иногда требуется нагревание). Ацетилсалициловая кислота ведёт себя при этом полностью аналогично салициловой к-те.

Ацетилсалициловую кислоту получают из салициловой этерификацией уксусной кислотой.

Оборудование и реактивы: коническая колба, обратный воздушный холодильник, водяная баня, воронка Бюхнера, термометр, фильтровальная бумага, салициловая кислота, уксусный ангидрид, толуол, этанол, вода БАУ.

Ход работы:

В коническую колбу вместимостью 10 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, помещают 1,3 г салициловой кислоты и 1,2 мл уксусного ангидрида и добавляют 1 каплю концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают 1 ч на водяной бане при температуре 60 °С (термометр помещают в баню). После этого температуру повышают до 90-95 °С и продолжают нагревание в течение 1ч. Смесь охлаждают в бане со льдом, выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают сначала ледяной водой, а затем небольшим количеством холодного толуола. Неочищенную ацетилсалициловую кислоту помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, снабженную обратным холодильником, и растворяют в минимальном количестве кипящего этанола (этанол добавляют маленькими порциями через форштосс холодильника). Горячий спиртовой раствор выливают в 2,5- кратный объем теплой воды (~ 50 °С), образовавшемуся прозрачному раствору дают медленно остыть. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера и высушивают на воздухе. Выход -80%, т. пл. 128-135 °С. Ацетилсалициловая кислота не имеет четкой температуры плавления, так как при нагревании частично разлагается.

Контрольные вопросы.

1. Сравните реакционную способность бензойной и салициловой кислот по отношению к бромной воде, способности к окислению, отношению к нагреванию.
2. Напишите уравнения реакций бромирования салициловой кислоты при избытке брома.
3. Напишите уравнение реакции, протекающей при нагревании салициловой кислоты.

Лабораторная работа №9

Синтез ацетанилида.

Цель:изучить на практике методы синтезаи очистки ароматических азотсодержащих биологически активных веществ

Теоретическая часть.

Продукт взаимодействия анилина и уксусной кислоты. Исторически был первым анальгетиком. Производное пенициллина, антисептик. Имеет также практическое применение в качестве противохорадочного, жаропонижающего средства, откуда иего название антифебрин. Используется как растворитель в маникюрных лаках и как опалесцирующая добавка в жидких пудрах. Также применяют для синтеза промежуточных продуктов (например, п-нитроацетанилида, п-нитроанилина, п-фенилендиамина) в производстве красителей и лекарственных средств (например, сульфамидных препаратов); как стабилизатор растворов перекиси водорода H_2O_2 ; пластификатор("синтетическая камфора") нитратов целлюлозы (в основном целлулоида)

Практическая часть.

Анилид уксусной кислоты, C_8H_9NO , или $C_6H_5NH(C_2H_3O)$ Ацетанилид получается при продолжительном кипячении смеси анилина с крепкой уксусной кислотой, причем происходит выделение элементов воды. Ацетанилид кристаллизуется в бесцветных ромбических табличках, плавится при $112^{\circ}C$, кипит (без разложения) при 295° ; уд. вес его 1,2105 (при $4^{\circ}C$); легко растворим в спирте и эфире, трудно в воде: 189 ч. ее растворяют при 6° 1 ч. Ацетанилид При нагревании с соляной или серной кислотой Ацетанилид распадается на свои компоненты; вода действует так же, но трудно. С металлическим натрием и ртутью образуются металлич. производные, причем замещению подвергается аммиачный водород.

Оборудование и реактивы: коническая колба, обратный воздушный холодильник, водяная баня, воронка Бюхнера, фильтровальная бумага, анилин, уксусный ангидрид, вода БАУ.

Ход работы:

В коническую колбу вместимостью 100 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, помещают 2 мл анилина и 10 мл воды. Колбу энергично встряхивают и к полученной эмульсии добавляют 2,7 мл уксусного ангидрида. После этого колбу нагревают на кипящей водяной бане 10—15 мин, затем охлаждают в бане со льдом, образовавшиеся кристаллы ацетанилида отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают на фильтре с небольшим количеством холодной воды. Неочищенный ацетанилид перекристаллизовывают из воды с добавлением активированного угля. Выход ~ 80%, т. пл. $114^{\circ}C$.

Контрольные вопросы.

1. Изменяет ли анилин окраску индикаторов? Почему?
2. Сравните основные свойства алифатических и ароматических аминов.
3. Напишите реакции образования и разложения солей анилина: гидрохлорида и сульфата.
4. Какие реакции являются качественными на анилин. Напишите схемы реакций.
5. Оцените способность анилина к окислению? Для чего используют черный анилин?
6. Напишите схему реакции ацилирования анилина уксусным ангидридом. Каков механизм данной реакции?
7. Рассмотрите механизм реакции диазотирования анилина.
8. Напишите схему реакции азосочетания хлорида фенилдиазония с фенолом, β -нафтолом, N,N-диметиланилином. Каково практическое значение реакции азосочетания?

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Невинномысский технологический институт (филиал)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

по выполнению практических работ
по дисциплине «Химическая технология синтетических биологически активных веществ»
для студентов очной/заочной формы обучения
направления подготовки
18.03.01 Химическая технология

Невинномысск 2021

Методические указания разработаны в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочей программы дисциплины «Химическая технология синтетических биологически активных веществ». Указания предназначены для студентов очной/заочной формы обучения направления подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Содержат основные разделы изучаемого теоретического материала, перечень вопросов необходимых для проработки, а также список рекомендуемой литературы.

Составители

Отв. редактор

Введение

Методические указания выполнены на современном научном уровне и рассчитано на студентов, обладающих достаточной подготовкой по разделам общей химии, физики и математики. Методические указания составлены для проведения практических занятий курса «Химическая технология синтетических БАВ» с учетом требований стандарта ФГОС ВО для подготовки бакалавров направления 18.03.01 «Химическая технология».

В результате освоения материала всех разделов пособия по дисциплине «Химическая технология синтетических БАВ» ООП студент приобретает следующие компетенции:

ПК-1 способность и готовность осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом и использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Знать: технологический процесс в соответствии с регламентом, технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Уметь: использовать технические средства для измерения основных параметров технологического процесса, свойств сырья и продукции

Владеть: способностью и готовностью осуществлять технологический процесс в соответствии с регламентом

ПК-10 способность проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Знать: анализ сырья, материалов и готовой продукции

Уметь: проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

ВЛАДЕТЬ: способностью проводить анализ сырья, материалов и готовой продукции, осуществлять оценку результатов анализа

Практическое занятие 1

Классификация, структура и функции биологически активных веществ

Цель занятия: изучить основные типы БАВ и их функции

Теоретическая часть

Биологически активные вещества - химические вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности живых организмов, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к определенным группам живых организмов или их клеткам, злокачественным опухолям, избирательно задерживая (или ускоряя) их рост или полностью подавляя их развитие.

За единицу биологической активности химического вещества принимают минимальное количество этого вещества, способное подавлять развитие или задерживать рост определенного числа клеток, тканей стандартного штамма (биотеста) в единице питательной среды.

В настоящее время известен широкий спектр биологически активных веществ различного назначения, которые могут быть либо получены из природных живых организмов, либо синтезированы с помощью различных химических превращений.

Природные БАВ образуются в процессе жизнедеятельности живых организмов. Они могут образовываться в процессе обмена веществ, выделяясь в окружающую среду (экзогенные) или накапливаться внутри организма (эндогенные). Эффективность синтеза БАВ зависит от физиологических особенностей живых организмов, экологических факторов.

К экзогенным природным БАВ можно отнести:

колины - органические соединения, выделяемые высшими растениями через корневую систему, вызывающие угнетение низших растений;

фитонциды - летучие органические соединения, выделяемые высшими растениями в атмосферный воздух, вызывающие гибель патогенных микроорганизмов;

антибиотики - органические вещества - продукты жизнедеятельности микроорганизмов в процессе обмена веществ, выделяющиеся в окружающую среду или накапливающиеся внутри клетки, подавляющие или угнетающие другие виды микроорганизмов;

маразмины - органические вещества, выделяемые микроорганизмами, вызывающие угнетение низших растений.

Воздействие одних живых организмов на другие за счет продуцирования БАВ называется **аллелопатией** (рис.1).

Микотоксины - биологически активные вещества, вырабатываемые грибами (рода *Fusarium*, *Aspergillus* и др.) в процессе обмена веществ, которые выделяются в организм высших растений (злаковых) при их совместном развитии, и вызывающие заболевание последних. Опасность микотоксинов связана с их устойчивостью при хранении, термической обработке, способностью быстро распространяться в органах и тканях организма, вызывая ингибирование синтеза белка, поражение сердечнососудистой системы, клеток костного мозга, лимфатических узлов. Многие микотоксины обладают канцерогенными свойствами.

Колины

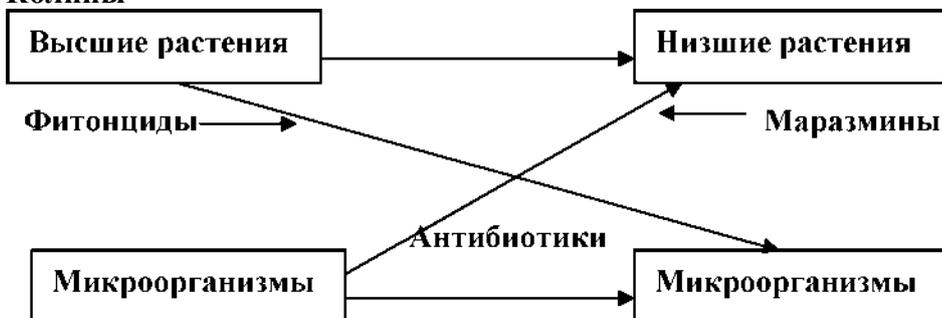


Рис.1. Схема аллелопатических взаимоотношений живых организмов

Душистые вещества - органические вещества, обладающие характерным приятным запахом.

Природные душистые вещества представляют сложные смеси различных веществ, чаще всего представлены эфирными маслами (розовое, гераниевое, лавандовое), экстрагированные из цветков растений. Душистые вещества используют для получения косметических и парфюмерных композиций. Как правило, эти экстракты содержат сложные смеси различных веществ.

Для получения стойких парфюмерных композиций необходимы стабилизаторы запаха. К природным стабилизаторам запаха относятся мускусные препараты.

К эндогенным БАВ можно отнести: белки, жиры, углеводы, аминокислоты, витамины, ферменты, гормоны, красители.

Белки - природные полимеры, молекулы которых построены из остатков аминокислот. По своему строению белки делятся на простые и сложные. **Протеины** (от греч. protas - первый, важный) представляют собой простые белки. К ним относятся альбумины, глобулины, глютемины.

Протеиды относятся к сложным белкам, которые кроме белковых макромолекул содержат в своем составе небелковые молекулы. К ним относятся **нуклепротеиды** (кроме белка содержат нуклеиновые кислоты), **липопротеиды** (кроме белка содержат липиды), **фосфолипиды** (кроме белка содержат фосфорную кислоту). Белки играют ключевую роль в жизни клетки. Они необходимы для образования клеток, тканей организма, составляют основу биомембран, а также поддержания жизненных функций живых организмов. Белки выполняют каталитические (ферменты), регуляторные (гормоны), транспортные (гемоглобин, миоглобин), структурные (коллаген, фиброин), двигательные (миозин), защитные (иммуноглобулин, интерферон) функции, позволяющие снизить риск инфекционных или стрессовых ситуаций, а также запасные (казеин, альбумин), биоэнергетические функции. В свою очередь биологическая активность белков тесно связана с аминокислотным составом. В состав белков входят 20 аминокислот и два амида (аспаргин, глутамин). Растения и большинство микроорганизмов способны синтезировать все входящие в их состав аминокислоты из простых веществ - углекислоты, воды и минеральных солей. В организм животных и человека некоторые аминокислоты не могут синтезироваться и должны поступать в готовом виде как компоненты пищи. Такие кислоты называются незаменимыми. К ним относятся: валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин. Длительное отсутствие в организме хотя бы одной незаменимой аминокислоты приводит к тяжелым заболеваниям человека и животных. Все необходимые аминокислоты должны содержаться в белках в определенных соотношениях, отвечающих потребностям данного организма. Если хотя бы одна аминокислота содержится в недостатке, то другие аминокислоты, оказавшиеся в избытке, не используются для синтеза белков. Биологически полноценными считаются белки, имеющие оптимальное содержание аминокислот. Недостающее до нормы количество какой-либо аминокислоты балансируют добавлением "чистых" препаратов дефицитных аминокислот или белковой массы, имеющей более высокое содержание данной аминокислоты по сравнению с эталоном. В растениях концентрация белковых веществ варьируется в зависимости от условий выращивания, климата, погоды, типа почвы, агротехники и других. Высокой интенсивностью синтеза белков отличаются многие микроорганизмы, причем белки микробных клеток имеют повышенное содержание незаменимых аминокислот.

Витамины - низкомолекулярные органические вещества, обладающие высокой биологической активностью и выполняющие роль биорегуляторов. Биологическая активность витаминов определяется тем, что они в качестве активных групп входят в состав каталитических центров ферментов или являются переносчиками функциональных групп. При недостатке этих веществ понижается активность соответствующих ферментов и, как следствие, ослабляются или полностью прекращаются биохимические процессы, происходящие с участием данных ферментов, что приводит к серьезным заболеваниям. Организмы человека и животных не способны к синтезу витаминов. Основным источником их поступления в организм человека и животных являются растения и микроорганизмы, которые синтезируют почти все витамины (за исключением В12). Почти все витамины содержат гидроксильную

группу (-ОН) или карбонильную группу (-C=O). Различают жирорастворимые и водорастворимые витамины.

Жирорастворимые витамины хорошо растворяются в органических растворителях. К ним относятся витамины групп А, Д, Е, F. Для таких витаминов характерно наличие в молекуле гидрофобных заместителей. Наибольшей биологической активностью обладают незаменимые жирные кислоты - витамины группы F (линолевая, линоленовая, олеиновая, стеариновая, пальмитоолеиновая, пальмитиновая, миристиновая, арахидоновая). Функциональная активность обычно связана с

биологическими мембранами. Незаменимые жирные кислоты участвуют в процессе усвоения жиров и жировом обмене кожных покровов. При недостатке незаменимых жирных кислот снижается интенсивность роста, угнетается репродуктивная функция, понижается сопротивляемость организма инфекции. Как правило, эти кислоты содержат по 18 или 20 атомов углерода и от 2 до 4 изолированных непредельных связей с полной цис-конформацией. **Водорастворимые** витамины хорошо растворимы в воде. К ним относятся витамины групп С, В, Д.

Липиды - это сложная смесь органических соединений с близкими физико-химическими свойствами, которые участвуют в построении клеточных мембран. Являются обязательным компонентом клетки. Их общий признак - наличие в молекуле длинноцепочечных углеводородных радикалов и сложноэфирных группировок. По химической природе жиры представляют собой эфиры глицерина и жирных кислот, которые отличаются по природе жирных кислот.

В растениях жиры накапливаются в плодах и семенах, в животных и рыбах - концентрируются в подкожных жировых тканях, брюшной полости и тканях, окружающих многие важные органы (сердце, почки), а также в мозговой и нервных тканях. Длительное отсутствие в живом организме приводит к нарушению центральной нервной системы, снижается устойчивость к инфекциям, сокращается продолжительность жизни. Для извлечения липидов необходимо разрушить их связь с белками, углеводами и другими компонентами клетки. При извлечении из природного сырья липидов получают смесь, состоящую из липидов и жирорастворимых веществ (пигменты, витамины, стероиды).

Ферменты (лат. fermentum - закваска), или **энзимы** (enzyme - дрожжи) - биокатализаторы белковой природы, ускоряющие обмен веществ в клетках и имеющие молекулярную массу от 15000 до 1000000. Различают однокомпонентные (мономерные) ферменты, состоящие только из белка ("складчатых" полипептидных цепочек), и двухкомпонентные, состоящие из белковых макромолекул и небелковых молекул. Активность фермента определяется структурой белковой части. Ферменты используются в различных областях практической деятельности человека как биологические катализаторы. Основным поставщиком ферментов долгое время были грибы. В настоящее время все более широкое применение находят ферменты бактерий. Уровни накопления ферментов в клетках могут быть повышены в 100-1000 раз путем генетического обмена и подбора питательных сред. Культивирование продуцентов ферментов экономично только тогда, когда ферментационные циклы коротки, сравнительно дешевы питательные среды, а также высока специфичность внутри- или внеклеточных ферментных белков. Микробные ферменты используются как терапевтические средства при проведении клинических анализов, а также в качестве кормовой добавки (0,1-1,5% от сухой массы кормов) для улучшения эффективности использования растительных кормов (зерна, силоса, грубых кормов и др.) сельскохозяйственными животными, содержащих трудноперевариваемые вещества: клетчатку, лигнин, гемицеллюлозу. Так, например, у жвачных животных клетчатка переваривается на 40-65%, растительные белки на - 60-80%, липиды на - 60-70%, крахмал и полифруктозиды на - 70-80%. Кроме того, ферментные препараты используются при приготовлении кормов методом силосования для ускорения молочно-кислого брожения.

Препараты протеиназ применяются при лечении воспалительных процессов и ожогов, разрушающих некротизированные ткани, клетки, способствуя заживлению ран, а также при

лечении тромбозов.

При терапевтическом лечении злокачественных новообразований используют бактериальную L-аспаргиназу, превращающую L-аспаргин, необходимый лейкоцитам, в L-аспаргиновую кислоту, в результате чего рост опухоли значительно замедляется. Микробные ферментные препараты находят широкое применение в ветеринарии для лечения и диагностики многих заболеваний сельскохозяйственных животных и птиц (сальмонеллез и пуллороз у птиц, эндометриты у коров и другие).

Углеводы образуются в растениях в пластидах в процессе фотосинтеза под действием квантов солнечной энергии из углекислого газа, воды, минеральных солей благодаря ассимиляции хлорофилла. По химическому строению углеводы делятся на **моносахариды** и **полисахариды**. Наибольшей биологической активностью обладают моносахариды, которые являются сильными восстановителями. В природных условиях моносахариды в присутствии ферментов распадаются до углекислого газа, воды или спирта (дыхание). При этом выделяется большое количество тепла.

Углеводы выполняют пластические функции (входят в состав тканей и жидкостей), защитные (гепарин предотвращает свертывание крови в сосудах). При длительном отсутствии глюкозы в крови происходит нарушение поведения, бред, потеря сознания, структурные изменения в мозге и в конечном итоге может наступить смерть. Полисахариды (крахмал, клетчатка, пектиновые вещества) относятся к так называемым балластным веществам. Они ускоряют процесс выведения из организма токсичных продуктов.

Наибольшей биологической активностью обладают производные моносахаридов - **гликозиды**, молекулы состоят из остатков моносахаридов и спиртов, ароматических соединений, стероидов. В семенах черной горчицы, корнях хрена содержится **гликозид синиргин**, придающий им специфический запах и горький вкус. В косточках персика, абрикоса, слив, вишен, яблок, груш, семенах горького миндаля, листьях лавровишни содержится **гликозид амигдалин**. При ферментативном гидролизе гликозидов образуются моносахариды и соответствующие несахаридные составляющие, многие из которых токсичны.

Фитогормоны - вещества, которые синтезируются в растениях в процессе обмена веществ, транспортируются по ним и способны вызывать ростовые или формативные эффекты (деформации), так называемые регуляторы роста и развития растений, или

фиторегуляторы.

Фитогормоны играют важную роль в реализации наследственной программы и адаптации к меняющимся условиям среды, отвечают за формирование и развитие стебля, листа и корня, ускоряя дифференцирование клеток, клеточные деления, образование новых тканей и органов, темпы роста и развития растений, их продуктивность и качество урожая. Гормональные эффекты реализуются путем

конформационных изменений белковых молекул (варьирование формы и пространственной структуры) за счет образования гормоно-рецепторного активного комплекса. Такие белки могут функционировать как рецепторы фитогормонов, выполняя роль преобразователя сигнала между рецептором и определенной ферментативной системой.

Ауксины имеют химическое строение природного ауксина индолил-3-уксусной кислоты (ИУК). Образуются из аминокислоты триптофана. Физиологические эффекты связаны с его действием на клеточном уровне, которое проявляется в регуляции растяжения, деления и дифференцирования, изменении положения различных органов растений (тропизм), что обусловлено разной скоростью растяжения клеток латеральных сторон осевых органов из-за неодинакового содержания в них ауксина. Под действием ауксина отмечается формирование проводящих флоэмных и ксилемных элементов в каллусной ткани.

Цитокинины стимулируют деление клеток, задерживают старение листьев, регулируют формирование хлоропластов на ранних стадиях развития листа, а также рост и деление клеток листа за счет стимулирования синтеза хлоропластных РНК и белков, участвуют в регуляции транспирации листьев, открывая устьица и тем самым повышают устойчивость клеток растения к различным неблагоприятным экологическим факторам (температуре, недо-

статку воды, повышенной засоленности, воздействию фитонцидов, рентгеновскому излучению). К природным цитокининам относится химическое вещество **зеатин**, выделенное из незрелых семян кукурузы. В настоящее время получено 12 разновидностей цитокининов, близких по своему строению к зеатину.

Гиббереллины - продуценты микромицетом патогенного гриба *Gibberella fujicuroi*, вызывающие чрезмерный вегетативный рост риса. Присутствуют во многих видах растений. Представляют собой терпеноиды.

Пестициды - это ядовитые органические и неорганические химические соединения, токсичные для живых организмов.

Яды - вещества, которые при поступлении в организм различными путями (через дыхательные органы, кожу, пищеварительный тракт) в незначительных количествах способны вызывать нарушение его жизнедеятельности, переходящее при определенных условиях в болезнетворное состояние, отравление.

По воздействию на живые организмы пестициды делятся на **инсектициды** (губительно действуют на вредных насекомых), **гербициды** (губительно действуют на сорные растения), **фунгициды** (губительно действуют на фитопатогенные грибы).

Биологическая активность пестицидных препаратов определяется физико-химическими свойствами действующего химического вещества: структурой, реакционной способностью, летучестью, растворимостью в воде, липидах.

Инсектицидным действием обладают многие химические соединения, выделенные из растений: алкалоиды (никотин, анабазин, физостигмин); пиретрины (из цветков далматской ромашки), ротенон.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Что понимают под биологически активными веществами?
2. Что принимают за критерий биологической активности веществ?
3. Все ли продукты жизнедеятельности, образующиеся в результате обмена веществ живых организмов, являются биологически активными?
4. Какие **принципы** положены в основу классификации БАВ?

Повышенный уровень

1. Что такое яды, составьте классификацию ядов по их токсичности.
2. Основные виды пестицидов
3. Основные виды фитогормонов.
4. Какие химические структуры входят в состав терпенов и терпеноидов?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И.; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю.; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бака-

- лавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 2

Теоретические основы синтеза биологически активных веществ

Цель занятия: ознакомиться с основными методами синтеза БАВ в промышленности.

Теоретическая часть

В промышленном масштабе наибольшее значение имеют химический и микробиологический методы.

Химический метод синтеза БАВ носит название тонкого органического синтеза, отличительными особенностями которого являются: многостадийность получения веществ; необходимость

тщательной очистки; небольшие объемы производства; большой ассортимент; высокая стоимость продуктов синтеза.

В основу выбора способа синтеза БАВ должны быть положены знания о механизме химических реакций, свойствах, используемых для синтеза химических предшественников, сведения о рациональных методах их получения и очистки. Обычно в каждом синтезе можно выделить четыре части:

- 1) выбор источников сырья (соединений - предшественников);
- 2) разработка химической схемы синтеза БАВ;
- 3) выбор метода очистки целевого соединения;
- 4) идентификация БАВ.

Методы, используемые в тонком органическом синтезе, обеспечивают получение сложных органических соединений из более простых предшественников. Для промышленного производства продуктов тонкого органического синтеза очень важно найти наиболее удобный, безопасный и дешевый способ получения таких предшественников.

Выбор источников сырья. Правильный выбор является одним из определяющих моментов в синтезе.

Наиболее важными источниками сырья являются продукты первичной переработки угля, нефти и природного газа. Так, при химической переработке угля получают ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол, нафталин) и газообразные оксиды углерода. При крекинге и реформинге нефти получают алифатические, ациклические, ароматические и гетероциклические углеводороды, из природного газа - метан, этан, пропан, бутан, пентан, гексан, высшие парафины.

Последующие превращения первичных продуктов угле-, нефте- и газопереработки приводят к таким веществам, как спирты, фенолы, альдегиды, кетоны, кислоты.

Для производства минерального сырья используют преимущественно рудные ископаемые. Минеральное сырье применяют для производства неорганических солей (KI, KMnO₄). Для получения БАВ используются также растительные и животные материалы.

Очень важный вклад в сырьевую базу внесло производство синтез-газа, из которого получают метанол, высшие углеводороды (синтез Фишера

- Тропша). Из монооксида углерода получают фосген, муравьиную кислоту, из метана - циановодородную кислоту, сероуглерод и хлорпроизводные.

Многие синтезы соединений-предшественников основаны на использовании ацетилена, который в свою очередь получают из дикарбида кальция термоокислительным пиролизом метана или крекингом углеводородов жидких нефтяных фракций.

Более сложные исходные соединения получают переработкой сельскохозяйственного, лесохимического и микробиологического сырья (жиры, масла, крахмал, белки и т. д.). Доступность и стоимость одного и того же вида сырья может меняться с течением времени вследствие разных причин, поэтому при разработке новых синтезов важно учитывать прогнозы по производству соединений-предшественников.

Разработка химической схемы синтеза. Наиболее сложным является создание химической схемы получения вещества. Обычно начинают с рассмотрения структуры целевого со-

единения и анализа известных химических реакций, которые могут привести к нему исходя из более простых соединений-предшественников. При этом возможны две принципиально отличные друг от друга ситуации. Если метод синтеза целевого соединения неизвестен, в этом случае основная задача состоит в подборе химической реакции или сочетания нескольких химических реакций, которые могут привести к данному соединению. Если же возможны несколько схем синтеза, то задача сводится к выбору наиболее рационального пути. Естественно, что в первом случае задача более трудна и синтез не всегда заканчивается успешно.

Рассмотрим на конкретном примере синтеза никотиновой кислоты (витамина РР) решение этих двух задач.

Никотиновая кислота является пиридинкарбоновой-3 (3-пиридин- карбоновой) кислотой. Первый синтез никотиновой кислоты был осуществлен из никотина (алкалоид табака) с использованием реакции окисления. Это наиболее очевидный путь, поскольку исходное соединение содержит пиридиновое кольцо и заместитель в положении 3, который может быть окислен. Аналогичным путем никотиновая кислота была получена из алкалоида анабазина (выделяемого из растения *Anabasis aphylla*). Однако эти способы не могли быть положены в основу промышленного получения никотиновой кислоты, поскольку оба алкалоида являются сильными ядами, а их количества, добываемые из растительного сырья, невелики. При выборе промышленного способа синтеза необходимо учитывать доступность реагентов, их стоимость, состав образующихся продуктов, возможность утилизации отходов. При использовании реакции окисления более предпочтительны каталитические методы.

При синтезе более сложных веществ трудности возрастают. Особенно сложны синтезы оптически активных веществ.

Все многообразие химических превращений, с которыми приходится иметь дело в процессах тонкого органического синтеза, можно объединить в несколько групп, каждая из которых характеризуется общими приемами проведения химических реакций: 1) превращения имеющихся в молекуле заместителей; 2) введение новых заместителей;

3) элиминирование заместителей; 4) циклизация; 5) перегруппировки; 6) проведение регио- и энантиоселективных реакций.

В пределах каждой группы обычно используют несколько типичных процессов. Так, при превращениях имеющихся заместителей широко применяют реакции окисления, восстановления и конденсации, для введения новых заместителей - реакции галогенирования, сульфирования, нитрования, нитрозирования, алкилирования и ацилирования.

Из реакций элиминирования, обычно используемых для образования ненасыщенных связей, наиболее часто применяют реакции удаления галогенов, галогеноводородов (реакции Зайцева), расщепление четвер-тичных аммониевых оснований (реакция Гофмана). Для построения циклических систем используют реакции конденсации, протекающие обычно с выделением воды, спиртов, галогеноводородов и других соединений или путем раскрытия ненасыщенных связей (реакция Дильса - Альдера, синтеза на основе ацетиленов и др.).

Перегруппировки позволяют получать соединения с определенным расположением заместителей (перегруппировка Клайзена, пинаколиновая перегруппировка и др.), уменьшать число углеродных атомов в молекуле (перегруппировки Гофмана, Курциуса, Лоссеня) или наращивать углеродную цепь (перегруппировка Вольфа в реакции Арндта - Эйстерта).

Проведение регио- и энантиоселективных синтезов достигается путем направленного воздействия на определенные реакционные центры подбором соответствующего реагента, условий реакции или изменения механизма реакции.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Напишите механизм реакции диазотирования анилина.
2. Почему реакция диазотирования проводится при низких положительных температурах и в кислой среде?
3. Как установить момент окончания реакции диазотирования?
4. Приведите примеры реакций диазосоединений с выделением азота.

5. Напишите механизм реакции азосочетания.
6. Перечислите diazosоставляющие, получаемые в данной работе.
7. Приведите примеры реакций азосочетания, проводимых в данной работе.
8. Какие вещества называются красителями? Приведите примеры.
9. Какие вещества называются индикаторами? Приведите примеры.
10. Перечислите известные Вам классы красителей.

Повышенный уровень

1. Что такое хромофоры? ауксохромы? Приведите примеры.
2. Изложите основные положения теории цветности
3. В какой среде проводят реакцию азосочетания с фенолами? с аминами?
4. Перечислите основные реакции, лежащие в основе получения метилоранжа.
5. Охарактеризуйте химические свойства азосоединений.
6. Укажите возможные области применения азосоединений.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И.; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю.; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 3

Технологические особенности биосинтеза БАВ

Цель занятия: ознакомиться с биосинтезом БАВ в промышленности

Теоретическая часть

В основе технологии биосинтеза БАВ главными компонентами являются биообъекты: вирус, гриб, растительные или животные клетки, биомолекулы, обладающие различными физиологическими свойствами.

Основная задача технологии биосинтеза БАВ - преобразование природного сырья или отходов с помощью биологического объекта (микроорганизмов, изолированных клеток, ферментов, клеточных органелл), поддержание и активизация путей обмена клеток, ведущих к накоплению БАВ в целевом продукте при заметном подавлении других реакций обмена у культивируемого организма, а также получение клеток или их составных частей (преимущественно ферментов) для направленного изменения сложных молекул.

Принципы микробиологического синтеза БАВ основываются на принадлежности биообъектов к надцарствам живых существ (акариот, прокариот, эукариот); функциональной активности биообъекта (биосинтез, биотрансформация), возможности вычленения отдельных этапов из биотехнологических схем производства в виде самостоятельных процессов (подготовка питательных сред и оборудования, ферментация, стерилизация сред и оборудования). Преимущества микробиотехнологии: простота организации генома; легкая приспособляемость (лабильность) к среде обитания в естественных и искусственных условиях; достаточно высокие скорости протекания ферментативных реакций при низких температурах (20-60°C) и нарастания клеточной массы; возможность использования недефицитного, дешевого сырья (отходы промышленности, сточные воды).

К недостаткам технологии микробного синтеза БАВ можно отнести: многокомпонентность питательных сред; необходимость стерилизации питательных сред, оборудования и коммуникаций для удаления или разрушения контаминантов при сохранении качества среды, а также трудности в управлении процессом биосинтеза и автоматизации. Это связано с процессами саморегуляции биообъектов (включая способность к мутации), которые могут привести к непредвиденному изменению биотехнологического процесса. При размножении и развитии происходит постоянное изменение отдельных параметров, и в каждый момент времени клетки функционируют в иных условиях. В связи с этим при управлении технологическим процессом биосинтеза БАВ следует учитывать индивидуальные особенности «поведенческих реакций» биообъекта в конкретных

Основные технологические показатели биосинтеза БАВ

Для нормального роста, размножения биообъекта в процессе биосинтеза БАВ необходимо поддерживать оптимальные условия его культивирования. При нарушении оптимальных условий нарушается обмен веществ, прекращается или ограничивается рост и размножение культуры, снижается выход и качество целевого продукта.

Параметры контроля процесса культивирования, относящиеся к основным технологическим показателям биосинтеза БАВ: температура; pH- среды;

количество биомассы клеток;

скорость потребления источников питания;

количество растворенного кислорода (в случае аэробных биообъектов); количество образующегося метаболита.

Основные технологические стадии микробиологического синтеза БАВ:

предферментация (подготовительные работы); ферментация (накопление и выделение целевого продукта).

Предферментация включает подготовительные стадии до биосинтеза:

1) приготовление и подготовка среды;

2) получение и

подготовка посевного материала;

3) выбор и подготовка оборудования.

Основная стадия в подготовке оборудования, питательных сред, посевного материала заключается в стерилизации. Стерилизации подлежат пеногасители, жидкие добавки, коммуникации, датчики. Необходимость стерилизации вызвана тем, что микроорганизмы-контаминанты не только могут подавить функциональное развитие биообъекта в силу конкуренции и антибиоза, но и дезорганизовать какую-либо ткань или среду выращивания. Некоторые из них способны продуцировать токсичные вещества, которые могут попасть в целевой продукт.

В производственных условиях источниками микроорганизмов-контаминантов могут быть почва, вода, окружающий воздух, люди. Наличие в воздухе частиц пыли или капелек влаги создают благоприятную среду для жизнедеятельности микроорганизмов.



Рис. 1. Примерная обобщенная схема биотехнологических процессов

По своему назначению питательные среды делятся на диагностические и производственные.

Диагностические питательные среды предназначены для обнаружения, выделения и идентификации патогенных микроорганизмов по морфологическим и физиологическим признакам. Они подразделяются на селективные среды, среды для консервирования, среды обогащения и дифференциально-диагностические.

Селективные среды служат для посева тест-штамма для получения чистой культуры.

Среды обогащения - накопление одной группы микроорганизмов при одновременной задержке роста сопутствующих микроорганизмов.

Дифференциально-диагностические среды предназначены для идентификации отдельных видов микроорганизмов в целях их получения.

Производственные среды по составу можно разделить на две группы: натуральные среды (неопределенного состава) и синтетические.

Натуральные среды состоят из природных соединений, продуктов животного или растительного происхождения. В них имеются все необходимые компоненты для роста и развития микроорганизмов. Однако из-за сложного неопределенного химического состава трудно оценить влияние отдельных компонентов на механизм биосинтеза БАВ. В промышленности натуральные среды используют для поддержания организмов, накопления биомассы, диагностических целей.

Синтетические среды удобны для изучения обмена веществ. Благодаря сложной ферментативной организации микроорганизмов из простых составляющих осуществляется биосинтез сложных БАВ.

Среди натуральных сред широкое применение нашли: меласса - отход свеклосахарного производства, применяется как основной источник углерода, кукурузный экстракт, отруби и др.

Жидкие питательные среды приготавливают в аппаратах-смесителях с мешалкой, куда загружают компоненты в определенной последовательности по регламенту.

Технология подготовки посевного материала

Подготовка посевного материала состоит из лабораторного и производственного этапов.

Лабораторный этап заключается в приготовлении рабочего посевного материала. Для этого исходный штамм микроорганизма, сохраняемый в состоянии анабиоза (высушенный на стерильной почве, песке, пшене путем лиофилизации или сублимационной сушки) оживляют добавлением стерильной жидкой питательной среды, а затем высевают на уплотненную питательную среду и проверяют на чистоту культуры. После оживления, то есть перевода консервированной культуры на косяк,

проводят пересев штамма на среду возрастающих объемов, переходя постепенно от пробирок к колбам (емкостью 1 л), бутылкам (емкостью 20 л). При этом следует соблюдать соотношение посевного и рабочего объема 1:10. Коэффициент заполнения емкостей не должен превышать 0,5 - 0,6.

Культура называется чистой, если родительские и дочерние клетки в ней практически неразличимы и между ними нельзя установить родственные связи.

Лиофилизация культур осуществляется путем быстрого замораживания (от -40 до -60°C) суспензии клеток или спор микроорганизма, приготовленной на среде, богатой белками (кровяная сыворотка), с последующим высушиванием под вакуумом до остаточной влажности (0,5 - 0,7%). После такой обработки ампулы со спорами и клетками лиофилизированного микроба запаивают. Метод пригоден как для споробразующих, так и бесспорных культур микроорганизмов.

Лиофилизированные формы бактерий могут сохраняться в течение 16-18 лет, а споры грибов - в течение 10 лет, не теряя основных свойств.

Производственный этап. Дальнейшую подготовку посевного материала осуществляют в ферментаторах-инокуляторах, в которых наращивают посевной материал (рис.22). При этом одноклеточные культуры доводят до середины Log-фазы (когда клетки делятся синхронно). Рабочую культуру подают в инокулятор, заполненный стерильной питательной средой, из расчета 8-10% к объему питательной среды. Во избежание утечки посевного материала в инокуляторах и биореакторах следует поддерживать избыточное давление.

Инокуляторы должны отвечать следующим основным требованиям: конструктивные простота, удобство и надежность эксплуатации. Посевные аппараты отечественного производства имеют объем 10, 5, 2 и 0,63 м³, диаметр от 0,9 до 2 м и частоту вращения мешалки от 180 до 270 об/мин. Общий объем ферментатора заполняют инокулированной средой на 70-80%, 20-30% объема заполняют газами (инертным - для анаэробов, воздухом - для аэробов).

Микроорганизм в виде суспензии определенной плотности подают из инокулятора(-ов) в промышленный биореактор, или ферментатор, в котором содержится стерильная жидкая питательная среда. При этом не должно произойти попадания каких-либо посторонних микробов в питательную среду вместе с продуцентом. Все соединения системы должны быть герметично закрытыми.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Каковы задачи биосинтеза?
2. Какие принципы лежат в основе биосинтеза БАВ?

3. В чем состоит отличие синтеза и биосинтеза БАВ?
4. По каким технологическим показателям осуществляют контроль биосинтеза БАВ?

Повышенный уровень

1. Из каких стадий состоит технология биосинтеза БАВ?
2. В чем заключаются особенности этапа предферментации?
3. Какой критерий используют при выборе состава питательной среды?
4. В чем заключаются особенности подготовки посевного материала?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 4

Теоретические основы оснащения биопроизводств

Цель занятия: ознакомиться с оснащением биопроизводства, изучить основные узлы и аппаратное оформление биосинтеза БАВ

Теоретическая часть

Принципы технического оснащения биопроизводств

Конструкционное совершенство и универсальность биореакторов. Инертность или коррозионная стойкость материалов биореакторов и другого технологического оборудования, вмещающих биообъект или продукты его метаболизма.

Эксплуатационная надежность технологического оборудования. Доступность, эстетичность, легкость обслуживания, замены, смазки, чистки, обработки антисептиками.

Аппаратурное оформление микробиологических производств В связи с тем что в технологии биосинтеза БАВ много общего, то

знание этих общих закономерностей облегчает выбор биореактора, сепарирующего оборудования, сушилок и т.д.

Общие показатели биообъектов в процессе биосинтеза БАВ:

уровень структурной организации; способность к размножению (или репродукции); наличие или отсутствие собственного метаболизма при культивировании.

Бактерии и грибы выращивают в однотипных реакторах и имеют однотипную обвязку: ферментатор, стерильный многокорпусный вентиль для подачи питательной среды, посевного материала, подпитки и пр., системы регулирования рН, температуры, подачи пеногасителя, системы контроля расхода воздуха, пробоотборник, электродвигатель.

Конструкции ферментаторов для культивирования микробов продуцентов БАВ(аминокислот, антибиотиков, полисахаридов, витаминов, ферментов и др.) можно разделить на два типа: без подводки стерильного воздуха (для анаэробов) и с подводкой стерильного воздуха (для анаэробов).

Размеры ферментаторов определяются соотношением внешнего диаметра к высоте 1:2 до 1:6.

Ферментаторы классифицируют по способу ввода в аппарат энергии для перемешивания: газовой фазой (ГФ), жидкой фазой (ФЖ), газовой и жидкой фазами (ФЖГ). Они имеют большое количество общих элементов аэрирующих и перемешивающих устройств.

Ферментаторы периодического действия из групп ФЖГ (рис.25) применяют с 1944 г. в промышленности для получения антибиотиков, витаминов и других биологически активных веществ.

Его конструкция обеспечивает стерильность ферментации в течение длительного времени (несколько суток) при оптимальных условиях для роста и жизнедеятельности продуцента.

Ферментаторы такой конструкции изготавливают на 1,25; 2,0; 2,5; 3,2; 4,0; 5,0; 6,3; 10,0; 16,0; 20,0; 32,0; 50,0; 63,0; 100,0 и 160,0 м³. Как видно из рисунка, это цилиндрический вертикальный аппарат со сферическим днищем, снабженный аэрирующим, перемешивающим и

телопередающим устройствами. Воздух для аэрации поступает в ферментатор через барботер, установленный под нижним ярусом мешалки.

При использовании ферментатора группы ФГ (рис.26) с эрлифтом вместимостью 63 м³ проще поддерживать асептические условия без механического перемешивания.

К недостаткам ферментаторов этой группы следует отнести низкую интенсивность массообмена по кислороду. Воздух для аэрации среды подается по трубе, расположенной вертикально в ферментаторе. Аэратор, конструкция которого обеспечивает вихревое движение выходящего воздуха, расположен в нижней части диффузора и насыщает питательную среду воздухом. Газожидкостная смесь поднимается по диффузору и перемешивается через

его верхние края. В этой же зоне часть воздуха уходит из аппарата, и более плотная среда опускается вниз в кольцевом пространстве между корпусом ферментатора и диффузором.

Теплообменные устройства выполнены в виде трубок, установленных в трубных решетках диффузоров. Его емкость 800 м (рабочий объем 320 м³) разделена на 12 секций.

Ферментационная среда последовательно проходит все секции, и из последней выходит культуральная жидкость с минимальным содержанием n-парафинов и максимальной концентрацией биомассы. В каждой секции установлены перемешивающие и аэрирующие устройства и змеевики для отвода тепла. В последние годы апробированы мембранные биореакторы, биореакторы с полыми волокнами и некоторые другие.

Управление технологическими процессами биосинтеза БАВ

Биосинтез целевого продукта в ферментаторе происходит при заданных температурном режиме, аэрации, перемешивании и рН культуральной жидкости; величину рН обычно регулируют периодической подачей аммиачной воды через барботер ферментатора.

Аэрация жидкости способствует пенообразованию, снижающему качество ферментации, поэтому используют пеногашение либо механическое (установка в верхней части ферментатора специальной дополнительной мешалки), либо физико-химическое (использование ПАВ для снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз газ - жидкость).

Длительность ферментации зависит от природы используемых биообъектов, особенностей их развития, строения.

Для поддержания постоянства концентраций отдельных компонентов питательной среды их подают в виде стерильных растворов по команде ЭВМ с определенной скоростью и периодичностью в ферментатор из специальных аппаратов.

Отходы биотехнологических производств и их обезвреживание и утилизация

Отходы биотехнологических производств относятся к типу разлагающихся в природных условиях под действием биологических факторов (минерализация с участием микроорганизмов), химических (окисление), физико-химических (воздействие лучистой энергии и химических веществ).

Плотные отходы: микробная масса, шламы, растительная биомасса после экстракции, тканевые культуры животных, осадок сточных вод (ил).

Все отходы биотехнологических производств подлежат анализу на содержание патогенных микробов. Нетоксичные сухие остатки используются либо в качестве кормовых добавок, либо для приготовления компоста, получения биогаза при метановом брожении. При метановом брожении почти все органические вещества (кроме лигнина) с помощью микроорганизмов преобразуются до метана и углекислоты.

Метан используют в виде топлива, углекислоту - в виде сухого льда. Оставшийся плотный осадок после брожения представляет собой органическое вещество, содержащее гумусовые вещества, которые используют в качестве органического удобрения.

Жидкие отходы могут содержать как неорганические, так и органические примеси из-за неполного использования продуцентами питательной среды. Эти отходы могут накапливаться на стадии подготовки сырья (мойка), и попадать в воду. Органические вещества жидких отходов обезвреживают с помощью микробов. Нитраты обезвреживают с помощью бактерий нитрификаторов. Соли фосфора осаждают химическими реактивами. Жидкие отходы подлежат очистке для сохранения равновесия в водоемах, они могут содержать масла и жиры, используемые для пеногашения, которые способствуют уменьшению поступления кислорода в водоем. В свою очередь нарушение кислородного баланса в природных водоемах приведет к конкуренции среди видов (подавление одного вида другими).

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Производство бензилпеницилина.
2. Производство фенацетина.
3. Сушка антибиотиков. Распылительная сушилка.
4. Производство гваякола.

5. Производство стрептоцида из фенилуретана.

Повышенный уровень

1. Получение синтетической аскорбиновой кислоты из L-сорбозы.
2. Производство витамина В2. Стадия конденсации 3,4-ксилил-6-фенилазо- 1-рибамина с барбитуровой кислотой.
3. Производство витамина Д3. Стадия получения бензоат холестерина.
4. Производство никотиновой кислоты. Стадия - окислительный аммонолиз.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 5

Антибиотики

Цель занятия: изучить основные классы антибиотиков с точки зрения их химического строения и получения

Теоретическая часть

Классификации антибиотиков различаются в зависимости от того, какие цели преследуют при этом исследователи различных профилей. Так, например, для биолога интерес представляет классификация по штаммам-продуцентам, для врача – по спектру действия на различных возбудителей и т. д.

В зависимости от продуцирующих организмов антибиотики могут быть разделены на следующие группы:

1. Образующиеся эубактериями:

- бактериями рода *Bacillus*: грамицидины, полимиксины и др.;
- бактериями рода *Pseudomonas*: мупироцин, пиоцианин, антифунгин и др.;
- бактериями других родов (*Micrococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Proteus*): низин, колиформин и др.

2. Образующиеся бактериями рода *Streptomyces*: стрептомицин, тетрациклин, новобиоцин и др.

3. Образующиеся несовершенными грибами: пенициллин, гризеофульвин и др.

4. Образующиеся грибами классов базидио- и аскомицетов: термофиллин, лензитин, хетомин и др.

5. Образующиеся лишайниками, водорослями, низшими растениями: усниновая кислота и др.

6. Образующиеся высшими растениями: аллицин, рафанин и др.

7. Образующиеся в организмах животных: лизоцим, интерферон, круцин и др.

По механизму биологического действия антибиотики могут быть классифицированы следующим образом:

1. Нарушающие синтез клеточной стенки бактерий: бацитрацин, фосфомицин, циклосерин и др.;

2. Нарушающие функции мембран: альбомуцин, грамицидин и др.;

3. Подавляющие синтез нуклеиновых кислот:

- ингибиторы синтеза пуринов и пиримидинов;
- синтез ДНК;
- синтез РНК.

4. Подавляющие синтез белков: хлорамфеникол, аминогликозиды, тетрациклины;

5. Ингибирующие процессы клеточного дыхания: пиоцианин, усниновая кислота, антимицины.

6. Антиметаболического действия: боррелидин, пурамицин;

7. С иммунокорректирующей активностью: циклоспорин.

По спектру действия антибиотики делятся на такие группы:

1. Противобактериальные узкого спектра действия, активные в отношении грамположительных бактерий: природные пенициллины, некоторые макролидные антибиотики.

2. Противобактериальные широкого спектра действия: тетрациклины, хлорамфеникол, аминогликозиды.

3. Противотуберкулезные: рифампицин.

4. Противогрибковые: нистатин, леворин.

5. Противоопухолевые: актиномицины, блеомицины.

6. Антипротозойные: фумагиллин.

При классификации антибиотиков по химической структуре учитывают, что природные и полусинтетические соединения, имеющие общую структуру, составляют один класс, название которого присваивается

по первому выделенному представителю или по названию антибиотика, имеющего наиболее характерные свойства и структуру. При наименовании антибиотиков используются и другие подходы. Если структура вещества неизвестна, то название следует давать по наименованию рода или

порядка, к которому относится продуцент, при этом суффикс «-мицин» присваивается только антибиотикам, продуцируемым актиномицетам. Если название было использовано ранее, то допускается применение эпитета

к видовому названию продуцента. В названии антибиотика можно использовать спектр или способ его антимикробного действия. Необходимо также, чтобы название антибиотика было благозвучным.

Выделяют следующие химические группы соединений (см. приложение):

1. β -лактамы антибиотики, имеющие в структуре четырехчленное лактамное кольцо и подразделяющиеся на пенициллины и цефалоспорины.
2. Аминогликозидные антибиотики (стрептомицин, канамицин, гентамицин и др.), имеющие в структуре циклический аминспирт, к которым через гликозидные связи присоединяются один или несколько сахаров или аминсахаров.
3. Тетрациклины, имеющие четыре конденсированных кольца.
4. Макролидные антибиотики, имеющие макроциклическое лактонное кольцо, с которым соединяются несколько аминсахаров или сахаров (эритромицин, олеандомицин). В этот класс входят также и полиеновые антибиотики (амфотерицин В, нистатин), имеющие в лактонном кольце несколько сопряженных двойных связей и разделяющиеся на диены, триены, тетраены, пентаены, гексаены и гептаены.
5. Анзамицины (рифамициновый комплекс), имеющие бициклическую структуру с длинным алифатическим мостиком и нитрифицированной боковой цепью.
6. Полипептидные антибиотики (полимиксины, низины, бацитрацины) и депсипептидные (валиномицин, энниатин В), представляющие собой циклические или линейные полипептидные цепи.
7. Антибиотики-антрациклины (дауномицин, рубомицин, карминомицин, целикамицины) – гликозиды, хромофорная группа которых представлена красноокрашенными антрациклинонами или синими пигментами актиномицетов, нерастворимыми в воде и соединенными с аминоили дезоксисахарами, иногда с аминокислотами.
8. Антибиотики-гликопептиды (ванкомицин, ристомицин), имеющие несколько остатков углеводов, соединенных с циклопептидным агликоном.
9. Металлосодержащие антибиотики, среди которых имеются железо- (сидеромицины, альбомоцин, гризеин) и медьсодержащие (флеомицин) соединения.
10. Соединения с другой структурой, среди которых можно выделить ароматические соединения (хлорамфеникол); антибиотики, сходные с нуклеозидами (линкомицин), и др.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Какова биологическая роль антибиотиков как вторичных метаболитов?
2. Как накопление антибиотика – целевого продукта согласуется с накоплением биомассы?
3. Каковы пути создания высокоактивных продуцентов антибиотиков?

Повышенный уровень

1. От чего зависят технологические приемы?
2. Каким образом отделяется целевой продукт?

3. Имеются ли различия в методе отделения от культуральной жидкости и накопленной биомассы конечного продукта?
4. Методы очистки вторичного метаболита.
5. В чем сущность метода ультрацентрифугирования?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 6

Получение ферментов

Цель занятия: изучить строение и методы получения ферментов в промышленности

Теоретическая часть

Фермент от лат. fermentum закваска; энзим от греч. эн внутри, зиме закваска. Ферменты, или энзимы, это катализаторы белковой природы, образующиеся и функционирующие во всех живых организмах.

Процессы, протекающие при участии ферментов, известны человеку с глубокой древности, ведь в основе приготовления хлеба, сыра, вина и уксуса лежат ферментативные процессы. Но только в 1833 году впервые из прорастающих зерен ячменя было выделено активное вещество, осуществляющее превращение крахмала в сахар и получившее название диастазы (ныне этот фермент называется амилазой). В конце 19 в. было доказано, что сок, получаемый при растирании дрожжевых клеток, содержит сложную смесь ферментов, обеспечивающих процесс спиртового брожения. С этого времени началось интенсивное изучение ферментов — их строения и механизма действия. Так как роль биокатализа была выявлена при изучении брожения, то именно с этим процессом были связаны два установившихся еще с 19 в. названия — «энзим» (в переводе с греч. «из дрожжей») и «фермент». Многие ферменты были выделены из живых клеток и получены в кристаллическом виде (впервые в 1926). В первой половине 20 в. было установлено, что по химической природе ферменты являются белками, а во второй половине века для многих сотен ферментов уже была определена последовательность аминокислотных остатков, установлена пространственная структура. В 1969 впервые был осуществлен химический синтез фермента рибонуклеазы. В 20 в. огромные успехи были достигнуты в понимании механизма действия ферментов. На сегодняшний день известно более 20000 различных ферментов, из которых многие выделены из живых клеток и получены в индивидуальном состоянии.

Будучи выделены из организма, ферменты не утрачивают способность осуществлять каталитическую функцию. На этом основано их практическое применение в химической, пищевой, легкой и фармацевтической промышленности. Их используют для количественного определения и получения различных, сложных химических соединений. Особое значение для химического производства имеет специфичность ферментов: поскольку до 80% затрат в производстве многих химических веществ приходится на отделение примесей, возникших в результате побочных реакций. Кроме того, ферменты позволяют осуществлять ряд процессов, выполнение которых

Получение ферментов и их применение является одним из направлений биотехнологии. Велико значение ферментов в пищевой промышленности. Сыроварение, виноделие, пивоварение, хлебопечение, производство кисломолочных продуктов, колбасных продуктов, животных жиров, чая, уксуса, лимонной кислоты и т.д. — это технологические процессы пищевой промышленности, в которых важную роль выполняют ферменты.

Например, протеолитический фермент папайи (из сока папайи) используется в пивоварении, в технологии мяса и мясопродуктов; пепсин — при производстве «готовых» каш и как лекарственный препарат; трипсин — при производстве продуктов для детского питания; ренин (сычужный фермент из желудка теленка) — в сыроварении. Широко применяют гидролитические ферменты, протеазы и амилазы для получения гидролизатов, содержащих аминокислоты и сахара, которые далее используют в реакциях карамелизации для создания различных ароматизаторов. С помощью эстераз осуществляется синтез многих сложных эфиров необходимых составляющих всех фруктовых ароматизаторов, а также получают ряд терпеновых соединений. Для усиления запаха твердых и плавленых сыров используют препарат, модифицированный липазами. Он называется "ферментативный модифицированный сыр" и применяется для создания запаха вызревшего продукта в сырах с коротким сроком созревания. Каталаза широко применяется в пищевой и резиновой промышленности, а расщепляющие полисахариды целлюлазы и пектидазы — для осветления фруктовых соков. Обычными методами органического синтеза остается пока нерешенной проблемой.

Ферменты необходимы при установлении структуры белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов, в генной инженерии. С помощью ферментов получают лекарственные препараты, используемые для диагностики и лечения ряда заболеваний. Широко ферменты применяются в ряде технологических процессов в лёгкой промышленности.

Методы выделения и очистки ферментов

Несмотря на то, что на сегодняшний день осуществлён лабораторный синтез различных ферментов — рибонуклеазы, лизоцима, ферредоксина и цитохрома с и др., однако широкое распространение данный способ в ближайшие десятилетия не получит ввиду его сложности и дороговизны, поэтому единственный реальный в настоящее время способ получения ферментов — это выделение их из биологических объектов.

Процесс выделения какого-либо белка начинается с переведения белков ткани в раствор. Для этого ткань (или материал), из которой получают фермент, тщательно измельчают в гомогенизаторе в присутствии буферного раствора или воды.

Для успешного выделения ферментов из клеточного содержимого необходимо очень тонкое измельчение исходного материала, вплоть до разрушения субклеточных структур: лизосом, митохондрий, ядер и др., которые несут в своем составе многие индивидуальные ферменты. Некоторые ферменты сосредоточены в отдельных органоидах клетки — митохондриях, пластидах или цитоплазме. В этом случае сначала выделяют фракции органоидов, очищают и полученные фракции используют как исходное сырьё для выделения ферментов. Если не проводилось предварительное фракционирование органоидов клетки, гомогенат содержит обрывки клеток, ядра, хлоропласта и другие органоиды клеток, растворимые пигменты и белки. Суспензия клеток может быть разрушена и измельчена воздействием на них ультразвука, обработкой различными растворителями попеременным замораживанием и размораживанием и т. д. После перевода ферментов из ткани в растворенное состояние гомогенат подвергают центрифугированию для отделения нерастворимой части материала, а затем в отдельных фракциях экстракта центрифугата выделяют исследуемые ферменты. Если выделяемый фермент тесно связан с какими-либо клеточными структурами, его можно перевести в раствор, обрабатывая гомогенат поверхностноактивными веществами. Так как в экстракте кроме выделенного белка-фермента может быть много других белков, главная трудность выделения фермента состоит в отделении его от остальных белков.

При выделении ферментов из тканей живых организмов, в том числе растительных, необходимо соблюдать условия, не вызывающие денатурацию белков. Этому способствует проведение операций в присутствии защитных добавок, в частности HScодержащих соединений (цистеина, глутатиона, меркаптоэтанола и др.). Все работы необходимо проводить при пониженной температуре (4 °C) и при оптимальных для данного фермента значениях pH среды буферного раствора. Кроме того, желательно использовать ткани, в которых находилось большое количество данного фермента, так как в этом случае операции по выделению и очистке белка-фермента облегчаются.

Способы выделения ферментов из растворов разнообразны. Так как все ферменты являются белками, то для получения очищенных препаратов ферментов применяют те же способы выделения, что и при работе с белками, хотя есть приемы, применяемые преимущественно для ферментов. Из них можно отметить экстракцию глицерином, в котором сохраняются нативные свойства ферментов и осаждение белков органическими растворителями. Этот метод заключается в осаждении ферментов из водного экстракта растворами спирта или ацетона — метод ацетоновых порошков, состоящий в осаждении и быстром обезвоживании при температуре не выше 10°C тканей или вытяжек из них, содержащих ферменты. Недостаток его состоит в том, что не все ферменты выдерживают обработку спиртом или ацетоном, так как в результате взаимодействия с ними белки денатурируют и ферменты теряют свою активность.

Метод высаливания. Чаще всего высаливание проводят с помощью сульфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, который добавляют к исследуемому раствору в возрастающих количествах. Содержащий ферменты раствор вначале насыщают $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ до 20%ной концентрации от

полного насыщения. При этом в осадок выпадают определенные ферменты. Осадок отделяют центрифугированием и исследуют на наличие фермента. Далее центрифугат насыщают до 40%ной концентрации от полного насыщения, снова отделяют выпавший осадок, а затем его исследуют. Оставшийся раствор насыщают до 60%ной концентрации от полного насыщения и снова отделяют выпавший белковый осадок. Таким способом получают ряд белковых фракций, которые анализируют на наличие в них исследуемого фермента.

Избирательная денатурация. Многие ферменты денатурируют и выпадают в осадок при нагревании раствора до 50...70 °С или при подкислении до рН 5. Если фермент выдерживает эти условия, не денатурируя, то часть посторонних белков можно удалить из раствора таким способом.

Наряду с приведенными выше способами выделения ферментов широко применяют метод электрофореза, ионообменной хроматографии, метод центрифугирования, гельфильтрации, молекулярных сит, изоэлектрофокусирование.

Метод электрофореза. Этот метод базируется на разделении белков в электрическом поле по различию их электрических зарядов. Существует множество вариантов этого метода. Суть метода заключается в следующем. Если через раствор белка пропустить электрический ток, то белки, имея различный заряд, будут с разной скоростью двигаться к катоду или к аноду. Смесь белков в буферном растворе, рН которого подобран таким образом, чтобы вызвать ионизацию и появление электрического заряда у белка, пропитывают какой-либо носителем — крахмальным гелем, полоску фильтровальной бумаги, а затем подают напряжение на концы носителя. Компоненты белковой смеси разделяются, образуя отдельные фракции.

Метод ионообменной хроматографии. Этот метод проводят на колонках, заполненных ионообменными смолами, чаще производными целлюлозы (ДЭАЭцеллюлозы). Ионообменную смолу смешивают с буферным раствором, имеющим соответствующее значение рН, химические группы белка заряжаются, причем знак заряда зависит от типа химических групп. Если теперь через ионообменную смолу пропустить смесь белков, то заряженные белковые молекулы будут притягиваться к противоположно заряженным группам ионообменной смолы. Добавление больших концентраций другого иона с тем же зарядом, что и у белковых молекул (например, $\text{NaCl} > \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$), приведет к вытеснению белковых молекул из ионообменной смолы. Белковые молекулы с меньшим суммарным зарядом и, следовательно, слабее связанные с ионитом, будут вытесняться раньше, а для замещения молекул, несущих большой суммарный заряд, нужно добавить большее количество соли. Таким образом, достигают фракционирования белков. Наиболее избирательное фракционирование происходит при постепенном увеличении концентрации замещающего иона (Cl^-). Для этой цели ионообменную смолу в буферном растворе помещают в длинную стеклянную колонку. Белковую смесь вводят в верхнюю часть колонки. По колонке стекает солевой раствор возрастающей концентрации. Благодаря увеличению концентрации ионов соли происходит вытеснение одного белка за другим. Вытекающую жидкость собирают небольшими порциями, и в каждой порции определяют количество белка и его ферментативную активность.

Метод центрифугирования. Этот метод основан на разделении белков по их молекулярной массе. Принцип работы ультрацентрифуги заключается в том, что раствор, содержащий белковые молекулы, подвергается мощному воздействию центробежной силы, превышающей примерно в 500 000 раз силу земного притяжения. При этом сначала осаждаются более тяжелые молекулы, а затем менее тяжелые. Таким образом, с помощью ультрацентрифуги можно разделить белки, различающиеся своей молекулярной массой. Стаканчики ультрацентрифуги, в которых содержатся исследуемые растворы белков, снабжены оптическим устройством, фотографирующим результаты анализа в виде кривой. Если мы имеем дело с белком, который при данных условиях однороден по молекулярной массе, то при испытании его в ультрацентрифуге на кривой получится один пик. Если же на диаграмме получатся два пика, то это значит, что данный ферментативный препарат представляет собой смесь, по меньшей мере, двух различных белков.

Метод гельфильтрации. Этот метод основан также на разделении белков по их молекулярной массе. Метод характеризуется чрезвычайной простотой технических приемов и мягкими условиями разделения. Некоторые полисахариды, например полимер глюкозы декстран, набухают в воде, превращаясь в гель. В геле находятся субмикроскопические поры, заполненные водой, образующие трехмерную сетку. Размер этих пор зависит от количества поперечных связей (сшивок) между соседними полимерными цепями. Число таких поперечных связей можно изменять химическим способом, что позволяет регулировать размер пор в этой сетке, а значит, получать гели различного типа. Молекулы белков, размеры которых превышают определенную величину, не смогут проникнуть в гель данного типа, в то время как менее крупные по размеру молекулы будут проникать в него все дальше и дальше. Для разделения этих веществ гель промывают чистым растворителем. Гель не препятствует диффузии небольших молекул, поэтому они равномерно распределяются по всему поперечному сечению колонки, в то время как более крупные молекулы будут не в состоянии проникнуть в гранулы и остаются только в окружающем их слое растворителя. При промывании колонки растворителем начинают двигаться в первую очередь вещества, находящиеся во внешнем объеме. Поэтому крупные молекулы перемещаются по колонке с большей скоростью, чем мелкие, движение которых постоянно тормозится диффузией в неподвижную фазу геля. Компоненты смеси извлекаются из колонки в порядке уменьшения их молекулярной массы.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Что собой представляют органические вещества – ферменты?
2. Какова природа ферментов?
3. Какие факторы влияют на ферментативную активность?
4. На чем основана классификация ферментов?
5. Назовите основные классы ферментов
6. Назовите специфические свойства ферментов
7. Что такое специфичность фермента? Назовите виды специфичности.
8. Охарактеризуйте зависимость ферментативной активности от pH среды
9. Охарактеризуйте зависимость ферментативной активности от влияния температуры

Повышенный уровень

1. Что такое модель индуцированного соответствия?
2. В чем различие между простетической группой и коферментом?
3. Что понимают под активностью фермента?
4. Что такое ингибиторы?
5. Назовите типы ингибирования.
6. Что такое активаторы? Как ионы металлов активирует фермент?
7. Каков механизм специфического необратимого ингибирования? Приведите примеры.
8. Что такое компартментализация ферментов?
9. Что такое изоферменты? Приведите примеры.
10. Для каких целей используются ферменты в медицине, сельском хозяйстве и научных исследованиях? Приведите примеры.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И.; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено

2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено

2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено

3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 7

Витамины гетероциклического ряда: РР и В6

Цель занятия: изучить методы синтеза витаминов гетероциклического ряда

Теоретическая часть

Никотиновая кислота и никотинамид - были известны еще в прошлом столетии, но к витаминам были отнесены лишь в 1935 году. В первой трети XX века в США свирепствовала странная болезнь. Ее эпицентром были южные штаты. В 1910-1935 гг. ежегодно регистрировали в среднем 170 тыс. случаев заболеваний, десятки американцев умерли от этой болезни. Это заболевание известно под названием пеллагра. Было показано, что пеллагра обусловлена неполноценной малокалорийной пищей. Только в 1937 г. было выяснено, какой витамин отсутствует при пеллагре.

Интересна история открытия витамина РР. В 1933 году немецкий биохимик Варбург в результате кропотливой работы выделил несколько мг кофермента из 200 л лошадиной крови, кофермент содержал совершенно неизвестный компонент. Известны были только брутто-формула и температура плавления неизвестного вещества. Один из сотрудников обратился к справочнику Бейльштейна. Каково было его удивление, когда он обнаружил, что там было точно описано неизвестное соединение. Это был никотинамид, синтезированный в 1878 г. Сам Варбург не догадывался, что он держит в руках лекарство от пеллагры. В 1937 г., другим ученым удалось вылечить пеллагру с помощью никотинамида и никотиновой кислоты. Поэтому никотиновую кислоту назвали витамином РР (в переводе с английского - предохраняет от пеллагры), а сейчас называют ниацином, чтобы не возникали неприятные ассоциации с никотином, ядовитым алкалоидом табака.

В организме кислота никотиновая превращается в амид никотиновой кислоты. Амид никотиновой кислоты участвует в образовании двух важных коферментов: никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Никотинамид частично образуется в организме из триптофана. В организме он обнаруживается в большом количестве в тех органах, где наиболее интенсивно протекают окислительно-восстановительные процессы (в печени, мозге, кишечнике и др.). В настоящее время показана большая роль никотиновой кислоты в функциональной способности коры больших полушарий мозга, ее влияние на процесс внутреннего торможения, особенно у детей. Ее успешно применяют при нарушениях сердечного кровообращения, гипертонической болезни, острых и хронических поражениях печени, атеросклерозе различной локализации, стоматитах, кожных заболеваниях. Помимо функций витамина она обладает также выраженным, но непродолжительным сосудорасширяющим действием. При употреблении может вызывать сосудистые реакции. Применяется никотиновая кислота для витаминизирования пищевых продуктов и сельскохозяйственных кормов для животных.

Методы синтеза никотиновой кислоты, ее амида и выбор рационального метода для производства

Для синтеза никотиновой кислоты могут быть использованы различные виды сырья: пиридин, 4-пиридин, хинолин, 2-метил-5-этилпиридин. Они могут быть получены либо из природного сырья, либо синтетическим путем.

Впервые она синтезирована из никотина и анабазина.

Синтез из алкилпиридинов.

Никотиновая кислота может быть получена из Р-пиколина, который является наиболее эффективным с точки зрения расхода окислителей. Источники сырья для его получения (пиколиновая фракция каменноугольной смолы) весьма ограничены. Кроме того, Р-пиколин в них содержится вместе с а-пиколином и 2,6-лутидином в соотношении 3:2:5.

Выделение и очистка Р-пиколина довольно сложна, а она необходима, т.к. в противном случае образуется смесь кислот (пиколиновой, изоникотиновой). Поэтому используют синтетический его заменитель МЭП - 2-метил-5-этилпиридин.

Ресурсы Р-пиколина крайне ограничены: Р-пиколин, который содержится в каменноугольной смоле, не может удовлетворить производство никотиновой кислоты.

Поэтому проблема сырья может быть решена лишь на базе синтетического сырья.

Большое значение имеет его выбор и методы производства.

Так как никотиновая кислота производится в стране из Р-пиколиновой фракции, рассмотрим различные методы ее получения на основе Р-пиколина.

Оксиметилпиридиновые витамины (витамин В₆)

Витамин В₆ (пиридоксин) был открыт в 1934 г. Гиорги, в 1938 г. он был выделен из рисовых отрубей, идентифицирован как витамин В₆ в 1939 г., в этом же году американцы Гаррис и Фолькерс разработали его синтез. Его строение было установлено Е. Стиллером и Г. Вендтом.

Пиридоксин и его производные участвуют в ряде важнейших превращений аминокислот. При участии коферментной группы, образующейся из витамина В₆, в организме осуществляются две важнейшие реакции азотистого обмена: переаминирование и декарбоксилирование аминокислот. Пиридоксин принимает активное участие в обмене аминокислоты триптофана, а также метионина, цистеина, глутаминовой кислоты и др. аминокислот. Глутаминовая кислота играет существенную роль в обмене веществ мозга. Следовательно, пиридоксин необходим для нормальной функции центральной нервной системы. Он участвует также в некоторых процессах жирового обмена.

У людей недостаточность В₆ наблюдается очень редко, она может возникнуть у детей (наблюдаются судороги, дерматит), однако показано, что у больных, страдающих эпилепсией, а также при воздействии проникающей радиации и при лучевой болезни и др. заболеваниях, наблюдается недостаток витамина В₆. Недостаточность В₆ может возникнуть при длительном лечении противотуберкулезными препаратами, в последнее время отличают ингибирующее влияние больших доз пиридоксина на развитие некоторых опухолей.

Вещества с В₆-витаминной активностью в больших количествах содержатся в дрожжах, зернах, злаках бобовых культур, бананах, рыбе, печени, почках.

В медицинской практике применяют пиридоксин гидрохлорид. Он показан при недостаточности витамина В₆, на фоне приема гидразида изоникотиновой кислоты, антибиотиков, при большой физической нагрузке, при токсикозах беременности, а также при лечении болезни Паркинсона, невритов, радикулита, лучевой болезни, гепатита, большого ряда кожных заболеваний и ряда других патологических состояний.

Суточная профилактическая доза витамина В₆ для взрослого человека составляет 2 мг, лечебная доза составляет 25-50 или 100 мг в день.

Строение и свойства.

Витамин В₆ относится к производным пиридина - гидроксиметилпиридиновым витаминам. Существует в виде трех соединений: пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина.

Методы синтеза В₆ и выбор рационального метода

Химическая структура молекулы В₆ открывает перспективу многих путей синтеза этого витамина. Наиболее эффективным, казалось, должен быть путь синтеза через производные пиридина (2-метил-5-этилпиридин или Р-пиколин). Однако, введение заместителей в пиридиновый цикл (кроме Р-положения) является весьма сложным и малодоступным.

Осуществлены многочисленные синтезы витамина В₆; в промышленности же чаще используются два принципиально различающихся метода - метод С. Харриса и "оксазоловый" метод, разработанные в ИОХ им. Зелинского. Другие методы, например из фурановых соединений, имеют меньшее значение.

При использовании метода С. Харриса исходят из метоксиацетилацетона и цианацетамида; в оксазоловом - из этилового эфира Тч[-формил-В,В-а- аланина, который подвергают внутримолекулярной циклизации в присутствии Р₂О₅ в хлороформе. Полученный 4-метил-5-этоксиксазол вводят в конденсацию с различными диенофилами. Получающиеся продукты при гидролизе в присутствии концентрированной соляной кислоты дают производные пиридоксина и далее пиридоксин.

Однако, исходные оксазолы мало доступны, технология этого метода разработана

недостаточно, поэтому метод пока что не нашел широкого промышленного применения.

Третий метод синтеза - из фурановых соединений - заслуживает пристального внимания, в последние годы появились работы, направленные на разработку и усовершенствование этого метода. Однако, промышленное производство по этому методу не организовано.

Наиболее разработанным и осуществленным в отечественной промышленности является метод синтеза пиридоксина из алифатических фрагментов, предложенный С. Харрисом и Фолькерсом и значительно усовершенствованный в дальнейшем.

Основное преимущество метода - доступность исходного сырья и разработанность технологии - сделали его основным промышленным методом производства пиридоксина гидрохлорида. Метод нашел применение во многих странах, в том числе и в отечественной промышленности.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. В чем проявляются амфотерные свойства никотиновой кислоты?
2. Предложите методы синтеза никотиновой кислоты, исходя из пиридина.
3. Какие методы синтеза никотиновой кислоты являются промышленными?
4. Охарактеризуйте достоинства и недостатки каждого из предложенных промышленных методов.

Повышенный уровень

1. В каких формах существует витамин В₆?
2. В чем заключается рациональный подход к синтезу витамина В₆?
3. Предложите метод синтеза ключевого полупродукта в синтезе витамина В₆ - «пиридина» из алифатических фрагментов.
4. Перечислите основные стадии производства витамина В₆ из «пиридина» и обоснуйте выбранную химическую схему синтеза.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И.; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю.; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 8

Витамины гетероциклического ряда: рибофлавин и В6

Цель занятия: изучить методы синтеза витаминов гетероциклического ряда **Теоретическая часть**

Рибофлавин был известен еще в 1879 году, когда Блисс обнаружил особый "желтый фермент", получивший название лактофлавина. В 1939 году из дрожжей был выделен желтый фермент и было показано, что он имеет большое значение в дыхании клеток. Было установлено, что он построен из двух частей - белка и желтого красителя. И позднее он был идентифицирован как витамин В₂. В 1933 году витамин В₂ был выделен из молочной сыворотки. Когда выяснилось, что в состав витамина В₂ входит рибоза, ему было дано название "рибофлавин". Синтез рибофлавина был осуществлен в 1935 году американским химиком Каррером и немецким ученым Куном.

Одновременно было установлено, что в свободном виде рибофлавин встречается лишь в молоке, моче и сетчатке глаз. Во всех других источниках он находится в виде моно- или динуклеотида - кофермента В₂. Особенно богаты витамином В₂ печень, почки, яйца, молочные продукты, дрожжи, зерновые злаки, мясо, рыба. В группу ферментов, в состав которых входит рибофлавин, обычно называют флавиновыми ферментами. Это красящие вещества желтого цвета. Рибофлавин входит в молекулу фермента в виде соединения с фосфорной и адениновой кислотами, в виде коферментов: флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинаденидинуклеотида (ФАД). В виде коферментов он принимает участие в окислительно-восстановительных процессах в составе дегидрогеназ и оксидаз, регулирует углеводный, белковый и жировой обмен, способствует окислению углеводов, аминокислот, оказывает большое влияние на утилизацию питательных веществ в организме. Рибофлавин поступает в организм с пищей, он не продуцируется в организме, но может синтезироваться бактериями кишечника. Для его усвоения необходимо наличие соляной кислоты в желудке. В свободном виде в организме находится несколько процентов рибофлавина от общего количества, остальное - в виде коферментов.

Особенно велика потребность в рибофлавине центральной нервной системы ввиду наличия в ней интенсивного тканевого дыхания. При недостатке его в организме развивается болезнь рибофлавиновой недостаточности, выражающаяся характерными изменениями слизистой оболочки полости рта и губ (трещины в углах рта, на губах), наблюдается глоссит (цвет языка пурпурный с синеватым оттенком), поражение кожи у носа, нередко возникает светобоязнь, слезотечение, иногда наблюдается нарушение зрения в темноте, нередко возникает анемия.

Рибофлавин применяется при лечении конъюнктивитов, кератитов, кожных и инфекционных заболеваний, лучевой болезни, при желудочно-кишечных заболеваниях. Показан при длительном применении антибиотиков, сульфаниламидов, для профилактики осложнений, а также при авитаминозах и гиповитаминозах. В виде рибофлавинмонофосфата оказывает более совершенное лечебное воздействие, нормализуя нарушение обмена, связанное с пониженной функцией желудочно-кишечного тракта. Используется также в пищевой промышленности для витаминизации хлеба, муки, в животноводстве как добавка в корм для ускорения роста молодняка (в особенности в бройлерном производстве).

Суточная доза составляет 2-2,5 мг. (Для мужчин - 2,2-3,4 мг, для женщин - 1,9—2,5 мг). Она возрастает при облучении, УФ-освещении, в период материнства, при ряде заболеваний.

Строение и свойства.

Строение рибофлавина установлено в 1935 году в США и Германии одновременно. По своему строению он относится к производным изоаллоксазина. Гетероциклическая система изоаллоксазина представляет конденсированную систему, включающую два гетероцикла - пиазиновый и пиримидиновый - бензольный цикл, т.е. представляет собой бензо-

птеридин. Пиримидиновое ядро изоаллоксазина имеет характер лактамного цикла, т.к. включает две кетогруппы. Наряду с этим он содержит в своем составе остаток 5-атомного спирта - рибитол, т.е. в целом молекула состоит из трех компонентов.

В промышленности рибофлавин получают химическим синтезом из 3,4-диметиланилина и рибозы или микробиологически, например, с использованием гриба *Eremothecium ashbyi* или используя генетически измененные бактерии *Bacillus subtilis*.

1.3. Синтез технического рибофлавина.

В реакторе готовят суспензию азорибителиамина в бутанол-бутилацетатной смеси, которую предварительно сливают в реактор из мерника. Массу перемешивают в течение 30 минут до образования однородной суспензии.

К полученной суспензии загружают через люк при перемешивании в токе азота барбитуровую кислоту, затем из мерника сливают уксусную кислоту. Реакционную массу нагревают в течение 2-2,5 часов паром через рубашку и подсушивают азеотропной отгонкой воды в течение 5 минут. По окончании отгонки переключают теплообменник на обратный, нагревают реакционную массу до $117,5 \pm 2,5$ °С и ведут 7-8 часов. По окончании процесса охлаждают реакционную массу до 25 °С и передают на центрифугирование. Технический рибофлавин отфильтровывают, промывают горячей водой с температурой 80 °С до светло-желтого цвета промывных вод. Бутанол-бутилацетатную смесь (маточный раствор) передают на регенерацию.

Выход технического рибофлавина составляет около 75 % на азорибителиамин. Далее проводят очистку технического рибофлавина.

1.4. Получение фармакопейного рибофлавина.

В аппарат загружают воду и концентрированную соляную кислоту. Через люк загружают влажный технический рибофлавин. Массу перемешивают в течение часа до полного растворения рибофлавина (массовая доля соляной кислоты должна быть не менее 18 %, цвет раствора - темно-зеленый).

Затем в реактор добавляют в два приема 15 % перекись водорода, выдерживают реакционную массу в течение 30 минут при перемешивании. Цвет раствора из темно-зеленого переходит в желто-коричневый. Полноту очистки контролируют визуально по вытеку на фильтровальной бумаге, он должен быть желтого цвета. В процессе обработки раствором перекиси происходит окисление частично восстановленных форм витамина В2 в рибофлавин.

Полученную реакционную массу фильтруют от примесей и смол на нутч- фильтре, осадок промывают 18 % соляной кислотой, промывной раствор присоединяют к основному фильтрату. Фильтрат собирают в сборник.

В кристаллизатор загружают воду (соотношение фильтрата и воды - 1:5), нагревают до $97,5 \pm 2,5$ °С, затем из сборника загружают соляно-кислый раствор технического В2. Проверяют массовую долю соляной кислоты (она должна быть около 3,3 %). Массу в кристаллизаторе выдерживают при температуре 98-

99 °С от одного до трех часов, затем охлаждают до 40 °С и выдерживают в течение одного часа.

Выделившийся осадок рибофлавина отфильтровывают на центрифуге, промывают водой до отсутствия кислой реакции, затем промывают спиртовохлороформной смесью. Промытый и отжатый рибофлавин просеивают через сито, сушат в сушилке при температуре $87,5 \pm 2,5$ °С до массовой доли 1,5 %. Выход его составляет 70 %, считая на загруженный азорибителиамин.

Рассмотренная промышленная технология синтеза рибофлавина имеет ряд преимуществ перед другими технологиями:

- доступность сырья и материалов;
- сравнительная простота схемы и отработанность технологии;
- сравнительно высокий выход на стадиях получения азорибителиамина и конденсации его с барбитуровой кислотой.

Недостатки:

- необходимость получения комплекса Д-рибозы с сульфатом натрия; большое число химических и технологических стадий;
- невысокий суммарный выход.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Охарактеризуйте строение рибофлавина.
2. В чем особенность его строения, влияющая на витаминную активность?
3. В чем различие методов синтеза рибофлавина?
4. Основные подходы к синтезу рибофлавина.

Повышенный уровень

1. Перечислите основные полупродукты для синтеза рибофлавина. Как их получают?
2. Основные особенности стадии получения 3,4-ксилил-Д-риботиламина. Каковы особенности стадии получения технического и фармакопейного рибофлавина?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.

Практическое занятие 9

Витамины гетероциклического ряда: тиамин

Цель занятия: изучить методы синтеза витаминов гетероциклического ряда

Теоретическая часть

В 1882 г. было замечено, что возникновение бери-бери связано с рисовым питанием. Большинство врачей склонялось к инфекционному происхождению болезни. Только в 1906 г. было выяснено, что возникновение этого заболевания связано с неполноценным питанием. Препарат, излечивающий эту болезнь, был выделен в 1922-1912 гг. из дрожжей и по предложению Мак-Коллума был назван витамином В1 В 1932 г. Виндаус выделил витамин Вг в чистом виде и установил его формулу.

Витамин В1 имеет очень важное значение для животного организма. Он входит в состав кофермента - кокарбоксилазы, катализирующего реакции де- карбоксилирования пировиноградной кислоты и других α -кетокислот.

При недостаточности тиамина нарушается углеводный обмен, а затем и другие виды метаболизма. При этом в тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислоты, это отражается неблагоприятно на функциональном состоянии нервной и сердечно-сосудистой системы. Он участвует так же в белково-вом обмене, способствуя отщеплению карбоксильных групп кетокислот.

При В1-авитаминозе (полиневрите) наиболее глубокие нарушения наступают в белковом обмене. Наиболее выражено страдает нервная система, наступает мышечная слабость, нарушается чувствительность, могут возникнуть психические нарушения, тошнота, рвота, потеря аппетита и т.д. В тяжелых случаях возникают парезы, параличи, нередко развивается сердечная недостаточность, которая сопровождается тахикардией, отеками.

Витамин В1 широко применяется в медицине при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ревматизма, язвенной болезни, нервно-психических заболеваний. Токсические эффекты при его применении не обнаружены.

Витамин В1 широко распространен в природе, содержится в семенах злаков, в дрожжах, яичном желтке, ржаном хлебе, печени, почках, молоке, сердечной мышце, икре, картофеле. Потребность в нем увеличивается при лихорадочном состоянии, болезнях желудочно-кишечного тракта, во время беременности и кормления грудью.

В медицинской практике его применяют в виде двух препаратов: тиамина бромид и тиамина хлорид, реже в виде тиамина нитрата.

Технология получения технического и фармакопейного тиамина бромид

В реактор из мерника сливают сухой толуол и 4-метил-5-(2- гидроксипропил)-тиазол, перемешивают в течение 5-10 минут. Включают обратный теплообменник и загружают при перемешивании через люк в течение 2030 минут "дигидробромид". Реакционную массу перемешивают 10-20 минут, затем нагревают подачей пара в рубашку аппарата до 100-110 °С, отгоняют "головку" (40 % тиазола). Выдерживают реакционную массу при этой температуре в течение 1,5 часа. По окончании выдержки отгоняют толуол при температуре 112-118 °С, в конце отгонки подключают вакуум. После отгонки толуола массу выдерживают при температуре 110-118 °С в течение часа, охлаждают до 80-88 °С и сливают в реактор из мерника 70 % изопропанол. Кипятят реакционную массу 1-1,5 часа, затем охлаждают до 40 °С, перемешивают в течение 30 минут и передают суспензию тиамина бромид с помощью сжатого азота на центрифугу. Отфильтровывают кристаллы тиамина бромид, промывают его изопропанолом. Отжатый на центрифуге продукт передают на получение фармакопейного продукта. Маточный раствор собирают в сборник и далее - на утилизацию "тиазолового компонента".

Перекристаллизовывают технический тиамин бромид с активированным углем из 82 % этилового спирта. Получают фармакопейный тиамин бромид с выходом 64-65 % и содержанием основного вещества 98 %.

Он представляет собой белый со слегка желтоватым оттенком порошок с температурой плавления 229-231 °С.

Промышленная схема синтеза тиамина-бромид имеет ряд недостатков:

- использование технического БАПА, содержащего целый ряд побочных продуктов;
- применение брома и технологические трудности при работе с ним;
- проведение целого ряда процессов в гетерогенных условиях (синтез «тиазолового» компонента и «аминопиримидина»).

Возможна модернизация этого метода с применением вместо БАПА - хлорацетопропилацетата, получаемого из у -ацетопропилацетата, и дальнейшее его использование в синтезе «тиазолового» компонента.

Однако, при хлорирование -ацетопропилацетата наряду с основным продуктом образуются побочные продукты хлорирования, которые снижают в дальнейшем выход «тиазолового» компонента и его качество.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. В чем особенность строения витамина В₁
2. Каково поведение этого витамина в нейтральных и щелочных растворах?
3. Каковы три направления синтеза витамина В₁?
4. Охарактеризуйте выбор методов синтеза «тиазолового» и «пиримидинового»

компонентов.

5.

Повышенный уровень

1. В чем особенности промышленного метода синтеза «тиазолового» и «пиримидинового» компонентов?
2. Охарактеризуйте особенности технологии синтеза тиамин бромидом
3. Охарактеризуйте особенности технологии синтеза тиамин хлоридом.
4. Дайте критический анализ промышленной технологии синтеза тиамин бромидом.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Леонтьева, А. И; Общая химическая технология / А.И. Леонтьева, К.В. Брянкин ; Министерство образования и науки Российской Федерации ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тамбовский государственный технический университет», 1. - Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. - 108 с. : ил., табл., схем. - <http://biblioclub.ru/>. - Библиогр. в кн, экземпляров неограничено
2. Закгейм, А.Ю; Общая химическая технология. Введение в моделирование химико-технологических процессов Электронный ресурс : учебное пособие / А.Ю. Закгейм. - Москва : Логос, 2014. - 304 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks. - ISBN 978-5-98704-497-1, экземпляров неограничено

Дополнительная литература:

1. Общая химическая технология : практикум : Направление подготовки 18.03.01 Химическая технология. Профиль подготовки "Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств". Бакалавриат / сост. С. А. Лищенко ; Сев.-Кав. федер. ун-т. - Ставрополь : СКФУ, 2017. - 108 с., экземпляров неограничено
2. Методические указания к практическим занятиям "Общая химическая технология» для студентов направления подготовки 18.03.01 «Химическая технология» / сост. Долгих О.Г. - Ставрополь : СКФУ, 2014. - 46 с., экземпляров неограничено
3. Материаловедение и технология материалов: учебное пособие. / Под ред. А.И. Батышева, А.А. Смолькина. М.: ИНФРА-М, 2013.