

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

И. В. РОМАНОВСКИЙ, О. Н. РИНЕЙСКАЯ, В. В. ПИНЧУК

КРАТКИЙ ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КУРС БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 577.1 (075.8)
ББК 28.072 я 73
Р 85

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 23.06.2010 г., протокол № 11

Рецензенты: д-р биол. наук, проф. Е. В. Барковский; канд. мед. наук, доц.
А. В. Колб

Романовский, И. В.

Р 85 Краткий теоретический курс биоорганической химии : учеб.-метод. пособие /
И. В. Романовский, О. Н. Ринейская, В. В. Пинчук. – Минск : БГМУ, 2010. – 166 с.

ISBN 978–985–528–225–0.

Издание включает основные программные теоретические разделы биоорганической химии, рекомендации по организации самостоятельной работы.

Предназначено для студентов 1 курса лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов.

УДК 577.1 (075.8)
ББК 28.072 я 73

ISBN 978–985–528–225–0

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития естественных наук характеризуется резко возросшим интересом представителей различных специальностей к познанию сущности процессов жизнедеятельности. Он характеризуется стремительным проникновением на уровень молекулярных и межмолекулярных взаимодействий в клеточных и тканевых системах.

В настоящее время известно, что именно химические взаимодействия управляют деятельностью клеток, что вся программа жизнедеятельности клетки закодирована на молекулярном уровне в структуре нуклеиновых кислот, что в реализации этой программы основную роль выполняют регуляторные белки, ферменты, биологически активные вещества. Последние распознавая и взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности мембран, в цитоплазме или ядре клетки управляют биохимическими и физиологическими процессами.

Одной из динамично развивающихся и перспективных наук, занимающейся исследованием пространственной структуры, спецификой и функцией биологически важных соединений является биоорганическая химия. Возникновение этой науки связывают с ее первыми достижениями — установлением структуры инсулина (Ф. Сенгер, 1953–1963 г.), и искусственным химическим синтезом первого полипептидного гормона — окситоцина (Дю Винью, 1953 г.). Становление и развитие биоорганической химии как самостоятельной науки связано с выделением в чистом виде таких природных соединений как алкалоиды, стероиды, антибиотики и др., исследованием их структуры, искусственным синтезом и выяснением биологической роли. Развитие стереохимических представлений и конформационного анализа (Бартон, 1950 г. и др.), позволило перейти и к изучению динамики биологических макромолекул — белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов и их надмолекулярных комплексов.

Специфическая особенность биоорганического подхода к изучению процессов жизнедеятельности — использование «молекулярных моделей», т. е. синтетических пептидов, олигонуклеотидов, других биологически значимых молекул и биорегуляторов, их модифицированных аналогов, проведение исследований как *in vivo* так и *in vitro*. Такой подход позволяет рассматривать изолированно друг от друга параметры, которые в биологических системах находятся в едином целом и где значительно труднее выявлять закономерности и корреляции.

Таким образом, биоорганическая химия — дисциплина, которая в комплексе с подходами других медико-биологических наук дает возможность не только узнать, но и с позиций современных химических представлений понять, почему клетка, ее структуры, макромолекулы устроены и функционируют именно так, а не иначе.

Биоорганическая химия находится в тесной родственной связи с биохимией, молекулярной биологией, физиологией, фармакологией и другими дисциплинами. Объединяющее начало этих научных направлений — природные гетерофункциональные органические вещества, лежащие в основе процессов жизнедеятельности или влияющие на эти процессы. Поэтому целью изучения биоорганической химии, как учебной дисциплины является формирование системных знаний о взаимосвязи строения, химических свойств и функций биологически важных классов природных и синтетических органических соединений. Врач должен знать физико-химические свойства, структуру соединений и, на их основании, особенности распределения в организме и механизм действия лекарственных средств, большая часть которых органические соединения. Большинство лекарственных средств — это конкретные химические вещества с особенностями их пространственной организации и химическими свойствами, благодаря которым они способны специфически взаимодействовать с определенными рецепторами и изменять течение биохимических и физиологических процессов в организме.

КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель: сформировать знания основных принципов классификации и номенклатуры органических соединений и умений использовать их при составлении названий и написании формул биологически активных веществ.

Литература¹

[1] С. 11–24, [2] С. 4–7.

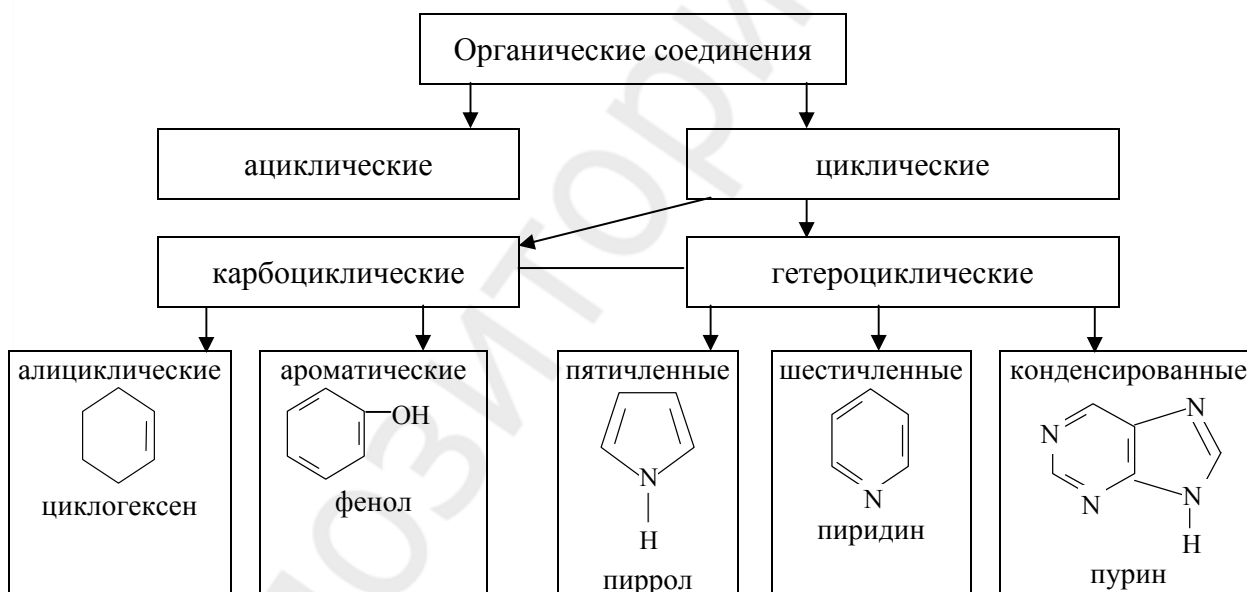
Биоорганическая химия изучает структуру и свойства биологически важных веществ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В настоящее время известно более 10 млн. органических соединений. Для того чтобы такое количество органических веществ можно было изучать, необходимо их классифицировать. В основе классификации могут лежать следующие принципы:

- строение углеродной цепи;
- наличие функциональных групп.

Классификация органических соединений по строению углеродной цепи:



Классификация органических соединений по функциональным группам.

Функциональная группа — это атомы или группы атомов неуглеводородного характера, которые, определяют химические свойства определенного класса соединений. Органические вещества, содержащие две и более различных функциональных групп, называются гетерофункциональными.

*Рекомендуемую литературу см. на с. 164.

Таблица 1

Функциональные группы и их обозначение

Убывание старшинства ↓	Класс соединения	Функциональная группа	Название в префиксе	Название в суффиксе
	Карбоновые кислоты	$-(C)OOH^*$	–	-овая кислота
	Карбоновые кислоты	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-OH \end{array}$	карбоксо-	-карбоновая кислота
	Сульфоновые кислоты	$-SO_3H$	сульфо-	сульфоновая кислота
	Сложные эфиры	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-OR \end{array}$	R-оксикарбонил-	-карбоксилат
	Галогенангидриды	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-Hal \end{array}$	галоформил-	-карбонилгалогенид
	Амиды	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-NH_2 \end{array}$	карбамоил-	-карбоксамид
	Нитрилы	$-(C) \equiv N$	–	-нитрил
	Нитрилы	$-C \equiv N$	циано-	-карбонитрил
	Альдегиды	$\begin{array}{c} O \\ \\ -(C)-H \end{array}$	оксо-	-аль
	Альдегиды	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-H \end{array}$	формил-	-карбальдегид
	Кетоны	$\begin{array}{c} O \\ \\ -(C)- \end{array}$	оксо-	-он
	Спирты, фенолы	$-OH$	гидроксо	-ол
	Тиолы	$-SH$	меркапто-	-тиол
	Амины	$-NH_2$	амино-	-амин
Имины	$=NH$	имино-	-имин	

* Атом углерода, заключенный в скобки, входит в состав родоначальной структуры.

НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Номенклатура — это совокупность названий индивидуальных химических веществ, их групп и классов, а также правила составления этих названий.

В органической химии, особенно в биоорганической и биологической, до сих пор используются условные «**тривиальные**» названия веществ. Происхождение этих названий носит случайный характер и не связано со строением вещества. Некоторые соединения названы по природному источнику, из которого их выделили или на основе которого синтезировали, например, молочная кислота, пировиноградная кислота. Тривиальные названия не определяют структуру вещества, однако они употребляются как по традиции, так и ввиду того, что строго построенные систематические названия оказываются слишком громоздкими для частого практического употребления.

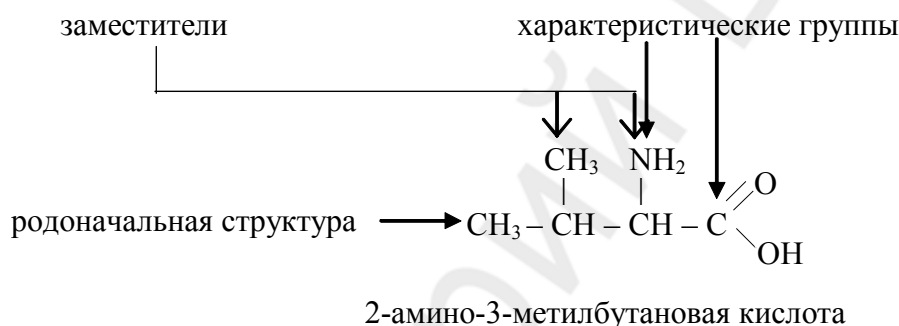
В настоящее время общепринятой является международная или **систематическая номенклатура IUPAC** (IUPAC — International Union of Pure and Applied Chemistry). При составлении названий органических соединений по систематической номенклатуре IUPAC используют 4 общих понятия: органический радикал, родоначальная структура, характеристическая группа, заместитель.

Органический радикал — это остаток органической молекулы, из которой удален один или несколько атомов водорода.

Родоначальная структура в ациклических соединениях — главная углеродная цепь, в состав которой входит старшая характеристическая группа, а также максимальное число других функциональных групп, радикалов и кратных связей. В карбо- и гетероциклических соединениях родоначальной структурой является цикл.

Характеристической группой называют функциональную группу, связанную с родоначальной структурой или частично входящую в её состав.

Заместитель — любой атом или группа атомов, замещающие в исходном соединении атом водорода.



Наиболее широко в правилах систематической номенклатуры IUPAC представлены заместительная и радикально-функциональная номенклатура.

Заместительная номенклатура строится на принципе замещения в структуре, служащей основой названия, атомов водорода различными заместителями. Определяющими являются характеристические группы. Они делятся на 2 типа: *основные и второстепенные*, последние всегда включаются в название в виде префиксов.

Таблица 2

Характеристические группы, указываемые только в префиксах

Класс соединений	Группа	Префикс
Галогенопроизводные	-Br, -I, -F, -Cl	Бromo-, йодо-, фторо-, хлоро-
Простые эфиры	-OR	Алкокси-
Сульфиды	-SR	Алкилтио-
Нитросоединения	-NO ₂	Нитро-
Нитрозосоединения	-NO	Нитрозо-
Азосоединения	-N=N-	Азо-

Основные характеристические группы включаются в название либо в виде суффикса, либо в форме префикса, в зависимости от их относительного старшинства (см. табл. 1).

Название соединения состоит из префикса (указываются второстепенные характеристические группы, углеводородные радикалы), корня (главная углеводородная цепь, основная циклическая или гетероциклическая структура), суффикса (указывается степень ненасыщенности: -ен, -ин) и окончания (старшая характеристическая группа). Таким образом, чтобы назвать соединение необходимо:

1. Определить старшую характеристическую группу, только она указывается в суффиксе названия.

2. Выбрать главную углеводородную цепь. Для алифатических соединений главная углеводородная цепь выбирается по следующим критериям:

- максимальное число характеристических групп;
- максимальное число кратных связей;
- максимальная длина цепи атомов углерода;
- максимальное число заместителей.

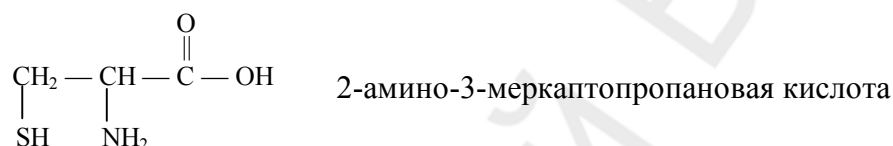
3. Пронумеровать родоначальную структуры так, чтобы старшая характеристическая группа получила наименьший номер.

4. Обозначить заместители в приставке с указанием их положения (2, 3...) и количества (ди-, три-...). Цифры отделяются друг от друга запятой, а от названия — черточкой. Заместители перечисляются по алфавиту.

5. Назвать родоначальную структуру.

6. Старшую характеристическую группу обозначить суффиксом.

Например:



Радикально-функциональная номенклатура применяется для названия простых моно- и бифункциональных соединений, некоторых классов природных соединений. Для построения названий используются те же принципы, что и в заместительной номенклатуре. Разница заключается лишь в том, что для отражения в названии старшей функциональной группы не применяются суффиксы.



СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель: сформировать знания о единстве строения, конфигурации и конформации органических молекул как основы для понимания связи пространственного строения с биологической активностью.

Литература

[1] С. 50–85, [2] С. 8–13, [3] С. 3–44.

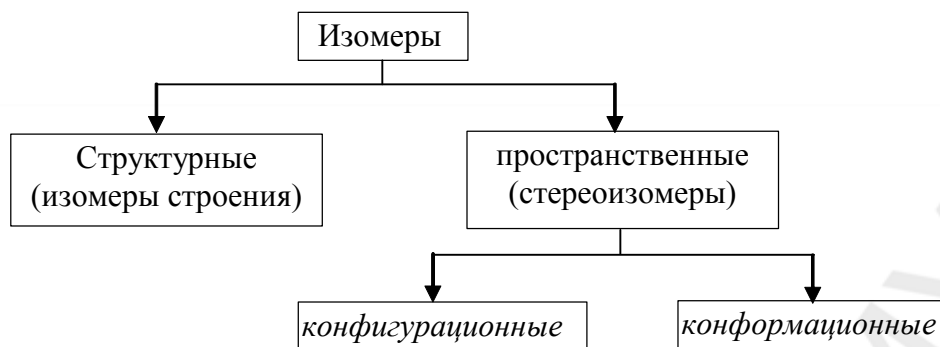
Наука, изучающая пространственное строение органических соединений называется **стереохимией**.

Различное химическое строение лежит в основе такого явления как изомерия. **Изомерами** называются соединения, имеющие одинаковый состав, но отличающиеся последовательностью соединения атомов в молекуле.

Изомерия подразделяется:

- 1) на структурную;
- 2) пространственную (стереоизомерию).

Стереизомеры — это изомеры, отличающихся расположением атомов в пространстве.

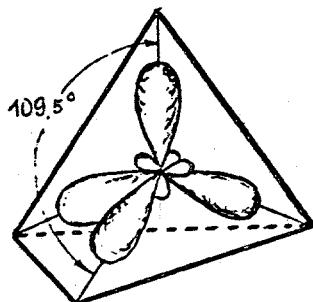


ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ sp^3 -ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА. ПОНЯТИЕ О КОНФИГУРАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Конфигурация — это определенное пространственное расположение атомов в молекуле без учета различий, возникающих за счет вращения вокруг одинарных связей.

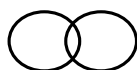
Основы стереоизомии заложены Вант-Гоффом, который в 1874 году сформулировал идею о том, что атом углерода в sp^3 -гибридизованном состоянии имеет тетраэдрическую конфигурацию, т. е. располагается в центре воображаемого тетраэдра, а четыре его заместителя находятся в вершинах тетраэдра.

При sp^3 -гибридизации происходит смешивание одной s и трех p орбиталей атома углерода, и образуются 4 одинаковые sp^3 -гибридизованные орбитали, имеющие форму несимметричной объемной восьмерки. Четыре одинаковые sp^3 -гибридизованные орбитали относительно ядра атома углерода будут располагаться на максимальном удалении друг от друга,



sp^3 -гибридизация атома углерода

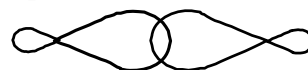
так что их оси симметрии направлены к вершинам правильного тетраэдра под углом $109,5^\circ$ друг к другу. Таким образом, атом углерода в sp^3 -гибридизации имеет тетраэдрическую (тетрагональную) конфигурацию. В sp^3 -гибридизованном состоянии атом углерода находится в молекулах алканов, циклоалканов, насыщенных алифатических радикалах других соединений и способен образовывать σ -связи. σ -Связи образуются при перекрывании двух s -орбиталей, s -орбитали и гибридной орбитали, а также двух гибридных орбиталей.



$s - s$



$s - sp^3$

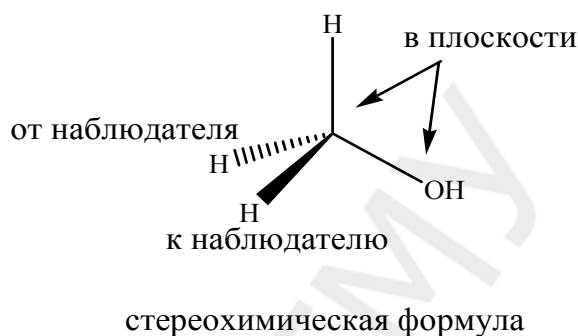
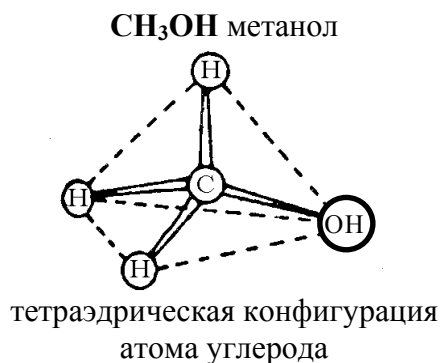


$sp^3 - sp^3$

Так, в молекуле метана 4 sp^3 -гибридизованные орбитали атома углерода перекрываются с четырьмя s -орбиталями атомов водорода, образуя σ -связи. Поскольку sp^3 -гибридизованные орбитали атома углерода располагаются тетраэдрически, то и образующиеся четыре σ -связи также будут располагаться тетраэдрически. Пространственное расположение σ -связей, как правило, отражает пространственную структуру молекулы. Следовательно, молекула метана будет иметь тетраэдрическую конфигурацию. Расстояние между атомами углерода и водорода, связанными σ -связью, равно $0,109$ нм, энергия связи C–H равна 414 кДж/моль.

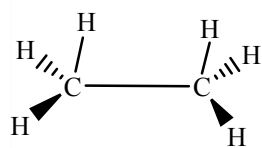
Для изображения на плоскости тетраэдрической конфигурации атома углерода используются стереохимические формулы. Для их изображения тетраэдрическую модель ориентируют так, чтобы атом углерода и две его связи находились в плоскости, тогда третья связь будет направлена вперед от плоскости проекции, а четвертая — за плоскость проекции.

Связь, направленную вперед, изображают сплошным клином, основанием, направленным к наблюдателю; связь же, направленную за плоскость проекции, изображают заштрихованным клином.

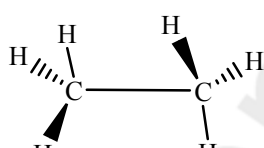


КОНФИГУРАЦИЯ И КОНФОРМАЦИИ ЭТАНА. ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ НЬЮМЕНА

В молекуле этана наряду с σ -связями С–Н имеется и σ -связь С–С, образованная перекрыванием двух sp^3 -гибридизованных орбиталей атомов углерода. Эта σ -связь имеет длину 0,154 нм и энергию 348 кДж/моль. Вокруг σ -связи возможно вращение, при вращении вокруг связи С–С будут возникать различные пространственные формы молекулы, называемые **конформациями**. Конформации различаются запасом внутренней энергии.



"çãñëî í áí í àü"
Å max



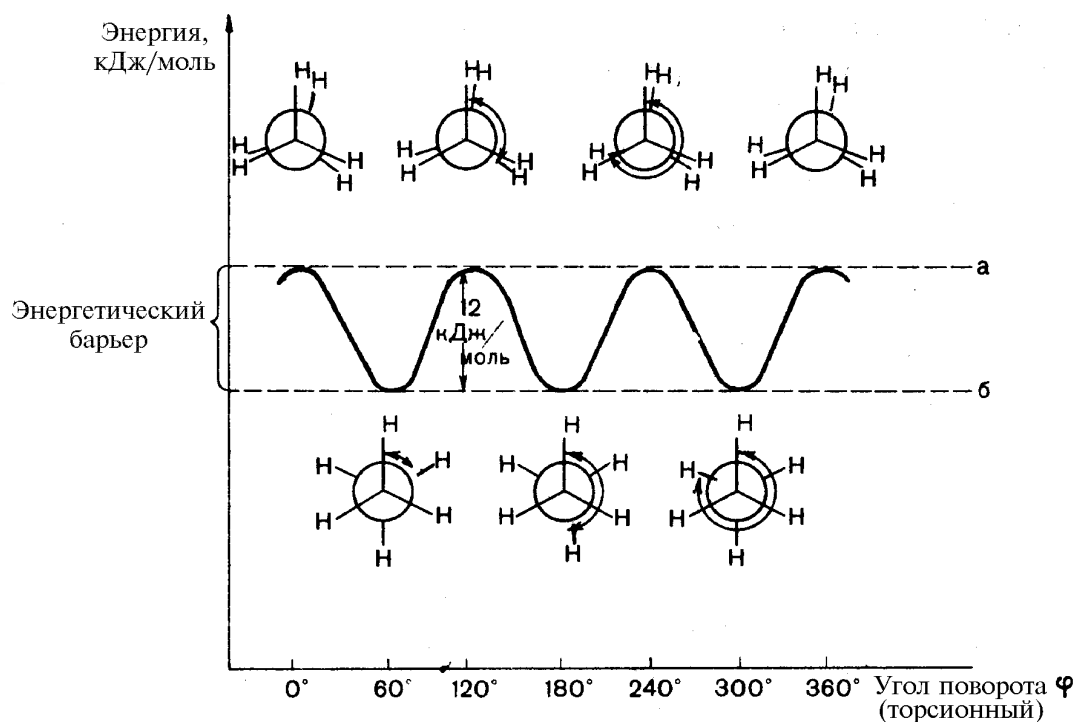
"çãðî ðî í æáí í àü"
Å min

Взаимные переходы конформаций осуществляются без разрыва σ -связей. Угол поворота по σ -связи называется **торсионным** и обозначается φ . За минимальный отсчет торсионного угла принимают 60° , следовательно из множества возникающих конформаций во внимание принимается только шесть. Относительно большей внут-

ренней энергией обычно обладают конформации, в которых заместители находятся в наиболее близком расположении друг к другу. Такие конформации называются **заслоненными**. Конформации, в которых заместители наиболее удалены друг от друга в пространстве, обладают относительно меньшей внутренней энергией, называются **заторможенными**. Внутренняя энергия в заслоненной конформации этана на 12 кДж/моль выше, чем его энергия в заторможенной конформации. Эта величина энергии составляет энергетический барьер вращения, и его происхождение связано с взаимодействием противоположащих σ -связей С–Н при их сближении в заслоненной конформации. Это увеличение энергии системы называют **торсионным напряжением**.

У более сложных соединений наряду с торсионным напряжением действует еще один фактор, затрудняющий свободное вращение, — **ван-дер-ваальсово напряжение**. Оно обусловлено силами отталкивания между валентно не связанными, большими по объему заместителями, находящимися на расстоянии меньше суммы их вандерваальсовых радиусов.

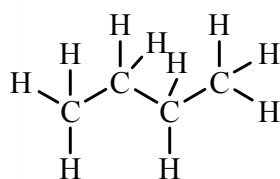
Для изображения конформаций используют **проекционные формулы Ньюмена**. Для этого молекулу располагают так, чтобы σ -связь, относительно которой образуются конформации, располагалась перпендикулярно плоскости. Ближайший к наблюдателю атом углерода обозначают точкой и отходящими от нее тремя лучами, остальные σ -связи этого атома углерода. Кругом обозначают удаленный атом углерода и «высовывающимся» из-за круга черточками — его σ -связи.



Потенциальная энергия конформаций этана:

а — конформации заслоненные; б — конформации заторможенные

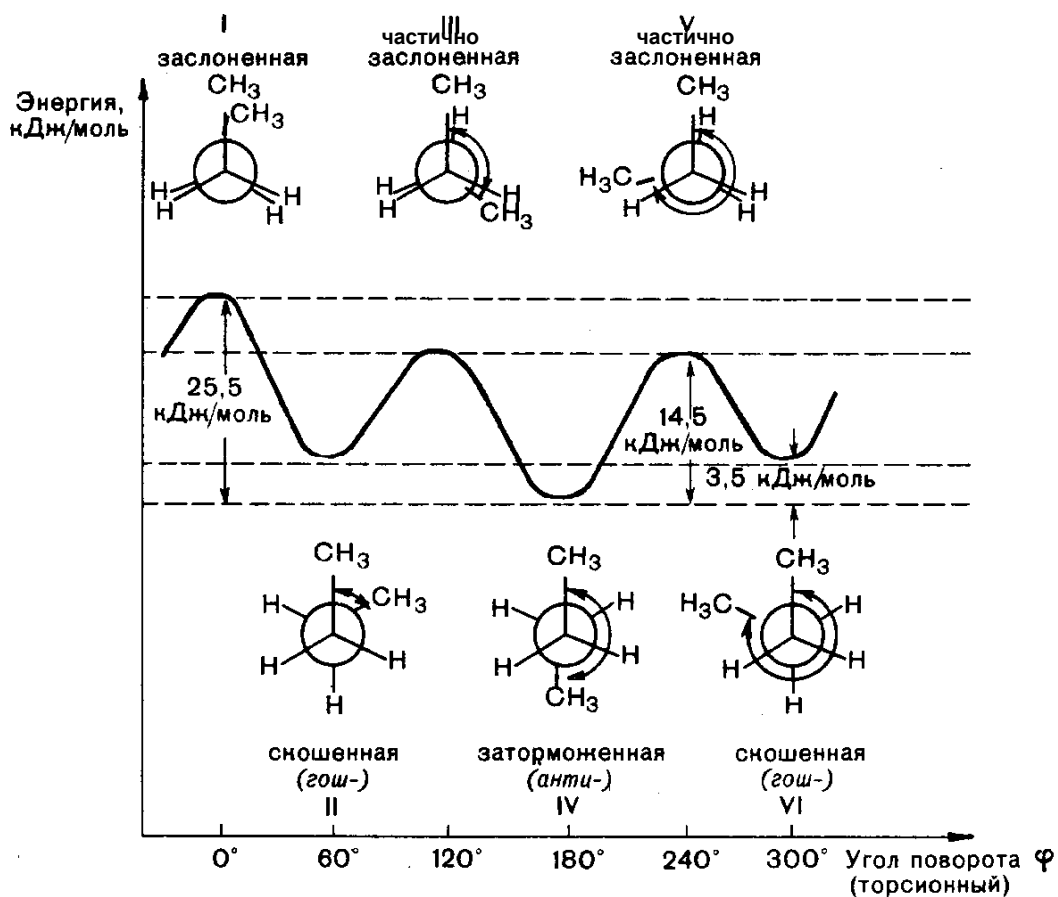
КОНФОРМАЦИИ БУТАНА



Рассмотрим конформации бутана, возникающие при вращении вокруг C_2-C_3 связи. Наиболее выгодной является заторможенная конформация IV, в которой угол между двумя CH_3 -группами составляет 180° . В конформациях III и V в заслоненном положении находятся CH_3 и H, в конформации I — две CH_3 группы. Поэтому заслоненная конформация I обладает большей энергией. Конформации II и VI с углом 60° между двумя CH_3 -группами называются **скошенными** или гош-конформациями.

Энергия скошенных конформаций на $3,5$ кДж/моль больше энергии заторможенной конформации. Это объясняется взаимодействием двух метильных групп, расположении их под углом 60° .

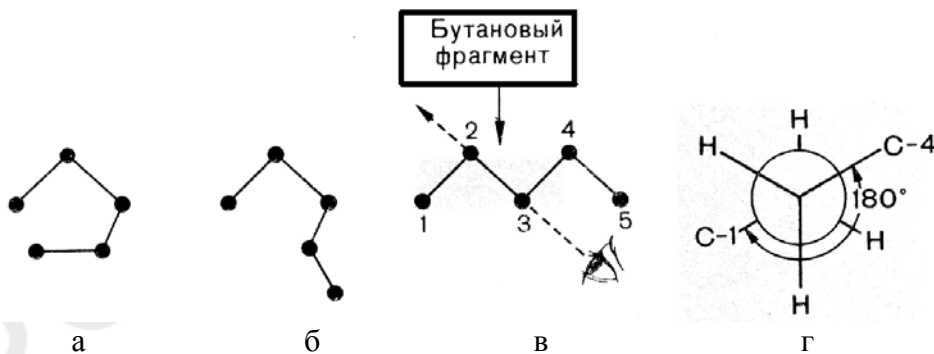
В отличие от других конформаций энергетически более выгодные конформации, лежащие в точках минимума энергетической кривой, принято называть конформерами. Разница в энергии конформеров бутана — заторможенного IV и скошенного II (или VI) — невелика. Поэтому они легко переходят друг в друга (в равновесии при обычных условиях находится 69% молекул бутана в анти-конформации и 31% в гош-конформации).



Потенциальная энергия конформаций н-бутана

КОНФОРМАЦИИ СОЕДИНЕНИЙ С ДЛИННОЙ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПЬЮ

В длинных углеродных цепях вращение возможно вокруг нескольких С–С связей. Поэтому вся цепь может принимать разнообразные геометрические формы. Длинные цепи насыщенных углеводородов преимущественно находятся в «зигзагообразной» конформации, в которой атомы углерода в каждом бутановом фрагменте находятся по отношению друг к другу в заторможенной конформации.



Конформации открытой углеродной цепи:

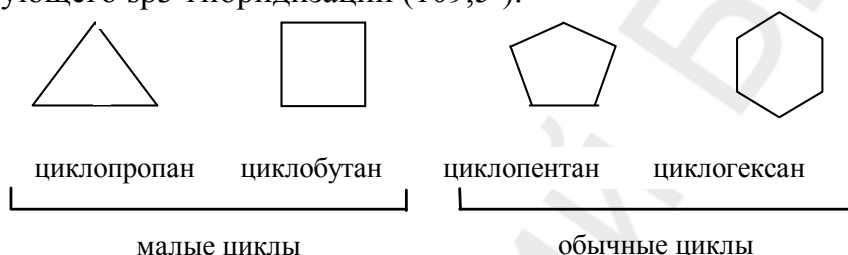
а — клешневидная; б — нерегулярная; в — зигзагообразная; г — заторможенная конформация бутанового фрагмента

Например, длинноцепочечные ацильные остатки пальмитиновой $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновой $C_{17}H_{35}COOH$ кислот в зигзагообразной конформации входят в состав липидного бислоя клеточных мембран.

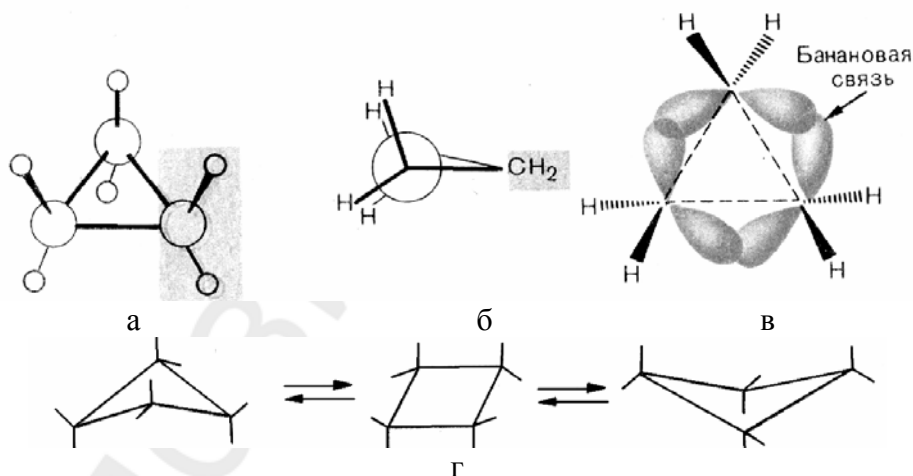
В клешневидной конформации сближаются в пространстве атомы углерода, удаленные друг от друга в «зигзагообразной» конформации. Такими сближенными оказываются, например, каждый первый и пятый или каждый первый и шестой атомы углеродной цепи. Между функциональными группами, находящимися у сближенных атомов углерода, может происходить взаимодействие, в результате которого образуются различные циклические соединения.

КОНФОРМАЦИИ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В циклических соединениях, наряду с торсионным и ван-дер-ваальсовым напряжением, появляется специфический вид напряжения — угловое или байеровское напряжение (по имени автора теории напряжения циклов А. Байера). Если бы циклы были плоскими, то в них валентные углы значительно бы отклонялись от нормального, соответствующего sp^3 -гибридации ($109,5^\circ$).



Напряжение, вызванное отклонением валентных углов между атомами углерода в цикле от нормального значения, называется **угловым**. Чем больше угол в цикле отклоняется от нормального валентного, тем выше угловое напряжение, тем цикл менее устойчив.

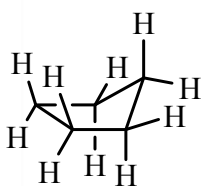


Малые циклы (циклопропан и циклобутан)

Циклопропан — единственный плоский цикл и большое угловое напряжение объясняет его неустойчивость. Ряд химических реакций с циклопропаном протекает с разрывом цикла, что обусловлено особенностями его электронного строения. Все атомы водорода находятся в заслоненном положении (рис. а, б). Вследствие взаимного отталкивания орбиталей атомов углерода их максимальное перекрывание осуществляется не строго по прямой, соединяющей ядра связываемых атомов, а в некоторой степени приближается к боковому перекрыванию p -АО в этилене (рис. в). Поэтому образующиеся связи С–С нельзя отнести к обычным σ -связям. Они являются промежуточными между σ - и π -связями, их называют «банановыми».

Четырехчленный цикл циклобутана также испытывает значительное угловое напряжение. Кроме того, все атомы водорода в нем находятся в заслоненном положении. Стремясь

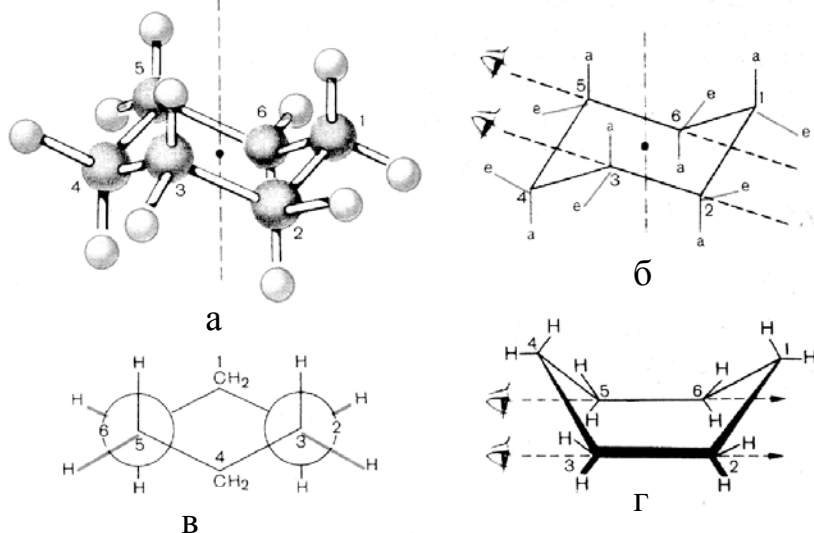
снизить напряжение он приобретает «складчатую» конформацию за счет поворота метиленовых групп вокруг С–С связи и выхода их из плоскости (рис. г). Напряженный четырехчленный цикл с атомом азота встречается в антибиотиках группы пенициллинов.



В плоском циклопентановом цикле угловое напряжение практически отсутствует, но проявляется торсионное напряжение, которое снижается за счет перехода цикла в неплоскую конформацию «конверта». В этой конформации один из атомов углерода выходит из плоскости, в которой расположены остальные четыре атома. В такой конформации пятичленный цикл устойчив.

КОНФОРМАЦИИ ЦИКЛОГЕКСАНА. ЦИКЛОГЕКСАНОВОЕ КОЛЬЦО В БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ

В циклогексане шестичленный цикл не может быть плоским из-за наличия сильного углового и торсионного напряжений. За счет частичного поворота вокруг σ -связей возникают менее напряженные неплоские конформации: **кресла** и **ванны**. Эти конформации свободны от углового напряжения, так как углы в них равны $109,5^\circ$.



Конформации циклогексана:

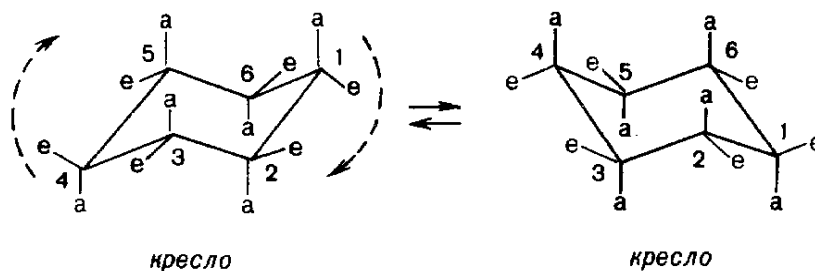
а — шаростержневая модель кресла; б — аксиальные (а) и экваториальные (е) связи; в — проекция Ньюмена; г — конформация ванны

Более термодинамически выгодной является конформация кресла, так как в ней отсутствуют торсионное и ван-дер-ваальсово напряжения. Шесть связей С–Н, расположенных параллельно оси симметрии данной конформации и направленных попеременно вверх и вниз, называются аксиальными (а). Остальные шесть С–Н связей расположены под углом $109,5^\circ$ к этой оси и называются экваториальными (е). Это приводит к тому, что этановые фрагменты имеют выгодную заторможенную конформацию, а бутановые — скошенную.

Для циклогексана возможны две энергетически вырожденные конформации кресла. При переходе их друг в друга аксиальные связи превращаются в экваториальные и наоборот. Такой процесс называется инверсией цикла. Инверсия осуществляется быстро и циклогексан обычно представляет собой смесь двух кресловидных конформаций с одинаковой энергией.

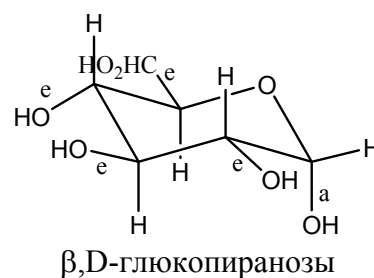
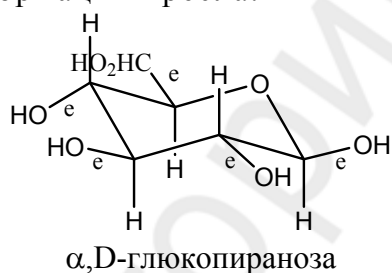
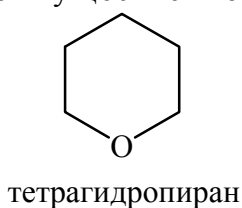
В замещенном циклогексане, имеющем объемные заместители у 1 и 3 углеродных атомов, направленные аксиально, возникает 1,3-диаксиальное взаимодействие. Оно обусловлено отталкиванием сближенных в пространстве аксиальных групп.

Стремясь уменьшить энергию, система подвергается инверсии, и объемные заместители занимают более выгодные экваториальные положения. Циклогексановое кольцо входит в состав холестерина, стероидных гормонов и других биологически активных соединений.



В природных соединениях часто присутствуют пяти- и шестичленные циклы, содержащие гетероатомы (O, N и др). Кислород и азот находятся обычно в одинаковом с атомом углерода состоянии гибридизации, имеют небольшой размер и существенно не меняют конформационное строение аналогичного карбоцикла.

Наиболее распространенным является насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом кислорода — тетрагидропиран. Этот цикл называется пиранозным и характерен для моносахаридов. Так, природная глюкоза существует преимущественно в конформации кресла.

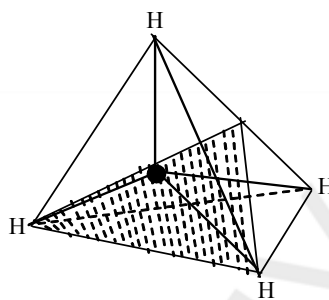
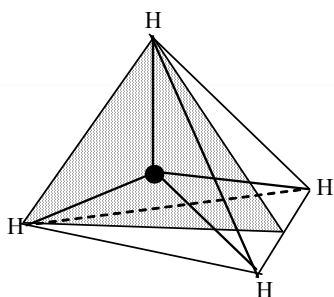


Наиболее устойчивой является конформация кресла β ,D-глюкопиранозы, в которой все объемные заместители (ОН, CH_2OH) находятся в экваториальном положении. Эта форма широко представлена в природе: она служит повторяющимся звеном полисахарида целлюлозы. У α ,D-глюкопиранозы гидроксил у C_1 находится в аксиальном положении. Данная форма глюкозы является субстратом, подвергающимся ферментативному окислению в организме человека с образованием энергии. Она содержится в крови, тканях, из нее построен резервный полисахарид гликоген.

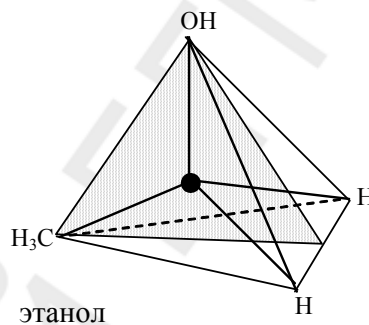
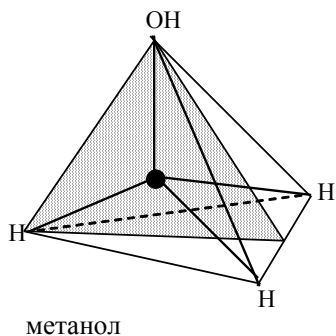
ПОНЯТИЕ О СИММЕТРИИ МОЛЕКУЛ. ХИРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Молекула симметрична, если при перестановке в ней местами атомов или атомных групп не происходит никаких изменений ее структуры. Такая перестановка возможна с использованием элементов симметрии, таких как центр симметрии, ось симметрии, плоскость симметрии и др.

Так молекула метана является высоко симметричной, так как содержит 4 оси симметрии, проходящие через атом углерода и каждый из водородов в вершине тетраэдра, 3 оси симметрии, проходящие через атом углерода и середины двух ребер тетраэдра, 6 плоскостей симметрии, делящих тетраэдр на две симметричные половинки.



При переходе от молекулы метана к молекуле метанола число элементов симметрии уменьшается, так как исчезают оси и плоскости симметрии, не проходящие через группу OH.



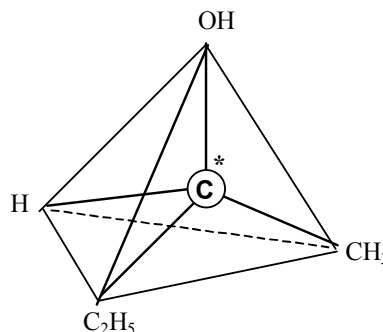
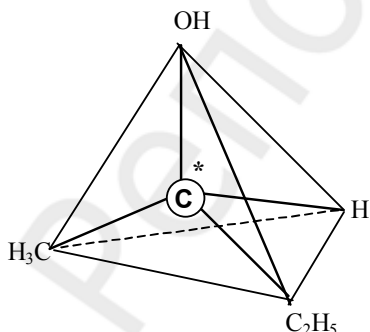
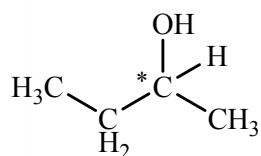
Молекула метанола имеет уже только одну ось симметрии и три плоскости симметрии, молекула этанола — одну ось симметрии и одну плоскость симметрии.

Таким образом, если из 4-х заместителей при атоме углерода хотя бы два одинаковы, то для такого тетраэдра существуют элементы симметрии и молекула является **симметричной**.

Если при sp^3 -гибридизованном атоме углерода все четыре заместителя разные, то такая молекула уже не имеет элементов симметрии и называется **хиральной**.

Хиральность (рукоподобие, от греческого *cheir* — рука) заключается в парности существования молекул, являющихся друг по отношению к другу предметом и несовместимым с ним его зеркальным отображением. Это явление характерно и для некоторых материальных объектов, например, левая и правая рука, право- и левозакрученная спирали (винты, болты с левой и правой нарезкой). Общим критерием, присущим всем хиральным объектам, является отсутствие элементов симметрии.

Например, в молекуле бутанола-2 атом углерода C₂ связан с четырьмя разными заместителями: H, OH, CH₃, C₂H₅. Поэтому бутанол-2 может существовать в виде двух стереоизомеров, относящихся друг к другу как предмет и его зеркальное отражение.

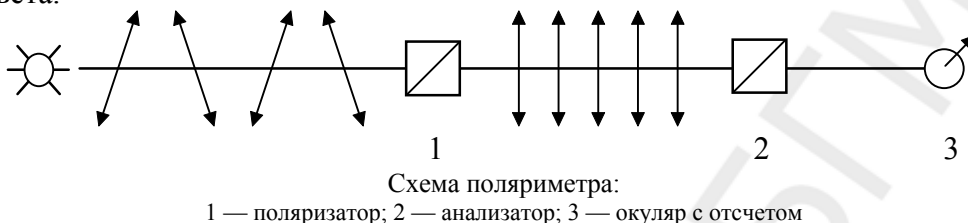


sp^3 -Гибридизованный атом углерода, у которого все четыре заместителя различные, называется **асимметрическим** или **хиральным центром**. Хиральный центр обозначается знаком *.

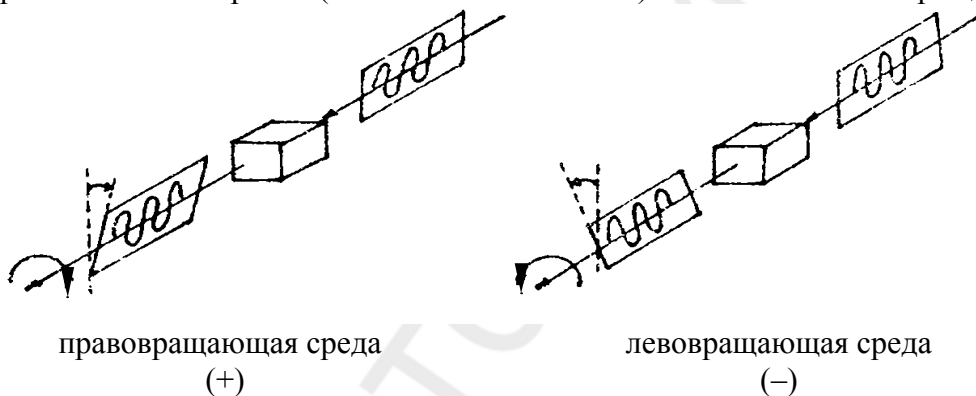
ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ — СВОЙСТВО, ПРИСУЩЕЕ ХИРАЛЬНЫМ МОЛЕКУЛАМ

Соединения, содержащие хиральные центры, обладают **оптической активностью** — способностью по-разному вращать плоскость поляризованного света.

Поляризованный свет получают путем пропускания обычного полихроматического света через поляризатор (призму Николя или поляризационную решетку). В плоскополяризованном свете вектор электрического поля колеблется только в одной плоскости, перпендикулярной направлению распространения лучей. Эта плоскость называется плоскостью поляризации света.



Один из стереоизомеров вращает плоскость поляризованного света по часовой стрелке и называется правовращающим (правое вращение обозначается +), а второй — на такой же угол против часовой стрелки (обозначается знаком -) и называется левовращающим.



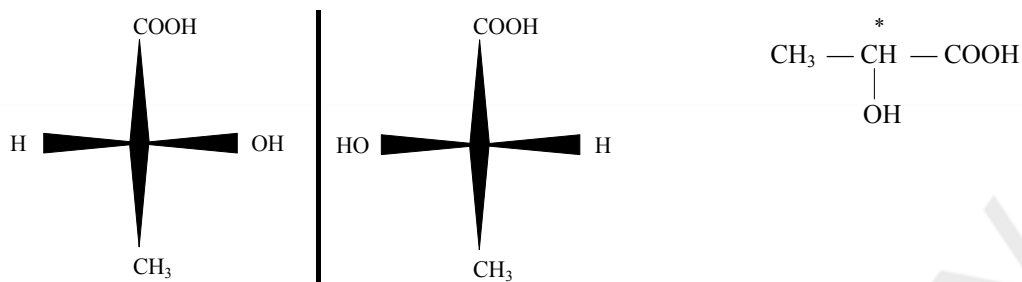
Знак оптического вращения определяется **только экспериментально** с помощью поляриметра.

ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ Э. ФИШЕРА. ЭНАНТИОМЕРЫ

Для изображения стереоизомеров на плоскости применяются проекционные формулы Э. Фишера. При их написании руководствуются следующими правилами:

- углеродный скелет располагают вертикально;
- вверху располагают наиболее старшую функциональную группу (для окси- и аминокислот — COOH);
- тетраэдр ориентируют так, чтобы хиральный центр располагался в плоскости, заместители, располагающиеся справа и слева от углеродной цепи, были направлены вперед от плоскости проекции; по вертикали располагают заместители, уходящие от наблюдателя за плоскость проекции;
- асимметрический атом углерода переносится на плоскость в точку пересечения горизонтальной и вертикальной линий.

Зеркало

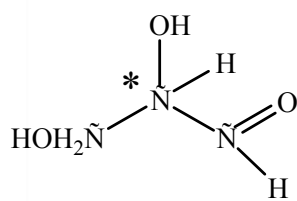


Число стереоизомеров зависит от числа хиральных центров и определяется по формуле: $N = 2^n$, где N — число стереоизомеров, n — число хиральных центров.

Молекулы с одним центром хиральности существуют в виде двух стереоизомеров (пары **энантиомеров**). **Энантиомеры** — это стереоизомеры, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное изображение и обладают в **ахиральной среде** одинаковыми физическими и химическими свойствами, кроме знака оптического вращения.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ D-, L-НОМЕНКЛАТУРА СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

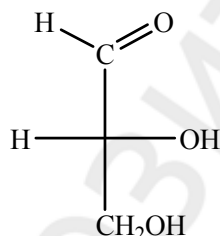
Поскольку до настоящего времени нет достаточно строгой теории, связывающей воедино конфигурацию и оптическое вращение, для названия стереоизомеров используют относительную номенклатуру, путем сравнения их конфигурации с конфигурационным



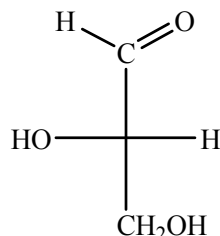
стандартом. В качестве **конфигурационного стандарта** используют **глицериновый альдегид** — 2,3-дигидроксипропаналь. Глицериновый альдегид содержит хиральный центр, существует в виде двух стереоизомеров, обладающих различной оптической активностью. По предложению М. А. Розанова (1906 г.) правовращающему (+) глицериновому альдегиду была приписана D-конфигурация, т. е. группа

ОН

в проекционной формуле у хирального центра располагается справа (dextra), левовращающему — L-конфигурация (laevus).

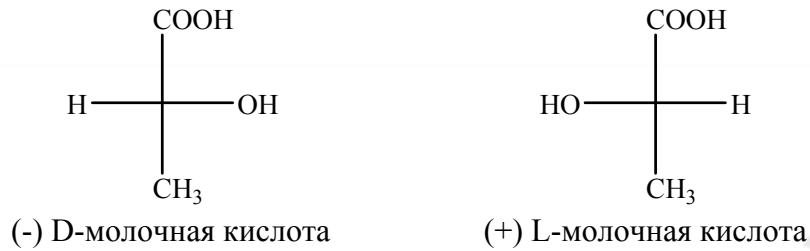


(+) D-глицериновый альдегид



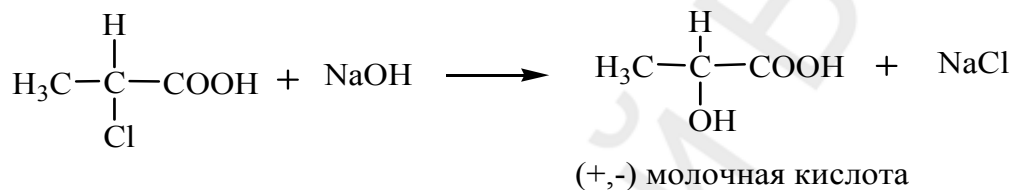
(-) L-глицериновый альдегид

Названия другим стереоизомерам дают путем сравнения их конфигураций с конфигурацией глицеринового альдегида (независимо от оптического вращения). Стереоизомеры, которые сходны по конфигурации с D-глицериновым альдегидом, относят к D-ряду, сходные с конфигурацией L-глицеринового альдегида — к L-ряду. Таким образом, один стереоизомер молочной кислоты получил название D-молочная кислота, другой — L-молочная кислота.



РАЦЕМИЧЕСКИЕ СМЕСИ. МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ

При смешивании эквимольных количеств D- и L-стереоизомеров образуются оптически неактивные смеси, получившие название рацемических. Они образуются, как правило, при химических синтезах без соблюдения специальных условий. Так, к примеру, рацемическая D,L-молочная кислота образуется из 2-хлорпропановой кислоты под действием водного раствора NaOH.



В ходе анаэробного гликолиза в организме из D-глюкозы образуется только L-молочная кислота, так как процесс идет с участием ферментов. Разделение рацемических смесей на составляющие их оптически активные компоненты называются расщеплением. Для расщепления рацемических смесей используют механический, микробиологический, ферментативный, химический и другие методы.

Механический метод (метод Пастера). Этим методом в 1848 г. Луи Пастер разделил на оптически активные компоненты натрий-аммониевую соль винной кислоты. Суть этого метода заключается в том, что при определенной температуре компоненты рацемической смеси кристаллизуются в виде кристаллов, зеркально отличающихся своим строением. Если кристаллы достаточно большие (как в случае данной соли), то при помощи лупы или под микроскопом их можно механически отделить друг от друга. Затем кристаллы отдельно растворяют и определяют их оптическую активность. Это и осуществил Луи Пастер, получив оптически активные растворы из оптически неактивной рацемической смеси.

В настоящее время этот метод не используется и имеет историческое значение.

Микробиологический метод. Если питательной средой для выращиваемых микроорганизмов служит рацемическая смесь, то растущие микроорганизмы поглощают из нее и усваивают лишь один из энантиомеров. Второй остается в питательной среде.

Ферментативный метод. Большинство ферментов способны различать и подвергать превращению лишь один из энантиомеров рацемической смеси. Так для разделения рацемической смеси аминокислот широко используют фермент ацилазу, выделяемую из почек свиней.

Химический метод расщепления рацемических смесей основан на переводе энантиомеров в диастереомеры, которые отличаются не только знаком оптического вращения, но и другими физическими свойствами — растворимостью, температурами кипения, плавления и т. д. Используя различия в этих свойствах, их и разделяют. Для превращения же энантиомеров в диастереомеры их переводят в соли путем взаимодействия с **другими оптически активными соединениями**. Так для разделения рацемических смесей соединений, содержащих кислотные группы, используют оптически активные основания — алкалоиды, выделяемые из растений. Если взять рацемическую смесь D,L-молочной кислоты и подвергнуть действию L-хинина, то образуются две соли:

1) остаток L-молочной кислоты* — L-хинин*;

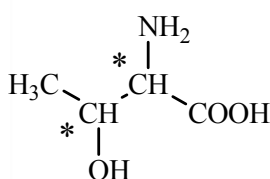
2) остаток D-молочной кислоты* — L-хинин*.

Эти соли являются диастереомерами. Используя различия в физических свойствах этих солей, их отделяют друг от друга. Чистые энантиомеры молочной кислоты вытесняют из соли более сильной минеральной кислотой.

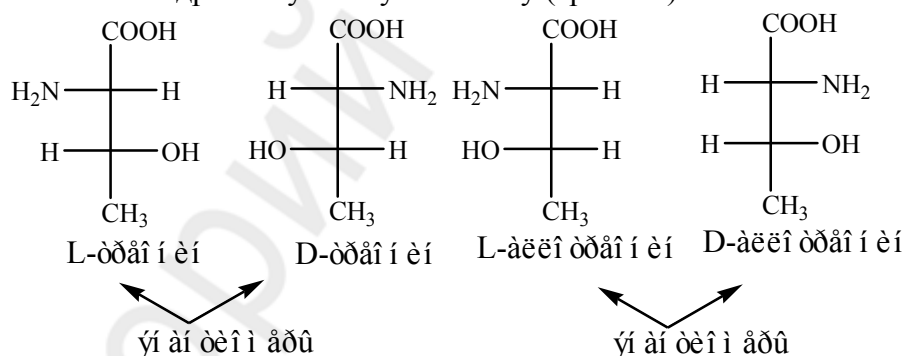
Из других современных методов следует выделить **афинную хроматографию**. Афинная хроматография основана на способности биологически активных соединений взаимодействовать лишь с определенными веществами смеси и образовывать с ними нековалентные комплексы. Так, в биохимической практике при пропускании рацемической смеси через хроматографическую колонку с хиральным сорбентом выделяют белки (ферменты, иммуноглобулины, рецепторные белки).

СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ МОЛЕКУЛ С ДВУМЯ ЦЕНТРАМИ ХИРАЛЬНОСТИ.

σ-ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ

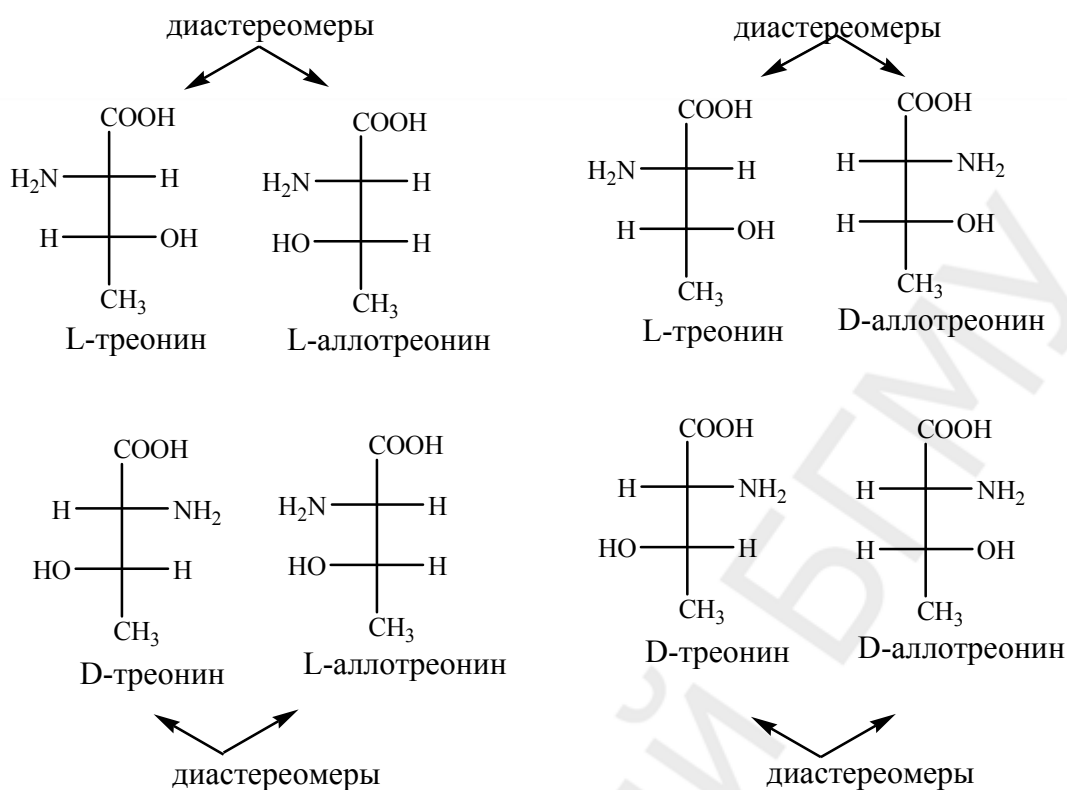


Наличие в молекуле двух центров хиральности предполагает существование 4-х стереоизомеров. Рассмотрим в качестве примера 2-амино-3-гидроксибутановую кислоту (треонин).

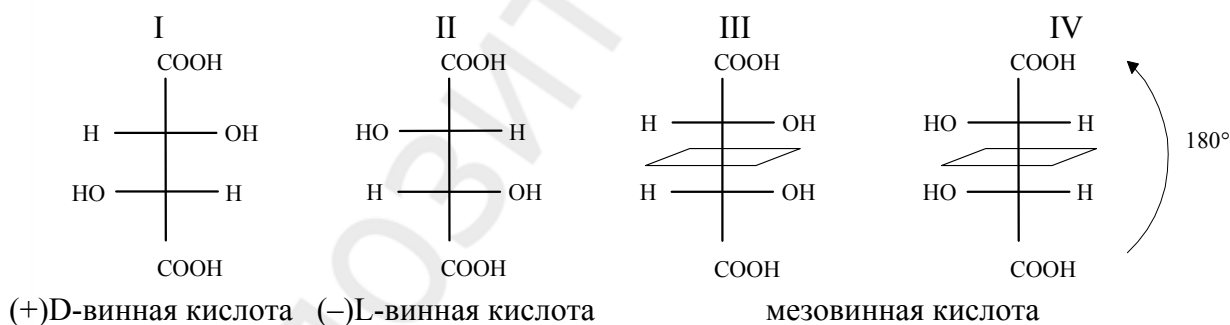


Правило «оксикислотный ключ». У гидрокси- и аминокислот, имеющих несколько хиральных центров, отношение к D- или L-ряду определяется по конфигурации **верхнего хирального центра**.

L-треонин и D-треонин, а также L-аллотреонин и D-аллотреонин являются энантиомерами (приставка алло- означает другой от греч. allos). Из представленных стереоизомеров только один входит в состав белков организма человека — L-треонин. В то же время пары L-треонин и D-аллотреонин, L-треонин и L-аллотреонин, D-треонин и D-аллотреонин, D-треонин и L-аллотреонин не являются зеркальным отображением друг друга и являются диастереомерами. Такие диастереомеры называют σ-диастереомерами, так как заместители связаны с центрами хиральности σ-связями. Диастереомеры, в отличие от энантиомеров, обладают разными физическими и химическими свойствами.



Винная кислота (2,3-дигидроксипутандиовая, соли — тартраты) содержит 2 хиральных центра и должна иметь 4 стереоизомера. На самом деле винная кислота имеет 3 стереоизомера.



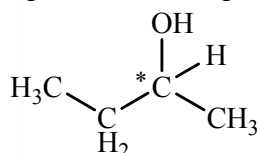
III и IV стереоизомеры оказываются идентичными, их проекционные формулы совпадают при разрешенном повороте одной из них на 180° в плоскости бумаги и соответствуют одному и тому же соединению — мезовинной кислоте. Это объясняется тем, что у молекулы винной кислоты появляется плоскость симметрии. Мезовинная кислота не обладает оптической активностью.

Если сравнить пары изомеров I и III, II и III, то очевидно, что они являются **диастереомерами**.

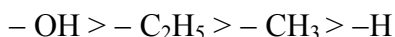
Общему определению диастереомеров соответствуют известные **цис- и транс-изомеры**, характеризующиеся различным пространственным расположением заместителей относительно плоскости π-связи.

R,S-СИСТЕМА ОБОЗНАЧЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ

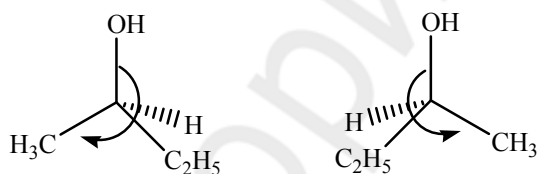
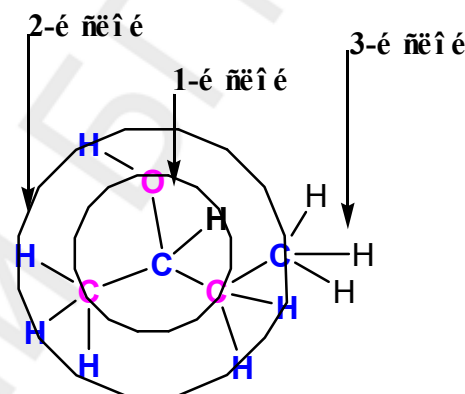
В 1961 году Каном, Ингольдом и Прелогом была предложена новая система стереохимической номенклатуры — R,S-номенклатура. Для обозначения конфигурации у асимметрического атома заместители рассматривают в порядке уменьшения их старшинства, определяемого их порядковым номером в периодической системе. Далее, модель молекулы располагают таким образом, чтобы заместитель с наименьшим старшинством (обычно водород), был удален от наблюдателя. Если при этом последовательность старшинства оставшихся трех заместителей уменьшается по часовой стрелке, то конфигурацию обозначают символом R (от лат. *rectus* — правый). Если же старшинство заместителей уменьшается против часовой стрелки, то центр хиральности получает символ S (от лат. *sinister* — левый).



Например, бутанол-2, имеет следующий порядок старшинства заместителей:



Для того чтобы понять, почему группа C₂H₅ старше, чем группа CH₃ необходимо рассмотреть порядковые номера элементов так называемого второго слоя, то есть тех элементов, которые непосредственно не связаны с центром хиральности. У группы C₂H₅ во втором слое H, H и C, а у группы CH₃ — H, H, H. Поскольку порядковый номер у атома углерода больше, чем у водорода, то старшинство этильной группы выше.



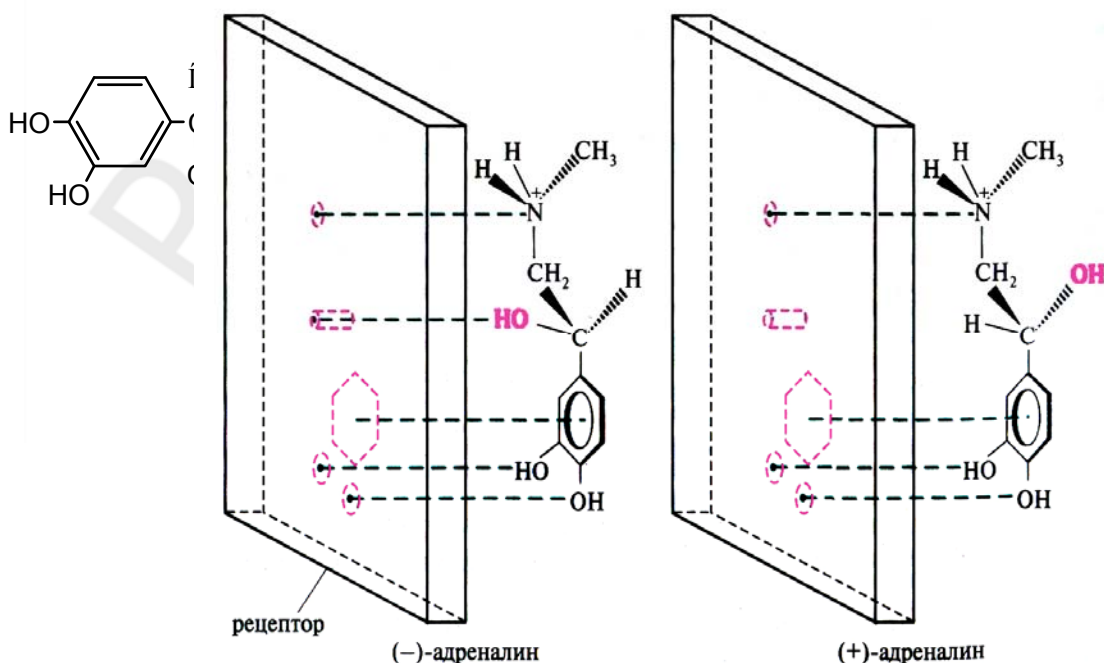
R-изомер

S-изомер

Если молекула содержит несколько центров хиральности, то их конфигурацию определяют по каждому из центров.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТЕРЕОХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Большинство метаболитов являются хиральными молекулами. В процессах обмена в



клетке участвуют L-молочная, L-яблочная кислоты, L-аминокислоты, D-сахара. Хиральными молекулами являются белки, построенные из L-аминокислот, фосфолипиды, витамины, гормоны, нуклеиновые кислоты. Стереои́зомерия лежит в основе специфичности взаимодействия субстрат-фермент, гормон-рецептор, антиген-антитело и др. Фармакологическое действие ряда лекарственных веществ обусловлено их взаимодействием с рецепторами клетки. Например, из двух энантиомеров адреналина наибольшую фармакологическую активность проявляет левовращающий адреналин. У правовращающего адреналина ОН группа у хирального центра ориентирована иначе и не взаимодействует с рецептором. Причиной такой специфичности взаимодействий является комплементарность — взаимное соответствие дополняющих друг друга структур.

Таким образом, биологическое действие биологически активных веществ и лекарственных средств тесно связано с их пространственным строением.

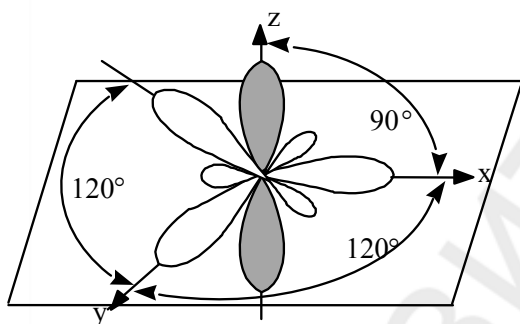
СТРОЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛАХ

Цель: сформировать знания о пространственных и электронных эффектах заместителей как основных способах передачи взаимного влияния атомов в органических молекулах, формирования реакционных центров.

Литература

[1] С. 24–47, [2] С. 24–32.

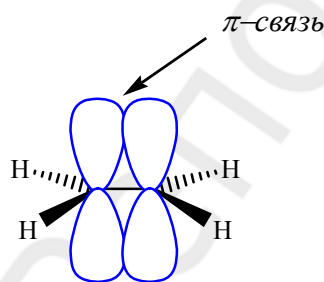
ЭЛЕКТРОННОЕ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ЭТЕНА



В молекуле этена атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации. В sp^2 -гибридизованном состоянии одна $2s$ атомная орбиталь (АО) и две $2p$ АО атома углерода заменяются набором из трех одинаковых sp^2 -гибридных орбиталей, лежащих в одной плоскости под углом 120° и образующих σ -связи. В результате атом углерода в sp^2 -гибридизованном состоянии приобретает плоскостную (тригональную) конфигурацию. Четвертая, негибридизованная p_z -орбиталь располагается перпендикулярно этой плоскости и может участвовать в образовании π -связи, перекрываясь с аналогичной p_z -орбиталью другого sp^2 -гибридизованного атома углерода.

Расстояние между атомами углерода, связанными двойной связью, равно $0,134$ нм.

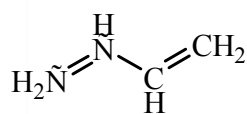
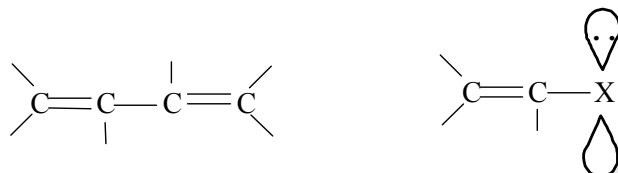
$E_{C=C} = 620$ кДж/моль. Она менее прочная, чем σ -связь и обуславливает способность непредельных соединений вступать в реакции присоединения. Вокруг π -связи невозможно вращение, что объясняет существование π -диастереомеров (цис-транс конфигурации стереоизомеров).



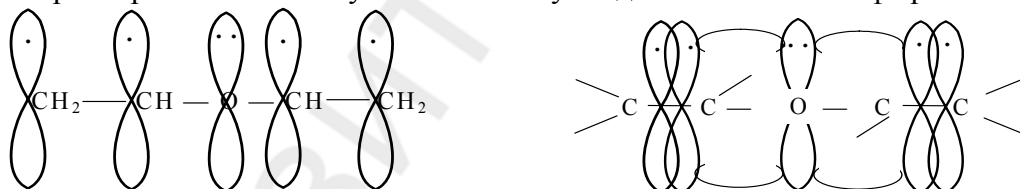
Образование π -связи в этене за счет бокового перекрывания p -орбиталей

СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ С ОТКРЫТОЙ ЦЕПЬЮ

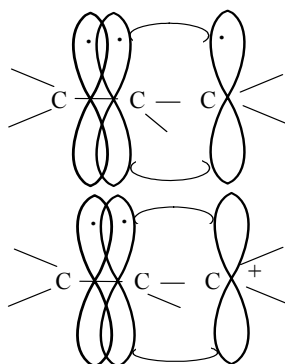
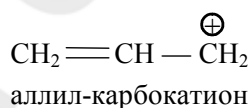
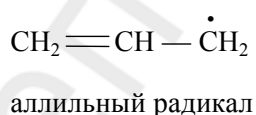
π -Связь может быть локализованной и делокализованной. Локализованной называется двойная связь, в которой электронная плотность π -связи охватывает только два ядра связываемых атомов. Делокализованная связь характерна для сопряженных систем. Если в молекулах присутствуют две двойные связи (или более) разделенные одной одинарной связью или у атома, соседнего с двойной связью, имеется p -орбиталь, то p -орбитали соседних атомов могут перекрываться друг с другом, образуя общую π -электронную систему. Такая система называется сопряженной.



Различают два вида сопряжения: π - π -сопряжение и p - π -сопряжение. Примером простейшей π - π -сопряженной системы является молекула бутадиена-1,3. В молекуле бутадиена-1,3 две π -связи разделены одной σ -связью. Все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридации, и молекула имеет плоскостную структуру. Негибридованные p_z -орбитали каждого атома углерода расположены перпендикулярно этой плоскости, т. е. параллельно друг другу. Это создает условия для их взаимного перекрывания. Перекрывание p_z -орбиталей приводит к образованию единого π -электронного облака. В этом случае говорят, что происходит делокализация π -электронов, т. е. образуется π - π -сопряженная система. Если рядом с двойной связью находится атом, имеющий несвязывающую p -орбиталь, то такой тип сопряжения называется p - π . На p -орбитали такого атома находится неподеленная пара электронов. Чаще всего в формировании p - π -сопряжения участвуют гетероатомы — кислород, азот, галогены, сера. Их p -орбитали взаимодействуют с электронами π -связи, образуя p - π -сопряженную систему. Примером может служить молекула дивинилового эфира:



Сопряжение может осуществляться не только в нейтральных молекулах, но и в свободных радикалах, ионах:

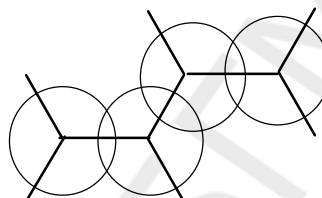
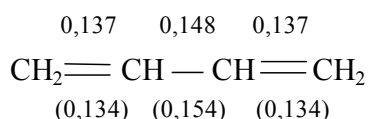


Сопряжение в открытых системах возникает при следующих условиях:

а) все атомы, участвующие в образовании сопряженной системы, находятся в sp^2 -гибридизации;

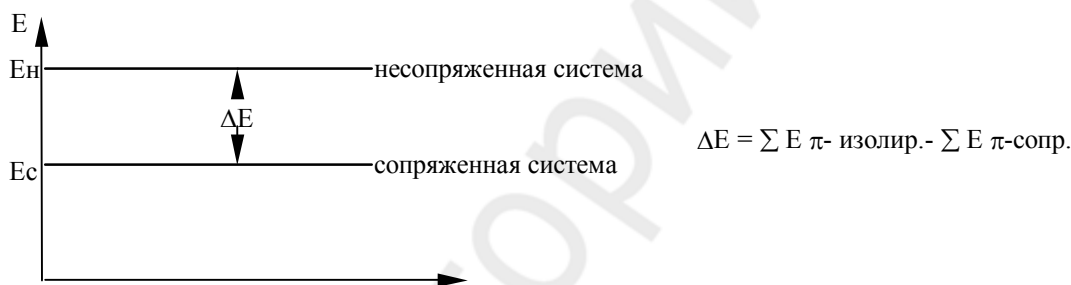
б) p_z -орбитали всех атомов, образующих сопряженную систему, перпендикулярны плоскости σ -скелета, т. е. параллельны друг другу.

При образовании сопряженной многоцентровой системы происходит частичное выравнивание длин связей. Так, данные электронографии показывают, что расстояние между углеродными атомами, связанными двойной связью в молекуле бутадиена-1,3 равно 0,137 нм, а расстояние между атомами углерода, связанными σ -связью равно 0,148 нм.



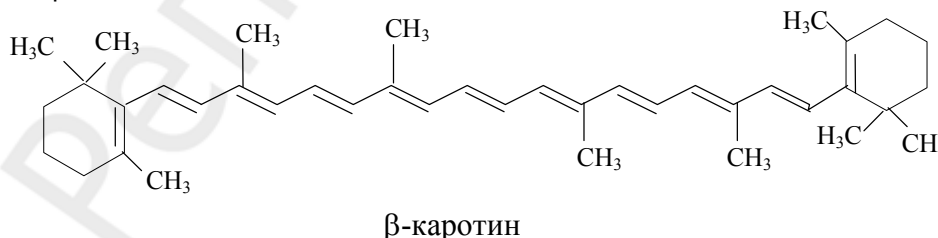
Вид p_z АО бутадиена-1,3 сверху

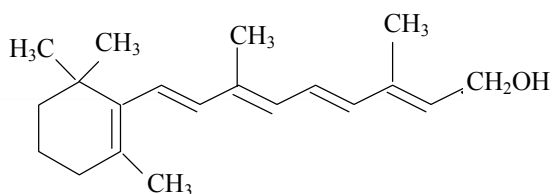
Делокализация π -электронов в сопряженной системе сопровождается выделением энергии. Система переходит на более низкий энергетический уровень, становится более стабильной.



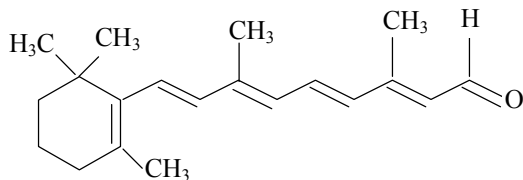
Степень термодинамической устойчивости выражается как разность полной π -электронной энергии несопряженных связей (локализованных) и π -электронной энергии всей сопряженной системы. Эта энергия носит название **энергии сопряжения**. Так, образование сопряженной системы в случае бутадиена-1,3 дает выигрыш в энергии равный 15 кДж/моль. Чем длиннее цепь сопряжения, тем больше выигрыш в энергии при ее образовании, тем термодинамически устойчивее молекула.

Примерами биологически важных открытых сопряженных систем являются β -каротин, ретинол, ретиналь.





ретинол (витамина А)

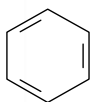


ретиналь

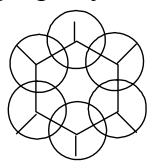
ЗАМКНУТЫЕ СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ. АРОМАТИЧНОСТЬ

В замкнутых сопряженных системах создаются условия для круговой делокализации p -электронов, и они обладают особыми ароматическими свойствами.

Под ароматичностью понимается способность **плоскостных** циклических систем с **замкнутой системой сопряжения**, охватывающей все атомы цикла, вступать в обычных условиях в реакции **замещения**, а не присоединения и обладать **повышенной устойчивостью** цикла к разрыву и окислению.



бензол



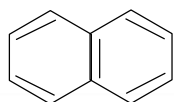
Типичной карбоциклической ароматической системой является молекула бензола. Все атомы углерода в молекуле находятся в sp^2 -гибризованном состоянии, σ -скелет молекулы плоскостной, p -орбитали располагаются перпендикулярно σ -скелету и параллельно друг другу. В результате образуется единая 6-центровая π - π -сопряженная система. Ее образование приводит к выравниванию всех расстояний между углеродными атомами до 0,140 нм и стабилизации молекулы. Энергия сопряжения составляет для бензола 150,5 кДж/моль. Бензол термодинамически устойчив; он выдерживает нагревание до 900 °С.

Ароматическими свойствами обладает не только бензол и его гомологи, но и соединения с конденсированными бензольными ядрами, некоторые ионы, гетероциклические соединения, если они удовлетворяют критериям ароматичности.

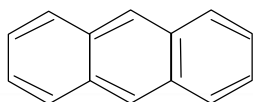
Критерии ароматичности были установлены Хюккелем в 1931 году и получили название **правило Хюккеля**. Система ароматична, если она обладает совокупностью следующих признаков:

- все атомы в цикле находятся в sp^2 -гибридизации (следовательно σ -скелет плоскостной);
- молекула имеет циклическую систему сопряжения;
- в сопряжении участвует $(4n+2)$ p -электрона, где n — целое число ($n = 0, 1, 2, 3, 4...$). Бензол отвечает правилу Хюккеля при $n = 1$, т. е. в сопряжении участвует 6 p -электронов.

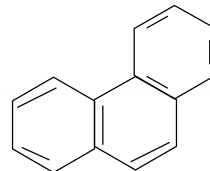
Ароматические свойства характерны и для конденсированных систем. Конденсированными называются системы, у которых два и более циклов имеют общие пары углеродных атомов.



нафталин
10 p-электронов ($n = 2$)



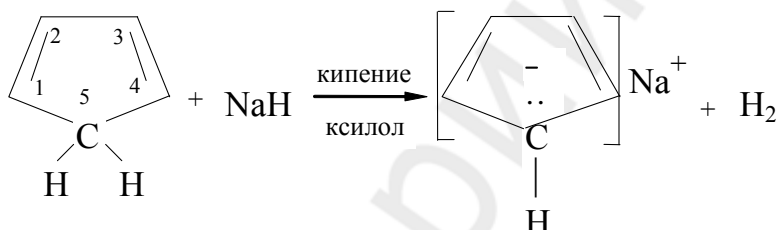
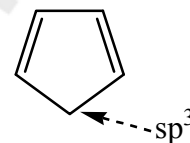
антрацен
14 p-электронов ($n = 3$)



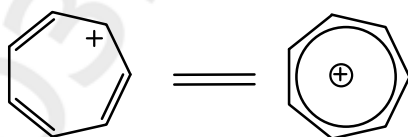
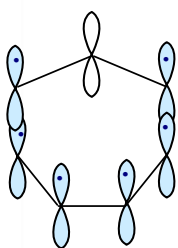
фенантрен
14 p-электронов ($n = 3$)

В этих системах все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, следовательно, σ -скелет плоскостной, и p-орбитали располагаются параллельно. Сопряжение замкнутое и в сопряжении участвуют соответственно 10 и 14 p-электронов. Следовательно, эти системы, подобно бензолу, проявляют ароматические свойства.

Ароматическими свойствами могут обладать не только молекулы, но и ионы, например, циклопентадиенильный анион. Циклопентадиен не является ароматической системой, так как не выполняются критерии ароматичности: система не плоскостная, так как один из атомов углерода находится в sp^3 -гибризованном состоянии; имеющееся π - π -сопряжение не является замкнутым, и в сопряжении участвует 4 p-электрона ($n = 1/2$). Однако, если данное вещество обрабатывать гидридом натрия в среде кипящего ксилола, то образуется устойчивое соединение с ароматическими свойствами — циклопентадиенильный анион:



В этих условиях происходит отщепление H^+ от sp^3 -гибризованного атома углерода, и он переходит в sp^2 -гибризованное состояние. Система приобретает отрицательный заряд и становится плоской. В сопряжении наряду с электронами π -связей будут принимать участие и 2 p-электрона пятого атома углерода (π -p-сопряжение). Сопряжение становится циклическим, а система ароматической, так как в сопряжении будут участвовать 6 p-электронов ($n = 1$).

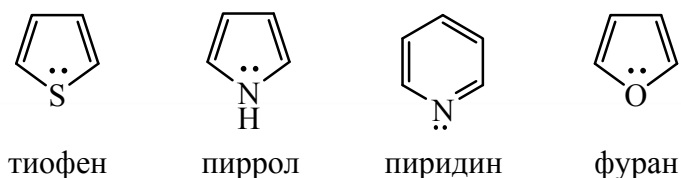


Обладает ароматичностью и тропий-катион (циклогептатриенильный катион). Один из семи атомов углерода предоставляет в систему сопряжения вакантную p-орбиталь. В циклической системе сопряжения — 6 p-электронов, что соответствует формуле Хюккеля.

Поскольку сопряжение — это делокализация электронной плотности, то правильным изображением циклопентадиенильного аниона и тропий-катиона будет такое, в котором заряд принадлежит не одному атому углерода, а всей системе.

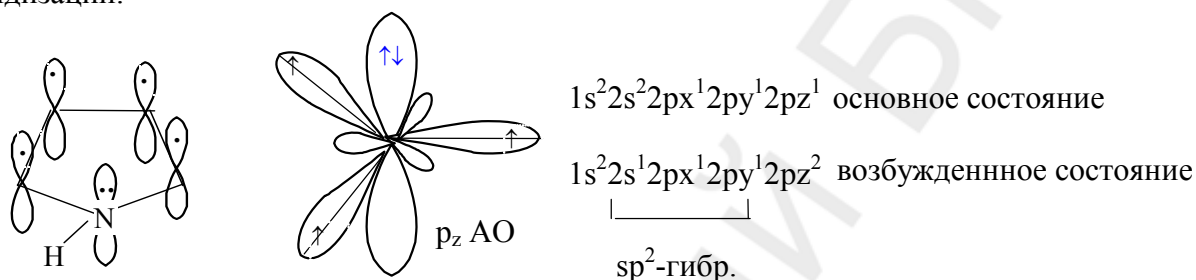
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

В гетероциклических молекулах единая π -электронная система образуется с участием p-орбиталей атомов углерода и p-орбиталей гетероатомов.

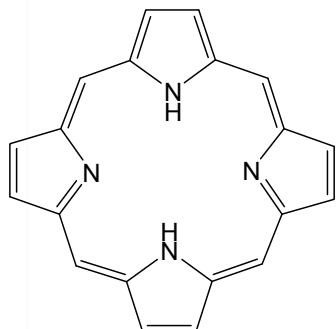


Одним из важнейших гетероциклов является пиррол. Ароматическая система в пирроле (а также в тиофене и фуране) образуется за счет пяти р-орбиталей: четырех р-орбиталей атомов углерода и одной р-орбитали гетероатома, на которой находится неподделенная пара электронов. Шесть р-электронов образуют замкнутую систему сопряжения.

Пиррольный атом азота. В пирроле атом азота ${}^{14}_7\text{N}$ находится в состоянии sp^2 -гибридизации.



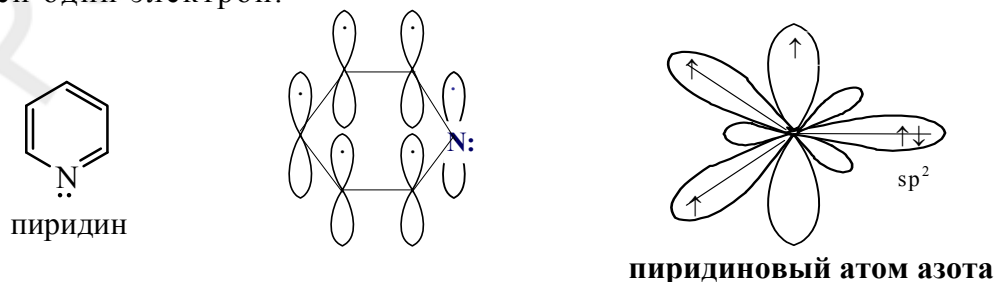
Три sp^2 -гибридизованные орбитали атома азота, содержащие по одному электрону образуют 3 σ -связи (с двумя углеродами и водородом) и р-орбиталь, содержащая неподделенную пару электронов, участвует в образовании р- π - π -сопряженной системы.



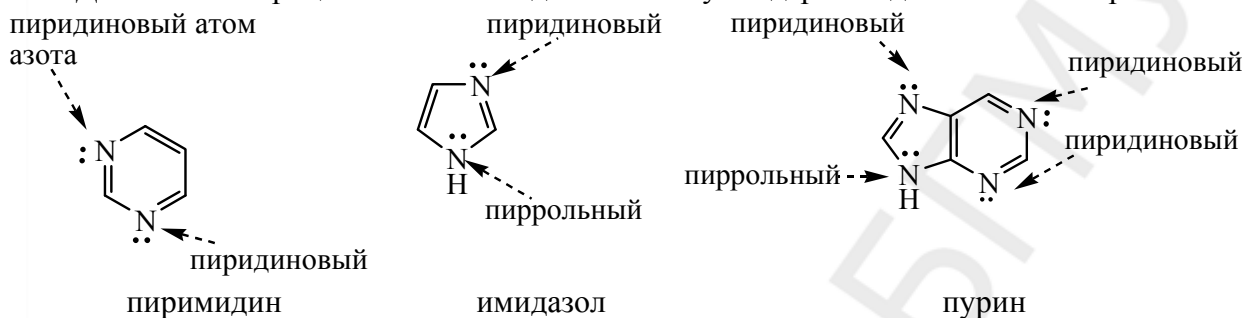
В результате sp^2 -гибридизации всех атомов цикла — молекула плоскостная, система сопряжения становится замкнутой и включает 6 р-электронов. Выполняется правило ароматичности Хюккеля при $n = 1$. Эта система, подобно бензолу, будет иметь ароматические свойства. Такие системы являются **π -избыточными**, так как на пять атомов цикла приходится 6 р-электронов. По сравнению с бензолом они легче вступают в реакции замещения. Энергия сопряжения для пиррола равна 110 кДж/моль.

Пиррол входит в состав многих биологически важных соединений, например, порфиринов. Четыре пиррольных ядра образуют порфин — плоскостную ароматическую систему, в которой в сопряжении участвуют 26 р-электронов ($n = 6$), и эта система обладает высокой стабильностью ($E_{\text{сопр.}} = 840$ кДж/моль). Порфиновая структура входит в состав гемоглобина и хлорофилла, где образует, соответственно, комплекс с ионами Fe^{2+} и Mg^{2+} .

Пиридиновый атом азота. Примером шестичленных гетероциклических соединений является пиридин. Ароматическая система в пиридине образуется при участии пяти р-орбиталей атомов углерода и одной р-орбитали атома азота, содержащей один электрон.



Атом азота в пиридине находится в sp^2 -гибридизации. На p -орбитали атома азота находится один электрон, эта p -орбиталь участвует в образовании π -связи с атомом углерода, а неподеленная пара электронов находится на sp^2 -гибридизованной орбитали, и не участвует в сопряжении. Пиридин соответствует правилу Хюккеля и проявляет ароматический характер. Так как атом азота имеет большую электроотрицательность, чем атом углерода, общая электронная плотность смещается к нему, и такая система называется π -недостаточной. Пиридин по сравнению с бензолом труднее вступает в реакции замещения. Есопр. для пиридина равна 134 кДж/моль. Гетероциклические соединения могут содержать два и более гетероатомов.

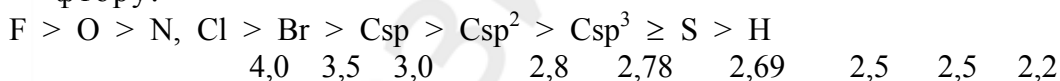


Цикл имидазола содержится в аминокислоте гистидине, биогенном амине гистамине, других соединениях. Устойчивое ароматическое ядро пиримидина входит в состав пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот: урацила, тимина и цитозина.

Важнейшей конденсированной гетероциклической системой является пурин, ядро которого входит в состав пуриновых оснований нуклеиновых кислот — аденина и гуанина. Ядро пурина состоит из конденсированных циклов пиримидина и имидазола, содержит 3 пиридиновых атома азота и один пиррольный. Образуется π - π - π - π - r -сопряженная система, включающая 10 p -электронов и удовлетворяющая правилу Хюккеля при $n=2$.

ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ

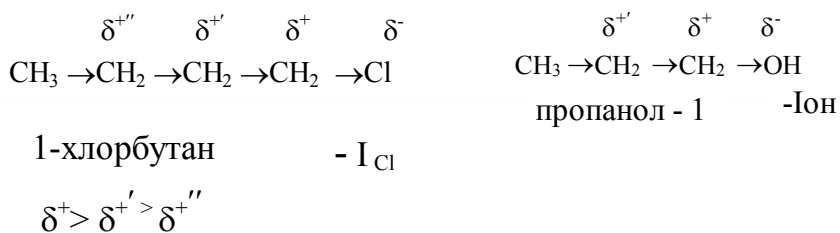
Электроотрицательность — способность атомов смещать к себе электронную плотность ковалентной связи. Л. Полинг оценил количественно электроотрицательность различных элементов — органоидов и представил ее в относительных единицах по отношению к наиболее электроотрицательному элементу — фтору.



В молекулах, содержащих различные по электроотрицательности атомы, электронная плотность химических связей распределена неравномерно, что приводит к поляризации ковалентной связи и появлению частичных зарядов, обозначаемых δ .

Смещение электронной плотности, передающееся по механизму электростатической индукции по цепи σ -связей называется **индуктивным эффектом** и обозначается I . Передача индуктивного эффекта по цепи постепенно затухает; как правило, через три-четыре связи он уже не действует.

Заместители, смещающие электронную плотность по цепи σ -связей к себе, проявляют отрицательный индуктивный эффект ($-I$). Графически индуктивный эффект изображается стрелочкой, совпадающей с σ -связью, а острие ее направлено к более электроотрицательному атому.



Индуктивный эффект водорода равен нулю. Заместители, смещающие электронную плотность от себя, проявляют положительный индуктивный эффект (+I). Так, все алкильные радикалы обладают положительным индуктивным эффектом.

По индуктивному эффекту может поляризоваться и π -связь. В этом случае его обозначают как **I π -эффект**:

$$\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH} = \overset{\delta^-}{\text{C}}\text{H}_2$$

Поляризация π -связи обозначается изогнутой стрелкой. CH_3 -группа выступает в роли электронодонорного заместителя.

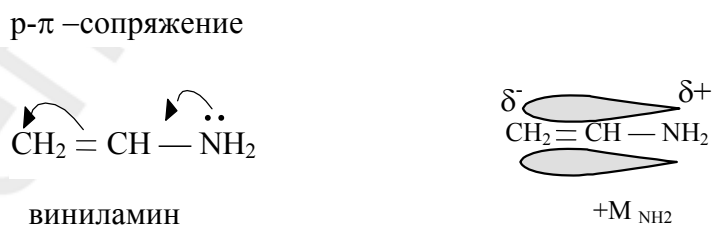
Перераспределение π -электронной плотности в сопряженной системе под влиянием заместителя, вступающего в π - π - или p - π -сопряжение с этой системой, называется **мезомерным эффектом** (М-эффектом). Графически мезомерный эффект изображается изогнутой стрелкой, начало которой показывает какие электроны (p или π) смещаются, а конец — направление смещения электронной плотности. Мезомерный эффект проявляют только те заместители, которые вступают в π - π - или p - π -сопряжение с кратной связью молекулы.

Если заместитель вступает в π - π -сопряжение, то электронная плотность сопряженной системы будет смещаться в сторону более электроотрицательного атома π -связи заместителя, который при этом будет проявлять отрицательный мезомерный эффект.



акролеин

Если заместитель имеет p -орбиталь с неподеленной парой электронов (p - π -сопряжение), то электронная плотность сопряженной системы смещается в сторону p -орбитали с меньшим количеством электронов на ней. Электронная плотность на заместителе уменьшается (+M). Так как π -связь более подвижна, легче поляризуется, то мезомерный эффект передается по всей сопряженной системе.



Заместители, понижающие электронную плотность в сопряженной системе (смещающие ее на себя), проявляют отрицательный мезомерный эффект (-M). К ним относятся заместители, содержащие кратные связи с кислородом.

Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе (смещающие от себя) проявляют положительный мезомерный эффект (+M). К ним относятся,

в первую очередь, гетероатомы (галогены) или группы атомов, такие как аминогруппа, гидроксильная группа и др.

В молекулах органических соединений электронные эффекты заместителей могут действовать либо согласованно, либо в противоположных направлениях. При оценке влияния заместителя на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие электронных эффектов.

Электронные эффекты заместителей

Заместитель	I-эффект	M-эффект	Соотношение	Характер
Алкилы	+I	-	-	электронодонор
NH ₂	-I	+M	+M > -I	электронодонор
-OH, -SH	-I	+M	+M > -I	электронодонор
-O-R	-I	+M	+M > -I	электронодонор
Галогены	-I	+M	-I > +M	электроноакцептор
	-I	-M	-I, -M	электроноакцептор
	-I	-M	-I, -M	электроноакцептор
-SO ₃ H	-I	-M	-I, -M	электроноакцептор
-NO ₂	-I	-M	-I, -M	электроноакцептор

Один и тот же заместитель может быть электроноакцептором или электронодонором. Например:



Электронодонорные заместители активируют, а электроноакцепторные дезактивируют бензольное кольцо к реакциям электрофильного замещения. Так, бензол более токсичен для человека, чем толуол. Это связано с наличием у толуола электронодонорной метильной группы, увеличивающей электронную плотность в бензольном ядре. И при попадании организм толуол легче вступает в реакции трансформации, чем бензол.

Распределение электронной плотности определяет реакционную способность соединения и его реакционные центры.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ

Цель: сформировать знания об основных теориях кислотности и основности органических соединений, изучить факторы, влияющие на их выраженность и позволяющие качественно оценивать кислотность и основность органических соединений.

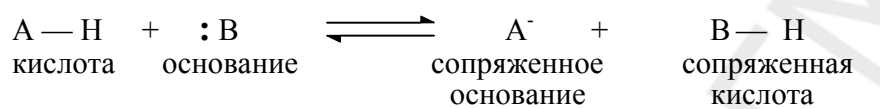
Литература

[1] С. 100–115, [2] С. 33–41.

КОНЦЕПЦИИ КИСЛОТНОСТИ И ОСНОВНОСТИ

Наиболее распространенной концепцией кислотности и основности органических соединений является теория **Бренстеда–Лоури**. Согласно этой концепции, **кислоты** представляют собой вещества, способные в растворах отдавать протон, а **основания** — вещества, способные присоединять протон. Эта теория получила название протолитической, так как кислотность и основность связывают со способностью отдавать или присоединять протон. Согласно более общей электронной теории **Льюиса**, **кислота** — акцептор пары электронов; **основание** — донор пары электронов. Важным следствием теории Льюиса является то, что любое органическое соединение можно представить как кислотно-основной комплекс.

В общем виде кислотно-основное взаимодействие можно описать уравнением:



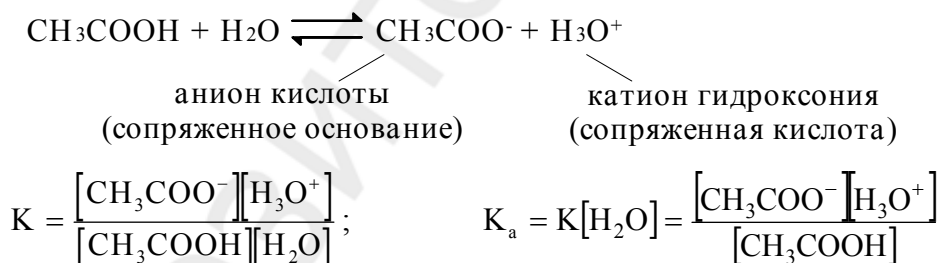
Кислотность по Бренстеду. Большинство органических соединений можно рассматривать как кислоты, поскольку в них содержатся поляризованные связи атома водорода с различными элементами (O, N, S, C).

Органические кислоты классифицируют по природе кислотного центра:

- **ОН-кислоты:** спирты, фенолы, карбоновые кислоты, сульфокислоты, гидроксикислоты, аминокислоты;
- **SH-кислоты:** тиоспирты, SH-содержащие аминокислоты и др. соединения;
- **NH-кислоты:** амины, имины, гетероциклические соединения с атомом азота;
- **СН-кислоты:** углеводороды, радикалы гетерофункциональных соединений.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТНЫХ СВОЙСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Органические кислоты — слабые электролиты, и процесс диссоциации идет до установления обратимого равновесия, которое характеризуется константой диссоциации (K). Например, диссоциация уксусной кислоты:



K_a — константа кислотности. Для **количественной** характеристики кислотных свойств используется величина $\text{p}K_a = -\lg K_a$.

Чем меньше $\text{p}K_a$, тем больше кислотность по Бренстеду.

Качественной характеристикой кислотных свойств может служить стабильность образующегося аниона. Сила кислоты определяется стабильностью аниона, образующегося из этой кислоты: чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Стабильность аниона, в свою очередь, определяется характером распределения отрицательного заряда аниона и зависит

от ряда факторов:

- 1) природы атома в кислотном центре (электроотрицательности и поляризуемости элемента);
- 2) характера связанного с кислотным центром органического радикала (электроноакцепторного или электронодонорного);

3) сольватационных эффектов.

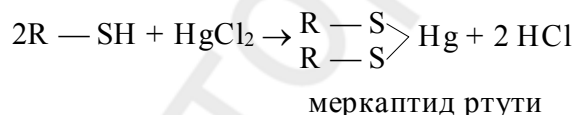
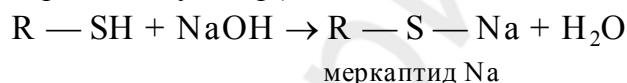
Электроотрицательность имеет значение, когда сравнивается кислотность соединений, имеющих одинаковые радикалы и элементы кислотного центра, относящиеся к одному и тому же периоду периодической системы Д. И. Менделеева (т. е. когда практически не изменяется поляризуемость):

С–Н кислота	N–Н кислота	O–Н кислота	S–Н кислота	O–Н кислоты	
C ₂ H ₅ CH ₂ –H пропан	C ₂ H ₅ NH–H этиламин	C ₂ H ₅ O–H этанол	C ₂ H ₅ S–H этантиол	C ₆ H ₅ O–H фенол	CH ₃ COO–H уксусная кислота
pK _a = 50	pK _a = 30	pK _a = 16	pK _a = 10,6	pK _a = 10	pK _a = 4,8

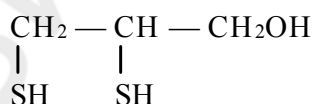
Чем более электроотрицательным является элемент в кислотном центре, тем он более способен нести отрицательный заряд, и тем стабильнее образующийся анион, и соответственно, сильнее кислота.

Поляризуемость атома характеризует меру смещения (рассредоточения) валентных электронов под действием внешнего электрического поля. Чем больше электронов в атоме и чем дальше они расположены от ядра, тем больше его поляризуемость. В пределах группы таблицы элементов Менделеева стабильность анионов возрастает с увеличением атомного номера элемента, так как увеличивается объем электронных орбиталей, и создается лучшая возможность для делокализации отрицательного заряда. Поэтому SH-кислоты являются более сильными кислотами, чем OH-кислоты.

Тиолы, как более сильные кислоты, в отличие от спиртов, реагируют не только со щелочными металлами, но и со щелочами, а также оксидами и солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, мышьяк, хром, висмут и др.):

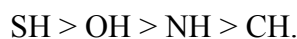


Меркаптиды ртути, серебра нерастворимы в воде, поэтому эта реакция лежит в основе амперометрического определения тиолов в биологических жидкостях. Тиолы, в частности, 2,3-димеркаптопропанол,

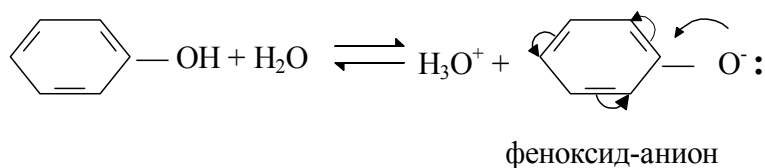
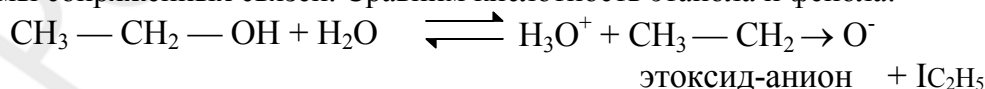


используются в качестве антидотов при отравлении солями тяжелых металлов, люизитом.

Итак, при одинаковых радикалах кислотность уменьшается в ряду:

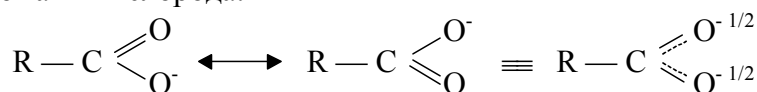


Характер связанного с кислотным центром органического радикала является определяющим фактором при оценке кислотности соединений, имеющих одинаковый кислотный центр. При этом главную роль играют электронные эффекты заместителей и образование системы сопряженных связей. Сравним кислотность этанола и фенола:

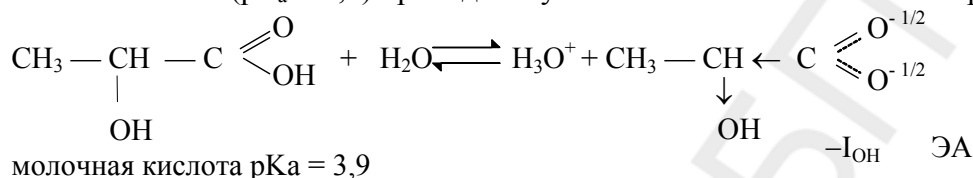


Этоксид-анион неустойчив, так как содержит электронодонорную этильную группу. В феноксид-анионе отрицательный заряд делокализуется по сопряженной системе π -связей ароматического кольца, что стабилизирует анион и увеличивает кислотные свойства фенола по сравнению с этанолом.

Высокая кислотность карбоновых кислот обусловлена образованием в карбоксилат-анионе резонансной p - π сопряженной системы, где отрицательный заряд распределяется поровну между атомами кислорода:



Электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анион и увеличивают кислотность. Так, введение OH группы в молекулу пропановой кислоты ($pK_a = 4,9$) приводит к увеличению кислотности на порядок:

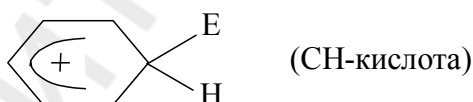


Электронодонорные заместители, наоборот, препятствуют делокализации отрицательного заряда и понижают кислотность.

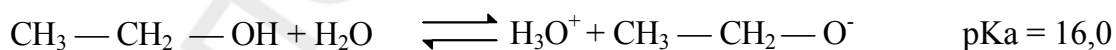
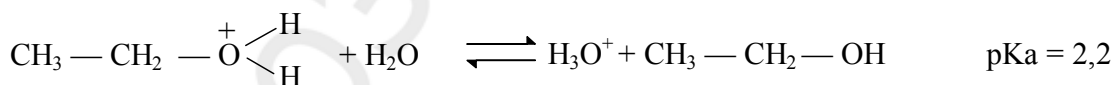
Растворители оказывают существенное влияние на стабилизацию аниона (**эффект сольватации**). Как правило, лучше гидратируются небольшие по размеру ионы с низкой степенью делокализации заряда. Например, в ряду карбоновых кислот с увеличением длины алифатического (гидрофобного) радикала кислотность уменьшается.

	НСООН	CH ₃ COOH	CH ₃ -CH ₂ -COOH	C ₁₅ H ₃₁ -COOH
	муравьиная	уксусная	пропановая	пальмитиновая
pK _a	3,7	4,8	4,9	

Кислотные свойства могут проявлять не только молекулы, но и положительно заряженные ионы: алкилоксониевый ион — R O⁺H₂ (ОН-кислота), алкиламмониевый ион — RN⁺H₃ (NH-кислота), σ -комплекс.

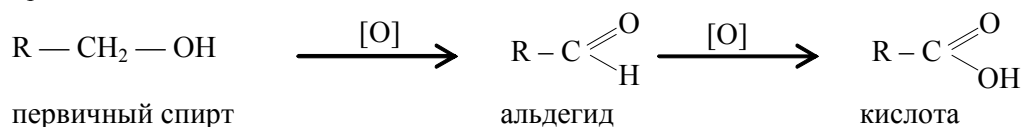


При диссоциации таких кислот образуются нейтральные молекулы.

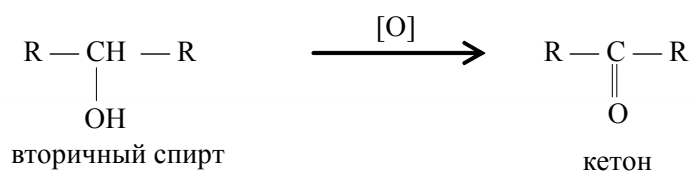


РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ СПИРТОВ, ТИОЛОВ И ФЕНОЛОВ

Органические кислоты способны окисляться. Наиболее важными являются реакции окисления спиртов, тиолов, фенолов, характерные для биологически активных соединений, участвующих в процессах обмена. Спирты окисляются посредством дегидрирования такими окислителями как K₂Cr₂O₇, KMnO₄ и др. до карбоновых соединений. Первичные спирты сначала дают альдегиды, а затем карбоновые кислоты, тогда как вторичные спирты — кетоны.



Вторичные спирты окисляются труднее, чем первичные.

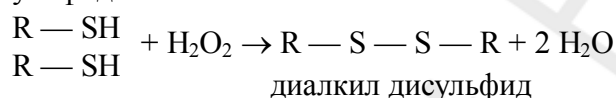


Третичные спирты окисляются очень трудно с разрывом углеродного скелета и образованием смеси кислот и кетонов.

Реакции окисления в живом организме протекают с участием ферментов и коферментов. Этиловый спирт *in vivo* окисляется в присутствии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) в ацетальдегид окисленной формой кофермента НАД⁺ (никотинамидадениндинуклеотида).

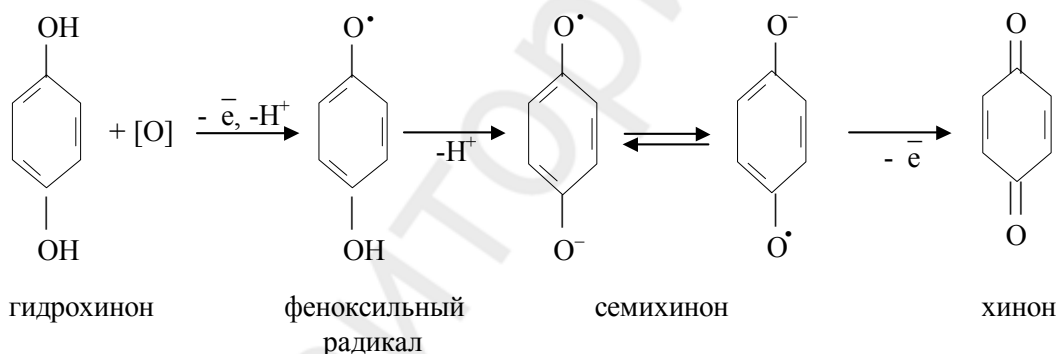


С повышением кислотности соединений легче протекают реакции их окисления. Тиолы являются более сильными кислотами, чем спирты и окисляются в более мягких условиях с образованием дисульфидов.



Дисульфидные связи участвуют в формировании и стабилизации третичной структуры белков.

Высокой реакционной способностью в реакциях окисления характеризуются фенолы. Окисление их протекает по свободно-радикальному механизму с образованием в качестве промежуточных продуктов фенокислых радикалов ArO[•], семихинонов и заканчивается образованием устойчивых хинонов:



Семихиноны — это ион-радикалы, имеющие бензоидную структуру, в которой мезомерно выражено распределение электронной плотности на обоих атомах кислорода. Вследствие равномерного распределения электронной плотности, семихиноны довольно устойчивы и не проявляют обычной способности свободных радикалов вырывать атом с неспаренным электроном из встречающейся молекулы и таким образом инициировать цепную реакцию. Но семихиноны способны вылавливать из реакционной смеси свободные радикалы и поэтому фенолы являются ингибиторами цепных свободно-радикальных реакций, антиоксидантами. Они широко используются в качестве ингибиторов процессов автоокисления масел и жиров. Реакция обратимого окисления гидрохинона в хинон лежит в основе действия кофермента убихинона *in vivo*.

ОСНОВНОСТЬ ПО БРЕНСТЕДУ

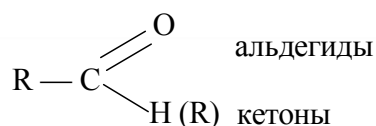
Органические основания, чтобы присоединить протон должны иметь либо неподеленную пару электронов у гетероатома — **п-основания** (аммониевые, оксониевые, тиониевые), либо быть анионами:

п-основания:
R-OH — спирты

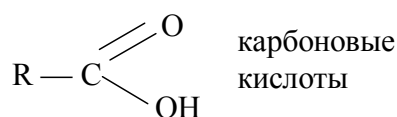
анионы
HO⁻ — гидроксид-ион

R-O-R — простые эфиры

RO⁻ — алкоксид-ион



RS⁻ — алкил-тиолят-ион



H₂N⁻ — амид-ион

R-SH — тиолы

RCOO⁻ — ацилат-ион

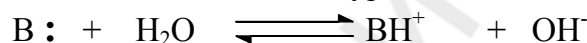
R-NH₂ — амины

H⁻ — гидрид ион

Существует еще одна группа оснований — **π-основания**, где центром основности являются электроны π-связи или ароматической системы. Это слабые основания, которые с протоном образуют не ковалентные связи, а короткоживущие π-комплексы:



Реакция основания **B**: с водой описывается уравнением:



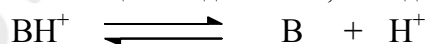
Поскольку органические основания, как и кислоты, слабые электролиты, то константа равновесия этой реакции будет равна:

$$K = \frac{[\text{OH}^-] \cdot [\text{BH}^+]}{[\text{B}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]}$$

и соответственно, константа основности:

$$K_{\text{B}} = \frac{[\text{OH}^-] \cdot [\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

Так как органическая кислота отщепляет протон, а основание его присоединяет, то кислотные и основные свойства можно количественно характеризовать одной величиной — сродством к иону водорода. Это позволяет применять константы кислотной ионизации как для кислот, так и для оснований:



$$K_{\text{BH}^+} = \frac{[\text{B}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

Как и для кислот пользуются значениями $\text{p}K_{\text{B}} = -\lg K_{\text{B}}$. Зная величину $\text{p}K_{\text{B}}$, можно перейти к значениям $\text{p}K_{\text{BH}^+}$. Для этого из отрицательного логарифма ионного произведения воды ($\text{p}K_{\text{H}_2\text{O}}$) при данной температуре надо вычесть значение $\text{p}K_{\text{B}}$. Чем сильнее основание, тем выше его $\text{p}K_{\text{BH}^+}$.

Значение $\text{p}K_{\text{BH}^+}$ некоторых оснований

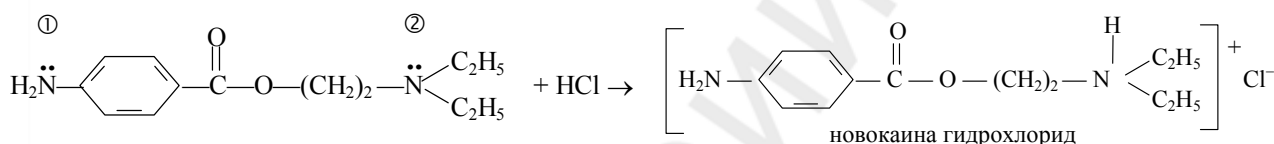
Гидроксид натрия	> 14
Этиламин	11
Аммиак	9
Хинин	8
Анилин, пиридин	5
п-Нитроанилин	1

Качественно выраженность основных свойств зависит от тех же факторов, что и кислотных, но влияние их противоположно.

В пределах одного и того же периода таблицы Менделеева, чем больше **электроотрицательность** элемента основного центра, тем прочнее он удерживает неподеленную пару электронов, и тем менее она доступна для протона. Поэтому, если сравнивать основность соединений с одинаковыми радикалами, $\text{CH}_3 - \ddot{\text{O}} - \text{CH}_3$ и $\text{CH}_3 - \ddot{\text{N}} - \text{CH}_3$, то оксониевое основание будет слабее аммониевого.

В тиониевых основаниях, например, $\text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_3$ электронная плотность атома серы рассредоточена в большем объеме (**поляризуемость** атома серы больше, чем кислорода), и плотность заряда значительно меньше. Поэтому тиониевые основания слабее оксониевых и не способны образовывать прочные связи с протоном. В целом, сила n-оснований с одинаковыми радикалами уменьшается в ряду: $\text{N} > \text{O} > \text{S}$. Наибольшую основность среди органических соединений проявляют амины.

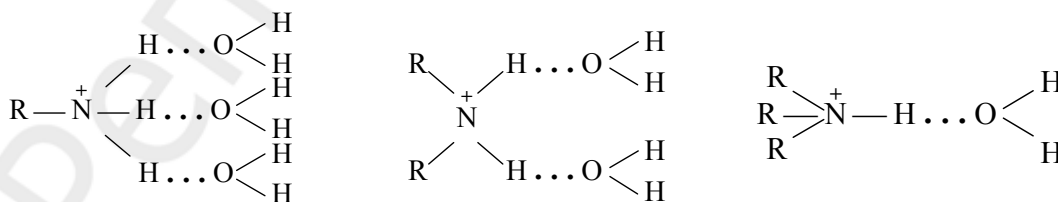
Электронодонорные заместители повышают основные свойства, так как увеличивают электронную плотность на атоме основного центра, а **электроноакцепторные** заместители понижают электронную плотность и выраженность основных свойств. Обсудим влияние этих заместителей на примере новокаина — сложного эфира n-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола, который применяется в хирургической практике для местной анестезии. Новокаин плохо растворим в воде, лучше растворимы его соли, например, новокаина гидрохлорид:



В новокаине два наиболее выраженных основных центра: 1) атом азота, связанный с бензольным ядром, 2) атом азота, связанный с алифатическими радикалами. Неподеленная пара электронов атома азота в первом основном центре вступает в p,π-сопряжение с π-системой ароматического кольца, что приводит к уменьшению основных свойств. Алкильные радикалы, являясь электронодонорами, увеличивают электронную плотность на атоме азота второго основного центра и его основные свойства. Протон от кислоты присоединяется ко второму центру.

Во вторичных и третичных алифатических аминах с атомом азота связаны, соответственно, два и три алифатических радикала, обладающих электронодонорными свойствами. Поэтому можно было бы ожидать, что основность увеличивается в ряду: $\text{NH}_3 < \text{первичный} < \text{вторичный} < \text{третичный}$ амин.

Есть, однако, еще один важный фактор, от которого зависит основность — сольватация алкиламмониевого иона молекулами воды:



Способность к образованию водородных связей с молекулами воды растет в ряду: третичный амин < вторичный амин < первичный амин < NH_3 .

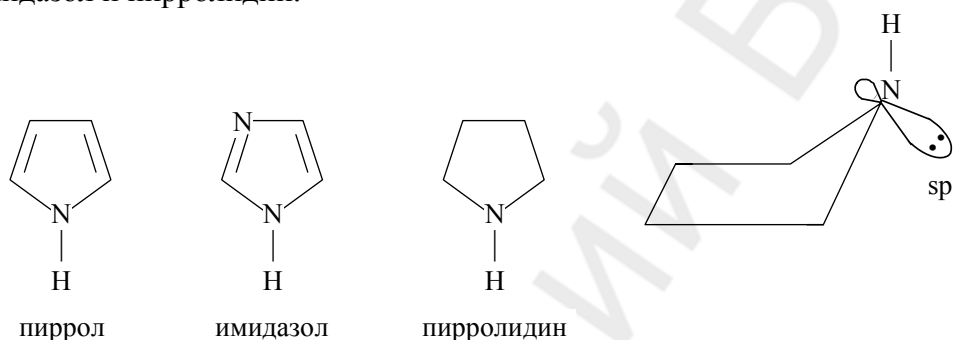
Комбинация этих двух факторов приводит к следующему ряду основности аминов: $\text{NH}_3 < \text{третичный} < \text{первичный} < \text{вторичный}$ амин.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

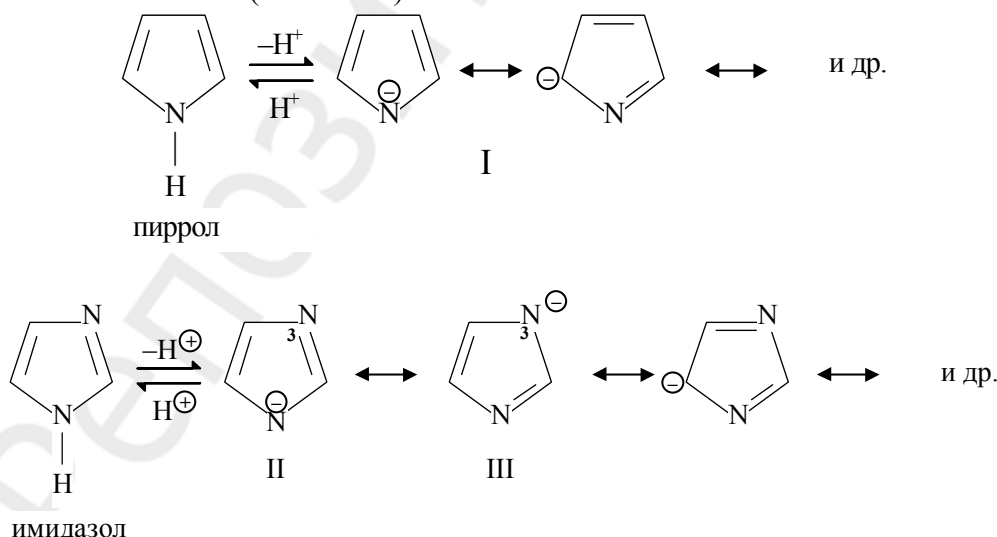
Наиболее важное в биологическом плане значение имеют азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы, как природного, так и синтетического происхождения. Они являются компонентами ряда важных биологически активных соединений — некоторых природных аминокислот (гистидина, триптофана, пролина, гидроксипролина), биогенных аминов (гистамина, серотонина), витаминов, азотистых оснований пиримидинового и пуринового рядов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, гемоглобина, хлорофилла, алкалоидов и ряда лекарственных препаратов.

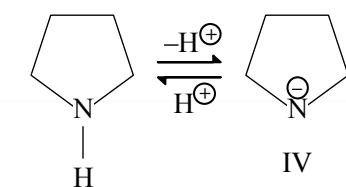
Кислотно-основные свойства этих гетероциклов зависят от электронного строения атома азота, характера распределения электронной плотности в гетероцикле (наличия или отсутствия ароматической сопряженной системы с участием электронов атомов азота), способности ионизироваться и сольватироваться.

Кислотность пятичленных гетероциклов с гетероатомами азота. К ним относятся пиррол, имидазол и пирролидин.



Пирролидин является продуктом полного гидрирования пиррола. Все эти соединения относятся к NH-кислотам. Для сравнительной оценки кислотности этих соединений необходимо сопоставить стабильность образуемых ими сопряженных оснований (анионов).



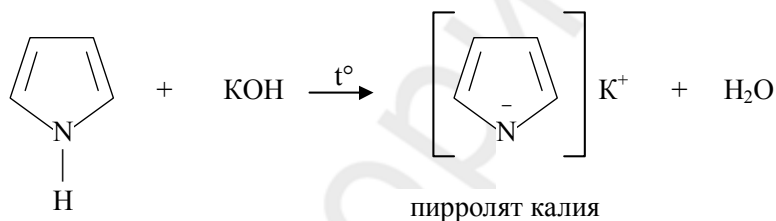


пирролидин

Анион, образующийся после отщепления протона от имидазола, стабилизируется путем делокализации заряда по всей молекуле, благодаря системе сопряжения, но, главным образом, на атоме N₃, как это показано резонансными (предельными) структурами (II) и (III). Вклад других резонансных структур с зарядами на атомах углерода менее значим, так как именно более электроотрицательному атому азота выгоднее удерживать заряд (пару электронов). Электронная плотность как бы поделена между обоими атомами азота.

В анионе (I), образующемся из пиррола, меньше возможностей для делокализации заряда и поэтому, на основании меньшей стабильности аниона (I), можно сделать вывод о том, что пиррол является более слабой кислотой, чем имидазол.

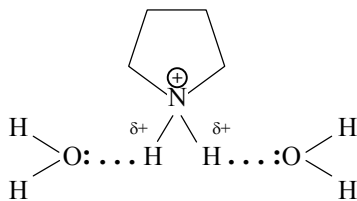
NH-кислоты являются, как правило, очень слабыми кислотами. Так константа кислотности (рKa) для имидазола равна ~14, а для пиррола ~16,5, т. е. имидазол обладает несколько более кислыми свойствами, чем метанол, а пиррол даже слабее метанола как кислота. Поэтому оба эти гетероцикла образуют соли только при взаимодействии со щелочными металлами или очень сильными основаниями — с гидроксидами щелочных металлов при высокой температуре, например:



Из обсуждаемых соединений пирролидин обладает наименьшей кислотностью, так как анион (IV) наименее стабилен в сравнении с упомянутыми выше анионами. Это связано с крайне низкой степенью делокализации заряда на алифатической (насыщенной, sp³-гибридизация) части аниона.

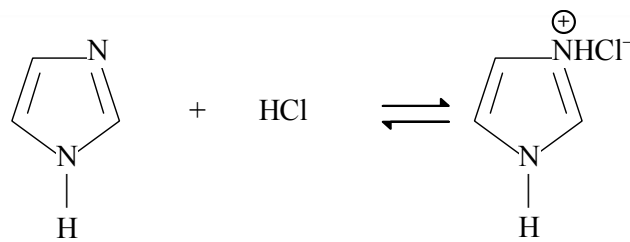
Основность азотсодержащих пятичленных гетероциклов. Основность гетероциклических азотсодержащих соединений обусловлена наличием неподеленной пары электронов на атоме азота, способной принимать протон.

Пирролидин, насыщенный гетероцикл, не являющийся ароматическим соединением, в принципе является вторичным алифатическим амином. Благодаря наличию неподеленной пары электронов на sp³-гибридной орбитали атома азота он легко присоединяет протон, проявляя большую собственную основность, чем пиррол и имидазол, в которых атомы азота находятся в sp²-гибридном состоянии. Кроме того, на стабильность пирролидиний-катиона в водном растворе существенное влияние оказывает сольватационный эффект:



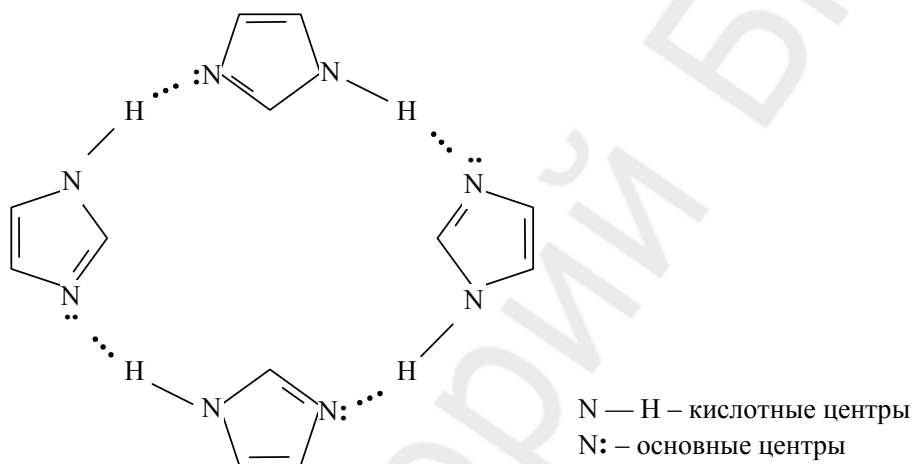
В имидазоле лишь пиридиновый (N₃) атом азота способен протонироваться, так как содержит неподеленную пару электронов на sp²-гибридной орбитали, не участвующей в об-

разовании ароматического секстета. Образующийся при взаимодействии с кислотами имидазолиевый ион сохраняет ароматические свойства:

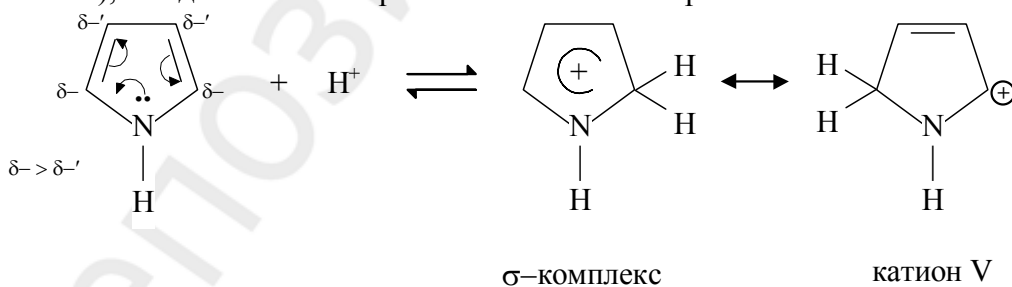


имидазола гидрохлорид

Вследствие того, что имидазол проявляет амфотерные свойства (по NH — кислота, по N₃ — основание), его молекулы могут взаимодействовать друг с другом за счет межмолекулярных водородных связей, образуя ассоциаты.



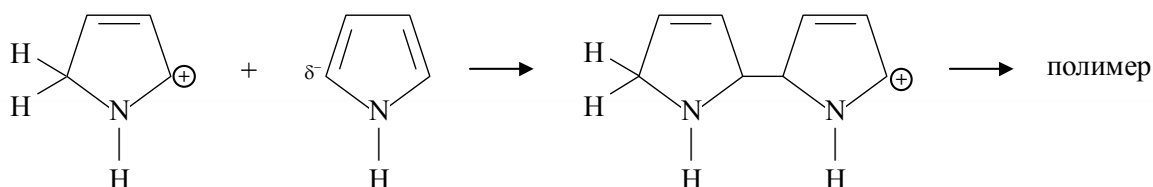
В пирроле неподеленная пара электронов атома азота, находящаяся на р-орбитали, делокализована, т. е. принимает участие в образовании ароматической сопряженной системы, и потому протонирование атома азота в пирроле затруднено. Пиррол является очень слабым основанием ($pK_{BH}^+ — 3,8$), более слабым даже, чем спирты. В то же время в молекуле пиррола за счет сопряжения повышена электронная плотность на атомах углерода (особенно в α -положениях), что делает их восприимчивыми к атаке протоном:



σ -комплекс

катион V

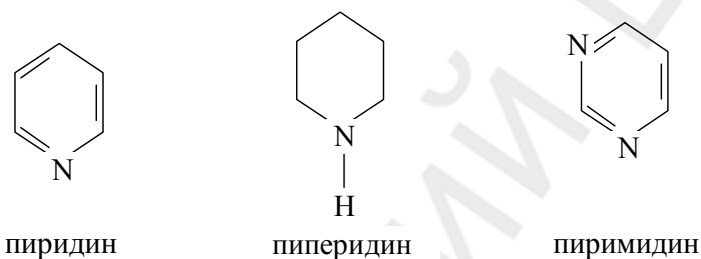
Одна из предельных структур образовавшегося σ -комплекса, например, катион (V), атакуя вторую молекулу пиррола в качестве электрофила, приводит к образованию нового катиона (VI) и в конечном итоге получается полимер пиррола — смола, не имеющая практического применения:



Таким образом, пиррол в присутствии сильных кислот теряет ароматичность и вступает в реакции присоединения (полимеризации). Это свойство пиррола называется ацидофобностью; оно еще более ярко выражено у фурана, но не присуще тиофену.

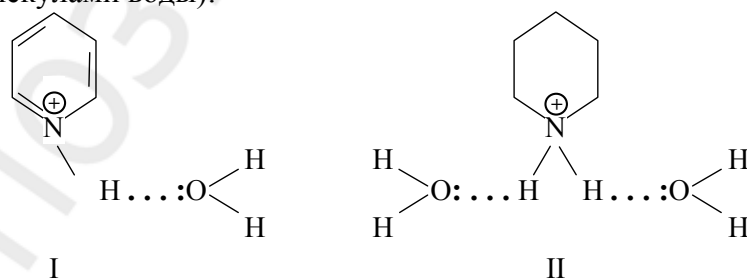
Подводя итог вышесказанному, очевидно, что кислотные свойства рассматриваемых соединений уменьшаются в ряду: имидазол > пиррол > пирролидин, а основные — повышаются в ряду: пиррол < имидазол < пирролидин. Имидазол и пиррол образуют соли с сильными основаниями, а пирролидин и имидазол — с кислотами. Имидазол является, таким образом, амфотерным соединением.

Основность шестичленных гетероциклических соединений с одним и двумя гетероатомами. К ним относятся пиридин, пиперидин (продукт полного гидрирования пиридина) и пиримидин:



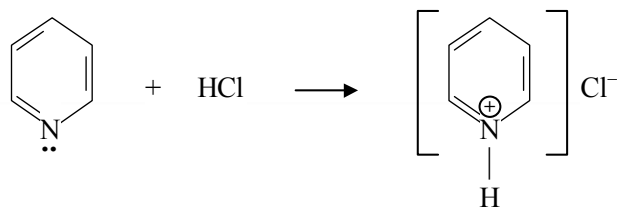
В ароматических гетероциклах (пиридине и пиримидине) атомы азота находятся в sp^2 -гибризованном состоянии (неподеленная пара электронов находится на sp^2 -гибридной орбитали и не участвует в сопряжении), а в пиперидине — в sp^3 -гибризованном состоянии, как и в случае с пирролидином. Вследствие этого более ярко выраженная основность проявляется у соединения с sp^3 -гибридизованным атомом азота по сравнению с sp^2 -гибридизованным, т. е. пиперидин более сильное основание, чем пиридин.

В водной среде основность в основном определяется эффектом сольватации протонированных гетероциклов. Из сравнения сольватации катионов пиридиния (I) и пиперидиния (II) очевидно, что первый из них гидратирован в меньшей степени (одной молекулой воды), чем второй (двумя молекулами воды):



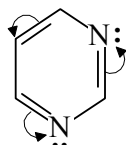
Константы основности, определенные в воде, подтверждают значительно большую основность пиперидина (pK_{BH^+} 11,12) по сравнению с пиридином (pK_{BH^+} 5,17). По выраженности основных свойств пиперидин мало чем отличается от вторичного алифатического амина — диэтиламина, имеющего pK_{BH^+} 11,09.

Пиридин, хотя и является относительно слабым основанием, однако с сильными минеральными кислотами, образует соли:



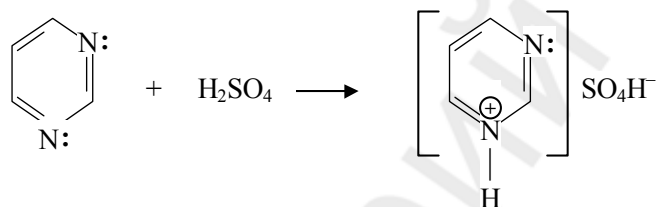
хлорид пиридиния

Пиримидин — шестичленный гетероцикл с двумя гетероатомами азота, является еще более слабым основанием, чем пиридин. Это обусловлено взаимным оттягиванием электронной плотности атомами азота, как более электроотрицательными по сравнению с атомами углерода.



-I и -M эффекты
атомов азота
 pK_{BH^+} 1,3

Протонирование пиримидина можно осуществить лишь очень сильными кислотами, причем соль образуется лишь по одному атому азота:



пиримидиний гидросульфат

Следовательно, основные свойства шестичленных азотосодержащих гетероциклов убывают в ряду: пиперидин > пиридин > пиримидин.

АМФОТЕРНЫЕ СВОЙСТВА СПИРТОВ

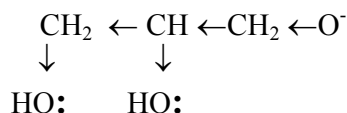
Наличие полярной связи между кислородом и водородом в группе -ОН обуславливает кислотные свойства спиртов, а неподеленные пары электронов на атоме кислорода — основные свойства.

Кислотные свойства убывают в ряду:

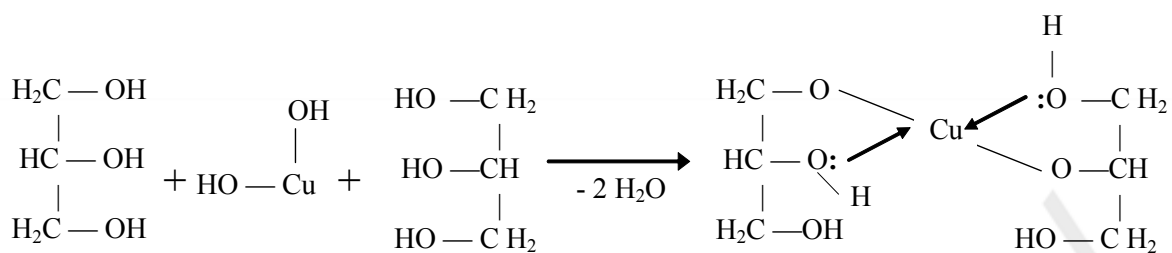
первичный спирт > вторичный спирт > третичный спирт.

Основные свойства в этом ряду, наоборот, возрастают, что обусловлено электронодонорными алифатическими радикалами.

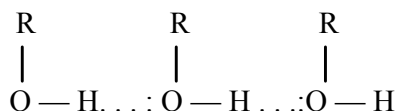
Многоатомные спирты являются более сильными кислотами, чем одноатомные, что обусловлено -I эффектом групп OH, стабилизирующими анион:



Благодаря более выраженным кислотным свойствам многоатомные спирты реагируют с $\text{Cu}(\text{OH})_2$, образуя растворимые комплексные соединения — хелаты.



Наличие слабых кислотных и основных центров в одной и той же молекуле приводит к образованию водородных связей. В растворе спиртов молекулы связаны друг с другом межмолекулярными водородными связями.



Энергия водородной связи небольшая, примерно 10–30 кДж/моль, но обычно их образуется много и действует кооперативный эффект. Образование водородных связей в спиртах приводит к повышению температуры кипения по сравнению с углеводородами.

Водородные связи играют важную роль в стабилизации пространственной структуры белков, двойной спирали ДНК.

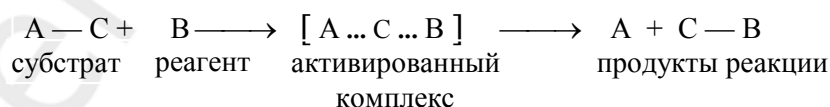
КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ

Цель: сформировать знания классификации и механизмов органических реакций, зависимости реакционной способности углеводов от электронного строения и типа химических связей, распределения электронной плотности в молекуле.

Литература

[1] С. 85–99, 116–179, [2] С. 42–53.

Органическая реакция — процесс, при котором химическая система из состояния с одним вещественным составом переходит в состояние с другим вещественным составом. В исходных веществах та молекула, которая поставляется атом углерода для новой связи, называется **субстратом**, а действующее на нее соединение — **реагентом**. Этот процесс перехода от исходных веществ к конечным продуктам реакции требует разрыва связей и обычно протекает через ряд промежуточных стадий с образованием переходного, активированного комплекса:



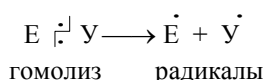
Активированный комплекс — состояние реагирующих веществ, при котором старые связи еще не разорвались, а новые — не образовались. Это состояние с максимальной свободной энергией. То минимальное количество энергии, которое необходимо для превращения реагирующих веществ в активированный комплекс, называется **энергией активации**. Если такая энергия в системе не достигается, реакция не происходит. Условия проведения реакции влияют на энергию системы, характер разрыва ковалентной связи, которая может разрываться **гомолитически** или **гетеролитически**. Скорость отдельных стадий процесса

может быть разной. Скорость выхода продуктов реакции будет определяться скоростью наиболее медленной стадии, которая называется **скоростью лимитирующей**.

Совокупность всех элементарных стадий, через которые протекает химическая реакция с указанием условий ее проведения, характера разрыва ковалентной связи, характера образующихся промежуточных частиц и скоростей отдельных стадий называется **химическим процессом**. **Механизм реакции** в целом определяется способом разрыва ковалентной связи и характером образующихся промежуточных частиц на самой медленной скорости лимитирующей стадии химического процесса.

По характеру изменений связей в субстрате и реагенте реакции можно подразделить на **радикальные, ионные и согласованные**.

Радикальные реакции протекают с гомолитическим разрывом связи. При данном типе разрыва ковалентной связи образуются свободные радикалы:

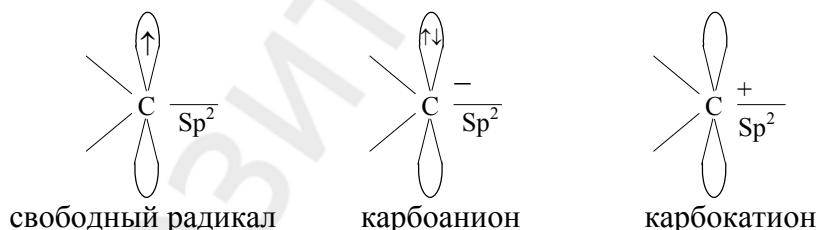


Свободный радикал — атом, остаток молекулы или молекула, содержащие на одном из атомов неспаренный электрон, находящийся в возбужденном состоянии, и обладающие высокой реакционной активностью, например $Br\cdot$, $Cl\cdot$, $HO\cdot$, $CH_3\cdot$, $RO\cdot$ и т. д. Радикалы способны легко вступать в химическое взаимодействие. Реакции, в ходе которых образуются свободные радикалы, протекают по свободно-радикальному механизму.

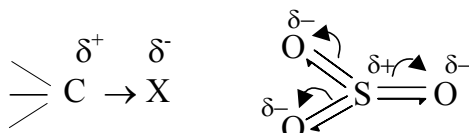
Ионные реакции протекают с гетеролитическим разрывом связи. При этом ковалентная связь разрывается так, что одна из частей молекулы уходит с парой электронов и приобретает отрицательный заряд, а вторая часть остается с вакантной орбиталью и приобретает положительный заряд:



Так как при гетеролитическом разрыве ковалентной связи образуются ионы, то такие реакции называются ионными. Атом углерода, входящий в состав карбокатионов, карбанионов и свободных радикалов, находится в состоянии sp^2 -гибридизации:



Реагенты, атакующие реакционный центр в ходе ионных реакций, могут быть электрофильными и нуклеофильными. Они могут образовываться при гетеролитическом разрыве связи в молекуле реагента: **Электрофильные реагенты (E)**: а) положительно заряженные ионы, например: H^+ , Br^+ , NO_2^+ , R_3C^+ ; б) нейтральные молекулы с частичным положительным зарядом на одном из атомов, например:



Электрофилы всегда реагируют с отрицательно заряженным центром органического субстрата.

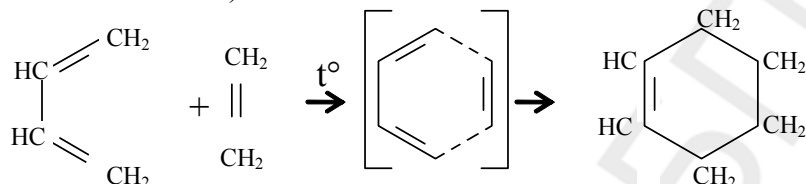
Нуклеофильные реагенты, обозначаемые символом Nu:

а) отрицательно заряженные ионы, например, H^- , Br^- , OH^- , OR^- , SH^- , SR^- ;

б) нейтральные молекулы, имеющие атом со свободной неподеленной парой электронов H_2O , ROH , RSH , NH_3 , RNH_2 .

Нуклеофилы реагируют с органическим субстратом по его положительному или частично положительному реакционному центру.

Согласованные реакции. Отличаются от описанных выше тем, что разрыв старых связей и образование новых происходит одновременно без участия радикальных или ионных частиц. Примером может служить реакция диенового синтеза (общий метод получения различных циклических соединений):



КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПО НАПРАВЛЕНИЮ И РЕЗУЛЬТАТУ РЕАКЦИИ

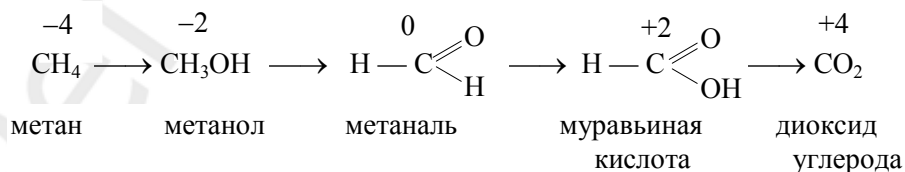
Реакции замещения (R. Substitution, R_S) — это реакции, протекающие преимущественно по σ -связям и в ходе которых происходит замена атомов или групп атомов в молекуле на другие атомы или группы. Они характерны для углеводородов, галогенопроизводных, спиртов, ароматических и гетероциклических соединений в обычных условиях, карбоновых кислот и др.

Реакции присоединения (R. Addition, R_A) — это реакции, идущие преимущественно по π -связям, с их разрывом и образованием σ -связей, т. е. насыщенных соединений. Характерны для алкенов, алкадиенов, алкинов, ароматических и гетероциклических соединений в особых условиях, альдегидов, кетонов, непредельных кислот и др.

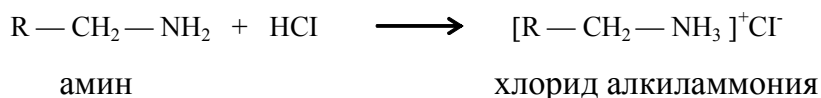
Реакции отщепления (R. Elimination, R_E) протекают одновременно по двум соседним атомам с отщеплением термодинамически устойчивых небольших молекул (H_2O , NH_3 , HCl) и образованием кратных связей. Характерны для спиртов, галогенопроизводных, β -гидроксикислот и др.

Реакции перегруппировки (R. Isomerisation, R_I) — это реакции, при которых происходит перераспределение электронной плотности и характера связей. Характерны для непредельных спиртов, кетокислот и их производных, моносахаридов и др.

Окислительно-восстановительные реакции (R. Oxido-reduction) — в результате этих реакций меняется степень окисления атома углерода, который является реакционным центром.



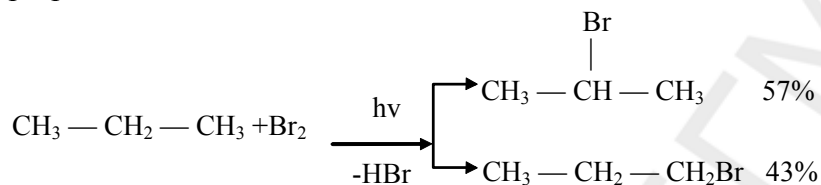
Реакции кислотно-основного взаимодействия. Это реакции между кислотами и основаниями, приводящие к образованию солей:



СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ (S_R)

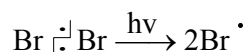
Данный механизм реакций характерен для алканов, циклоалканов, алифатических радикалов других соединений.

Реакции галогенирования алканов. В структуре алканов, насыщенных соединений, содержащих только σ-связи, возможны лишь реакции замещения. Ковалентные σ-связи в этих соединениях неполярны или малополярны, поэтому для них энергетически выгоден гомолитический разрыв связи.

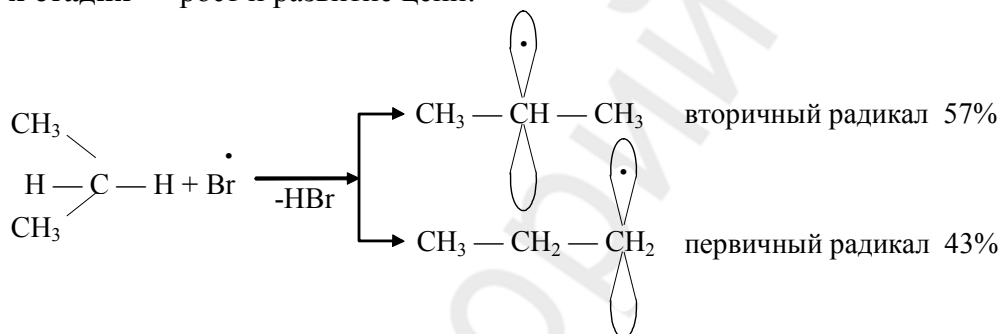


Механизм цепной свободнорадикальной реакции:

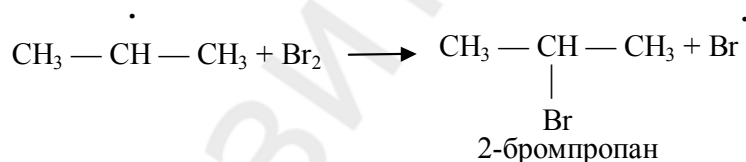
1-я стадия — инициирование радикалов:



2-я стадия — рост и развитие цепи:

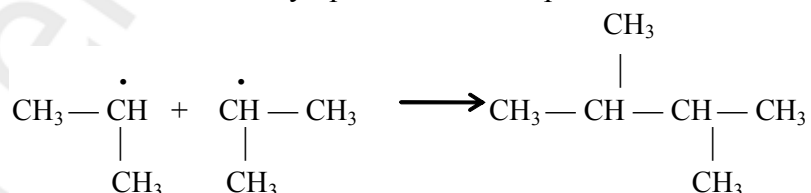


Из двух возможных радикалов образуется преимущественно тот, который более устойчив, т. е. вторичный.



Свободно-радикальные реакции называются цепными, т. к. на каждой стадии образуется новый радикал, который вызывает дальнейшее развитие цепной реакции.

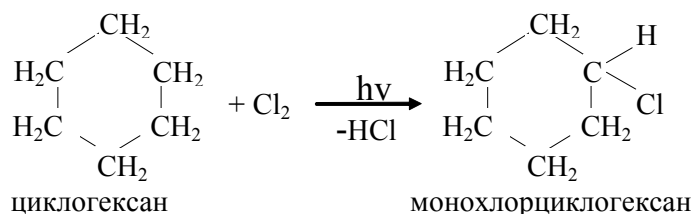
3-я стадия — обрыв цепи. Когда в реакционной смеси будет много радикалов и мало молекул, возможно столкновение двух радикалов и их рекомбинация:



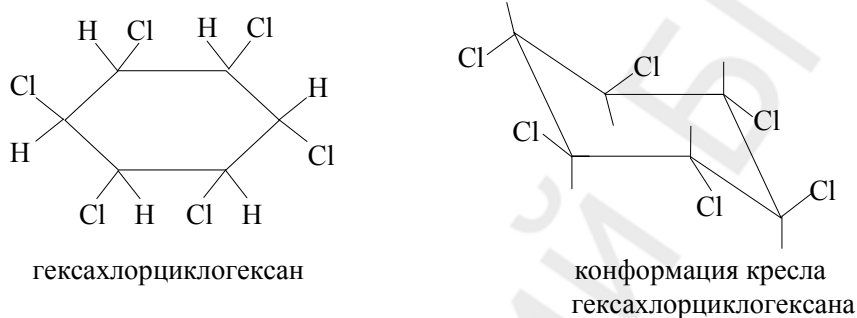
Обрыв цепи может происходить при столкновении со стенкой реакционного сосуда, взаимодействии радикалов с ингибитором, в организме — ферментативно.

Реакции галогенирования циклоалканов. Циклоалканы по характеру цикла подразделяются: малые циклы — C₃–C₄, обычные — C₅–C₇, средние — C₈–C₁₁, макроциклы — свыше C₁₂.

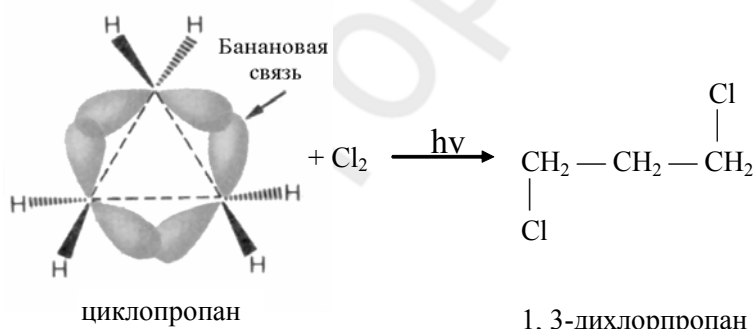
Реакции замещения протекают у обычных, средних циклов и макроциклов:



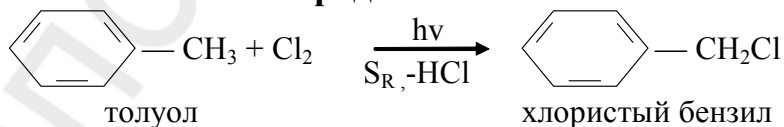
При длительном хлорировании можно получить смесь изомеров гексахлорциклогексана, отличающихся взаимным расположением атомов хлора в цикле:



Малые циклы (циклопропан, циклобутан) неустойчивы из-за высокого углового напряжения, содержат особую банановую σ -связь. При галогенировании разрывается σ -связь между атомами углерода, идет реакция радикального присоединения (A_R):



Свободно-радикальное замещение у гомологов бензола протекает на свету в алифатическом боковом радикале:

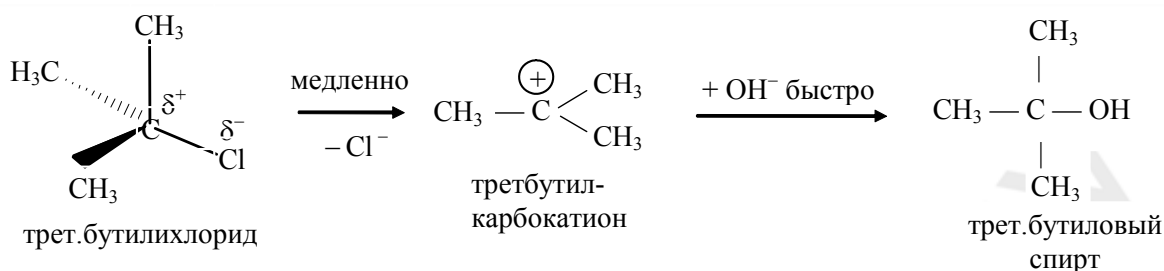


По свободнорадикальному механизму могут протекать реакции окисления фенолов, тиолов, двойных связей в радикалах ненасыщенных жирных кислот и реакции полимеризации.

Механизм реакций нуклеофильного замещения у sp³-гибридизованного атома углерода в ряду галогенопроизводных алканов

Схематически распределение электронной плотности в монофункциональных производных углеводородов с учетом передачи электронного влияния электроноакцепторного гетероатома по σ -связи можно представить следующим образом:

На первой, наиболее медленной стадии, происходит гидролиз связи в исходном алкилгалогениде под действием дипольных молекул воды с образованием карбокатиона.

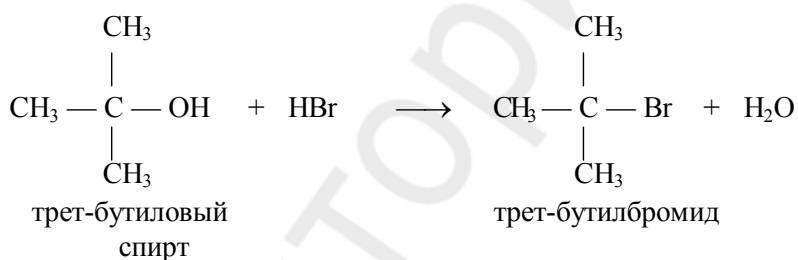


На второй стадии карбокатион быстро реагирует с нуклеофилом. Из двух последовательных стадий наиболее медленной стадией, определяющей скорость процесса, является первая. Образование карбокатиона происходит только из одной молекулы — алкилгалогенида (вода не учитывается), и поэтому процесс в целом является мономолекулярным — S_N1 .

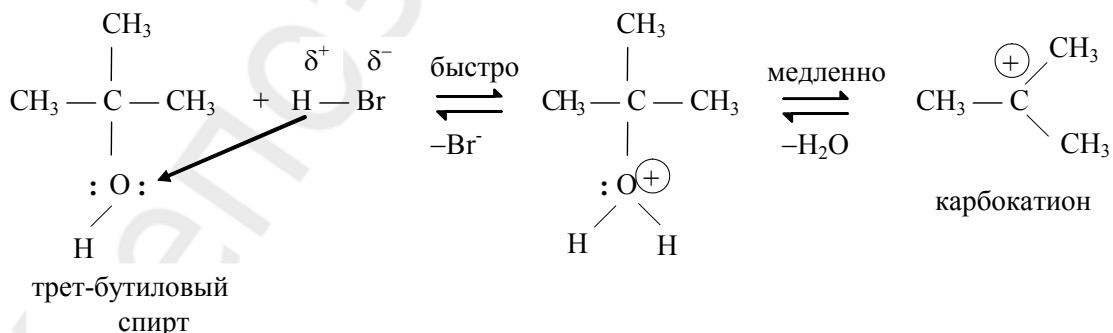
ОСОБЕННОСТИ S_N1 МЕХАНИЗМА У СПИРТОВ

Гидроксильная группа является нестабильной, плохо уходящей группой, и поэтому реакцию необходимо проводить в кислой среде, для превращения OH группы в хорошо уходящую группу — молекулу воды.

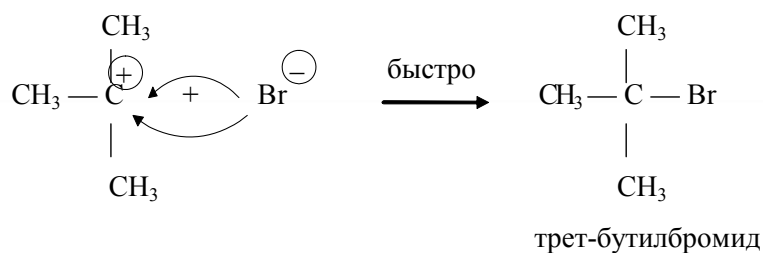
Реакции нуклеофильного замещения у спиртов также протекают по механизму нуклеофильного замещения: по S_N2 у первичных спиртов и по S_N1 механизму у третичных, пространственно затрудненных спиртов.



Первой стадией этой реакции является протонирование основного центра спирта кислотой. На следующей стадии происходит образование устойчивого трет-бутилкатиона и воды. Этот процесс происходит медленно:



и на последней стадии реакции ион брома взаимодействует с карбокатионом с образованием трет-бутилбромида:

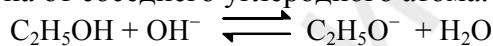


В ходе этой завершающей стадии атом углерода, несущий положительный заряд, переходит из состояния sp^2 -гибридизации в состояние sp^3 -гибридизации.

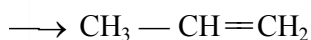
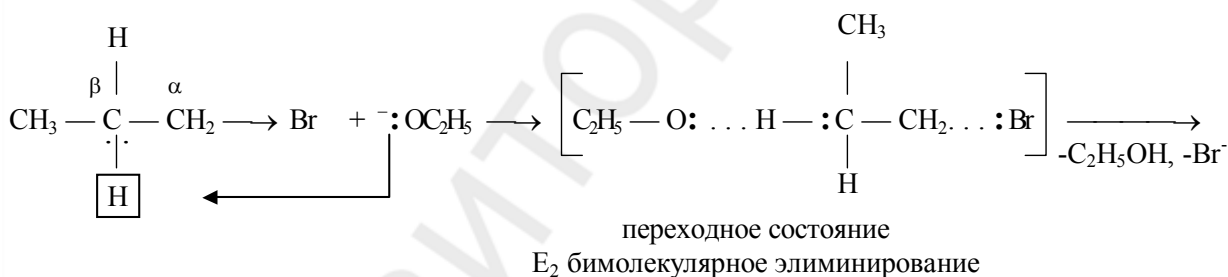
Скорость образования трет-бутилбромида не зависит от концентрации иона брома (Nu), а определяется скоростью самой медленной стадии — образованием карбокатиона.

КОНКУРЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ В РЯДУ ГАЛОГЕНАЛКАНОВ И СПИРТОВ

Для галогеналканов характерны не только реакции замещения, но и реакции элиминирования (отщепления). Под влиянием атома галогена электронная пара связи C–H у соседнего углеродного атома смещается к атому углерода, и водород становится более подвижным (CH-кислотный центр). Если в реакционной среде присутствует сильное основание, которое одновременно является и нуклеофилом, то наряду с замещением галогена может происходить отщепление протона от соседнего углеродного атома.

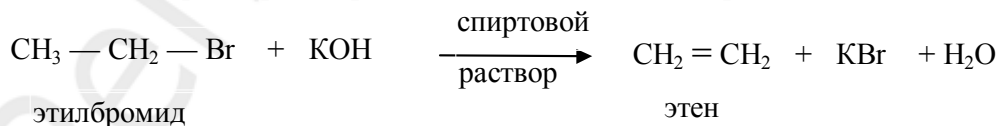


сильное
основание

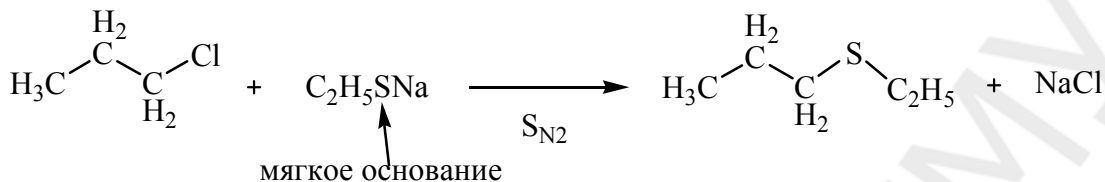
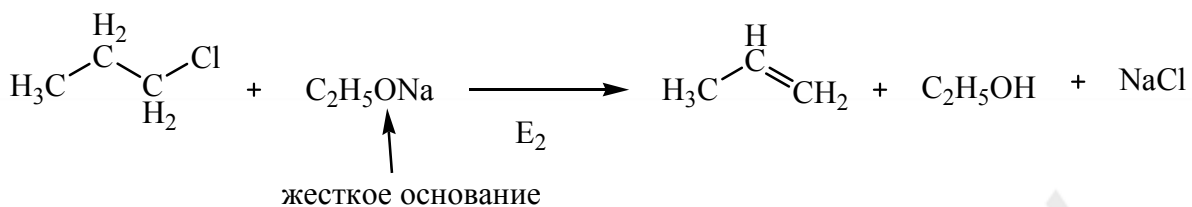


Результатом реакции элиминирования является образование алкена.

Реакции элиминирования и замещения протекают под действием основных реагентов и между ними возможна конкуренция. Чтобы направить реакцию по пути элиминирования используют малополярный растворитель и большую концентрацию сильного основания,



У спиртов реакции элиминирования проводятся в кислой среде для превращения OH-группы в молекулу H_2O . Ниже приведена схема дегидратации вторичного бутилового спирта:



РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО КРАТНЫМ СВЯЗЯМ (A_E)

Эти реакции характерны для соединений, содержащих изолированные или сопряженные π-связи: алкенов, алкадиенов, ароматических и гетероциклических соединений в особых условиях; гетерофункциональных соединений, содержащих в углеводородной цепи двойные связи. У диеновых углеводородов и аренов в результате делокализации электронов увеличивается энергия активации и возрастает необходимость в использовании катализаторов.

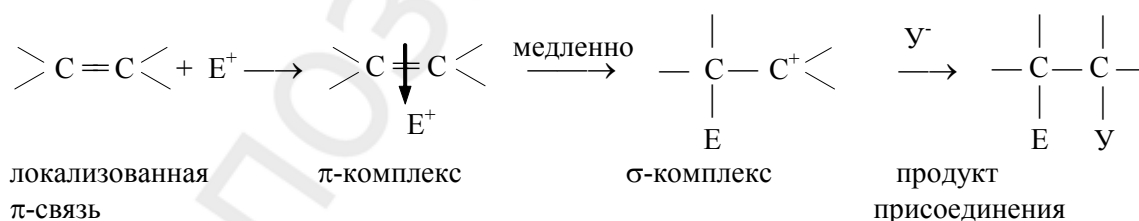


Арены



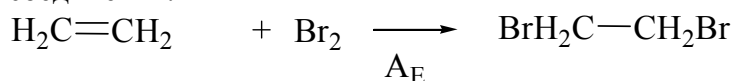
$$E_{\text{сопр.}} \sim 15 \text{ кДж/моль} \quad E_{\text{сопр.}} \sim 150 \text{ кДж/моль}$$

При действии электрофильного реагента на изолированную двойную связь происходит разрыв менее прочной π-связи, и результатом реакции является присоединение. Реакция протекает стадийно через образование π- и σ-комплексов:

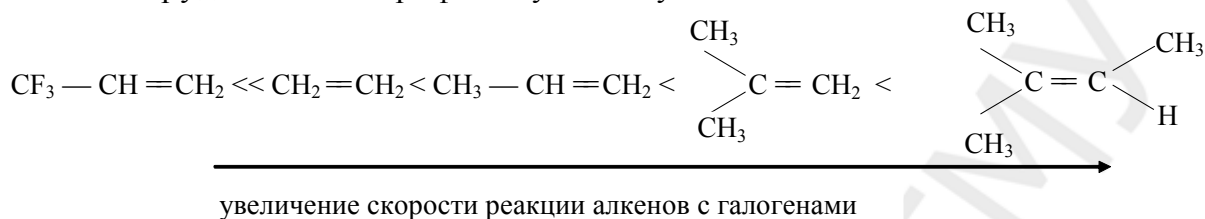


Скорость лимитирующая стадия реакции — образование σ-комплекса.

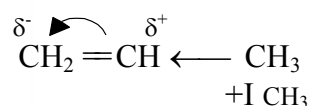
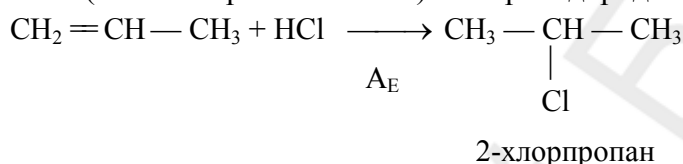
Реакции галогенирования. Алкены в обычных условиях легко взаимодействуют с галогенами. Например, при действии бромной воды на непредельные соединения, происходит быстрое обесцвечивание бромной воды, поэтому эта реакция является **качественной на непредельность** соединения.



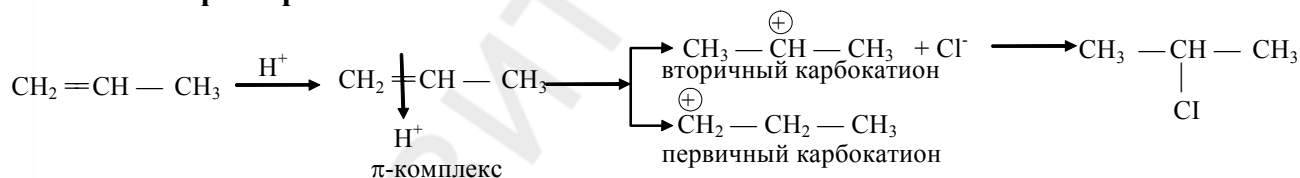
Скорость присоединения галогенов к алкенам существенно зависит от строения алкена. При введении в алкен электронодонорных заместителей за счет их +I эффекта увеличивается электронная плотность между атомами углерода, связанными двойной связью, и скорость реакции возрастает. Напротив, электроноакцепторы, вследствие -I понижают электронную плотность в алкене и затрудняют электрофильную атаку.



Реакции гидрогалогенирования. Правило Марковникова. Рассмотрим реакцию взаимодействия пропена (несимметричный алкен) с хлороводородом:

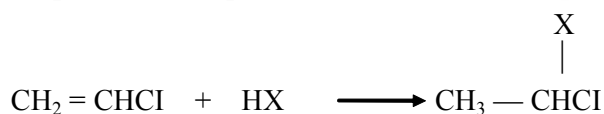


В соответствии с эмпирическим правилом Марковникова водород присоединится к наиболее гидрированному атому углерода, а галоген к наименее гидрированному, т. е. реакция приводит к одному из двух возможных изомерных продуктов присоединения (региоселективная реакция). В исходном алкене π -связь поляризована за счет +I_{CH₃}. В результате на первом углеродном атоме возникает избыточная электронная плотность, что будет облегчать атаку электрофила именно по этому углеродному атому (**статический фактор**). При атаке на π -связь электрофила (H⁺) возможно образование двух карбокатионов, причем более устойчивым будет вторичный, так как две метильные группы, обладающие +I_{CH₃}, лучше компенсируют положительный заряд, чем одна этильная группа (**динамический фактор**).



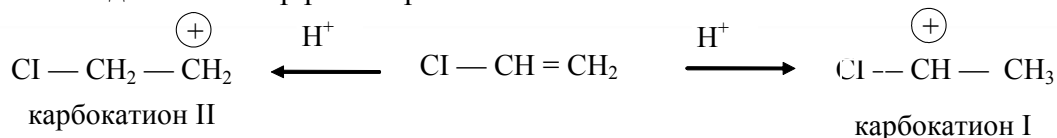
Таким образом, поскольку химические реакции имеют тенденцию идти в направлении образования более стабильных частиц, то оба фактора действуют согласованно, что и приводит к образованию 2-хлорпропана. Если статический и динамический факторы противоположны, доминирует динамический фактор. Следовательно, в настоящее время правило Марковникова имеет следующую интерпретацию: направление присоединения реагентов типа HX к непредельным соединениям определяется относительной устойчивостью промежуточно образующихся карбокатионов.

Правило Марковникова соблюдается даже в том случае, если в алкене вместо метильной группы имеется электроноакцепторный атом галогена, например, в винилхлориде:



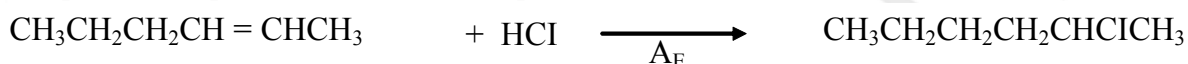
Следует отметить, однако, что с данным соединением реакция протекает с большим трудом. Объяснение данного факта состоит в том, что следует учитывать не только большой отрицательный индуктивный эффект атома хлора, снижающий реакционную способность

алкена, но и положительный мезомерный эффект (+M), обусловленный наличием у атомов галогенов неподеленных пар р-электронов:

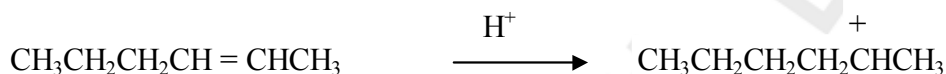


Могут образоваться в качестве промежуточных продуктов два карбокатиона — I и II. Реакция предпочтительно протекает с образованием карбокатиона I, потому что в нем в расщеплении положительного заряда участвует также и атом галогена.

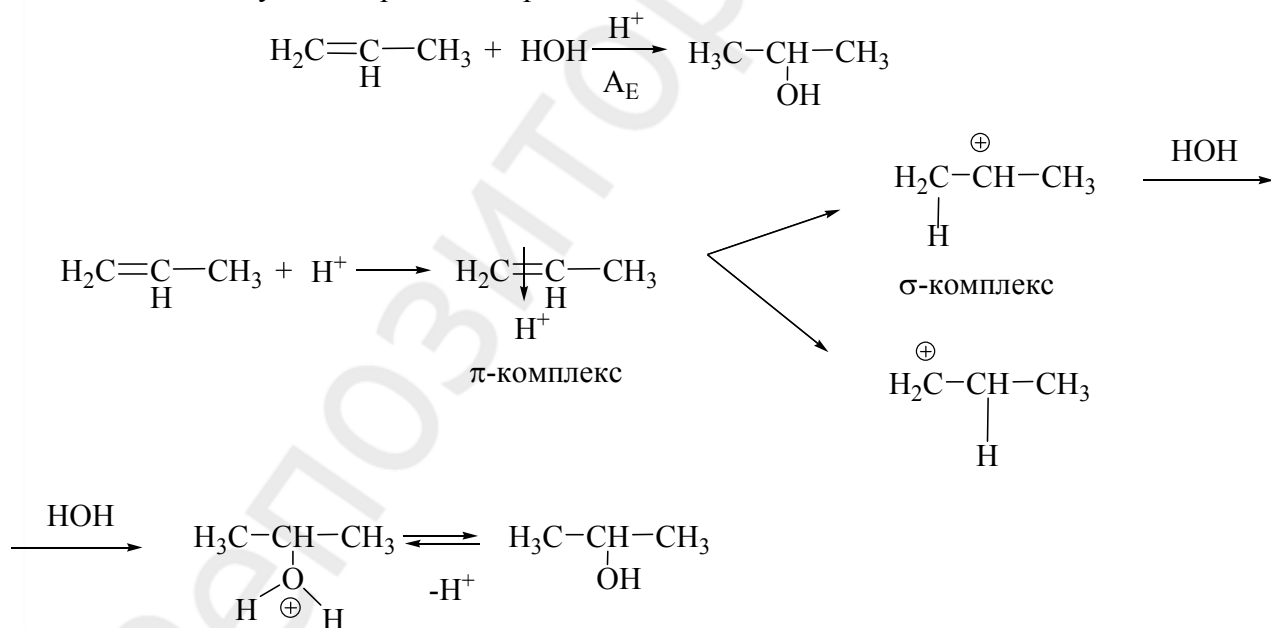
При присоединении галогеноводородов к несимметричным алкенам, у которых оба атома углерода, образующие двойную связь, связаны с равным числом водородных атомов, водород присоединяется к атому углерода, связанному с большим алкильным остатком (эмпирическое правило Зайцева–Вагнера):



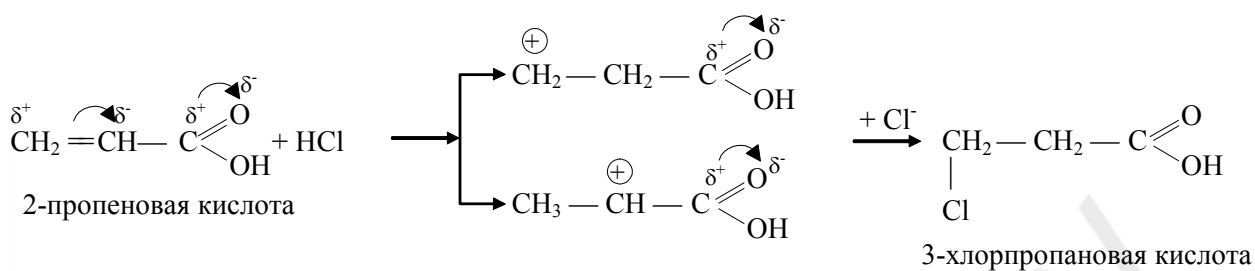
Причиной такого направления реакции также является образование более устойчивого промежуточного карбокатиона.



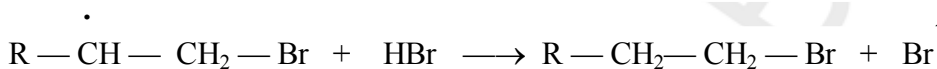
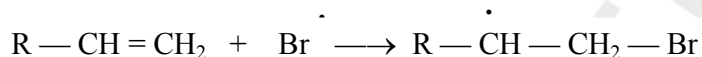
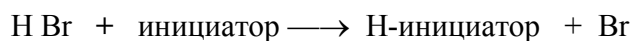
Реакция гидратации является одной из биологически важных реакций АЕ, поскольку протекает с непредельными соединениями *in vivo*. Молекула воды является нуклеофильным реагентом, поэтому реакция нуждается в кислотном катализе. Кислота является источником электрофила — H⁺. Если в реакцию гидратации вступают несимметричные алкены, то присоединение идет с учетом правила Марковникова.



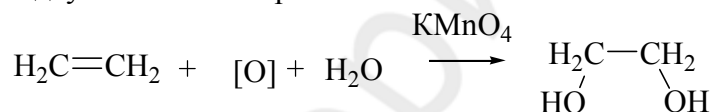
Если в несимметричном алкене имеется электроноакцептор, или реакция идет по свободно-радикальному механизму (пероксидный эффект Караша), присоединение может идти с нарушением правила Марковникова:



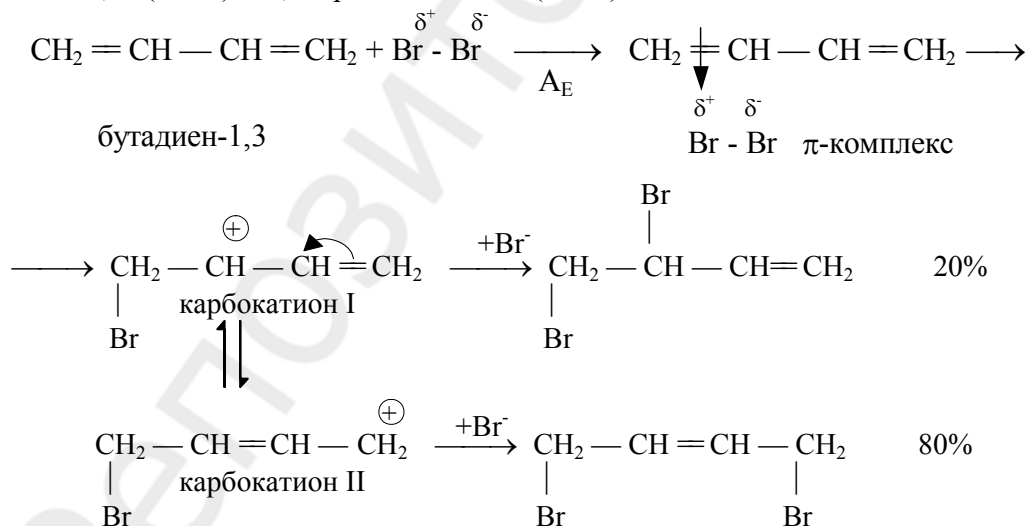
В случае, если присоединение HX к алкенам проводится в присутствии кислорода, пероксидов и других инициаторов радикальных процессов, то реакция протекает по свободно-радикальному механизму, происходит гомолитическое расщепление HBr:



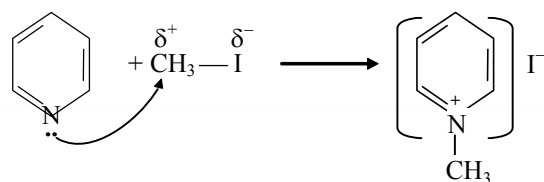
Реакция окисления алкенов (реакция Вагнера) — взаимодействие непредельных соединений с водным раствором KMnO_4 . Эта реакция также является **качественной на непредельность** соединения, так как в результате происходит обесцвечивание раствора KMnO_4 или образование бурого осадка MnO_2 . В результате реакции из алкена образуется продукт цис-присоединения — двухатомный спирт.



У алкадиенов с сопряженными двойными связями реакция A_E протекает в двух направлениях: 1,4- (80 %) и 1,2-присоединение (20 %).

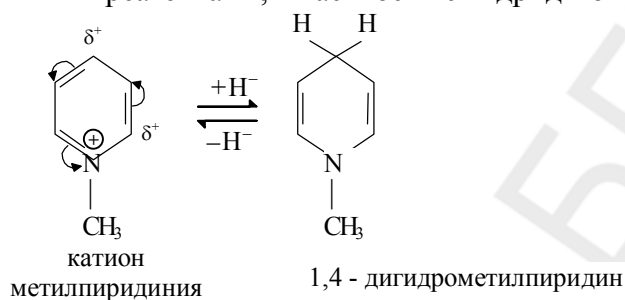


Преимущественное образование продукта присоединения в положении 1 и 4 объясняется тем, что образующийся карбокатион I переходит в более устойчивый карбокатион II, в котором частичный отрицательный заряд на атоме брома и положительный заряд на атоме углерода находятся на концах иона. Более стабильный карбокатион II далее быстро подвергается атаке нуклеофила, что и приводит к образованию 1,4-дибромбутена-2.



йодид N-метилпиридиния

Гетероциклическое ядро в солях алкилпиридина имеет еще более π -недостаточный характер, чем в исходном пиридине, что обусловлено сильным электроакцепторным влиянием положительно заряженного атома азота. Такое ядро будет еще легче вступать во взаимодействие с нуклеофильными реагентами, в частности с гидрид-ионом (H^-).



Катион пиридиния входит в состав кофермента НАД⁺ и участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, протекающих *in vivo*.

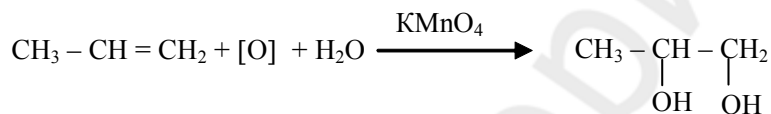
Реакционная способность алкенов

I. Реакции электрофильного присоединения (A_E)

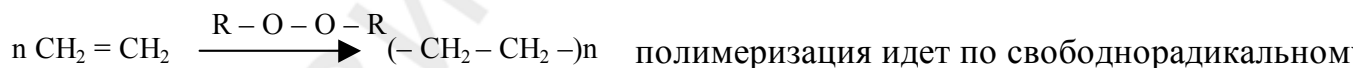
Таблица 1

Тип реакции	Субстрат	Реагент	Катализатор	Электрофильная частица	Карбокатион	Продукт
Гидрирование	CH ₃ - CH = CH ₂	H ₂	Pt, Ni	H ⁺	CH ₃ - CH ⁺ - CH ₃	CH ₃ - CH ₂ - CH ₂ пропан
Бромирование	CH ₃ - CH = CH ₂	Br ₂ (Галл ₂)		Br ⁺	CH ₃ - CH ⁺ - CH ₂ Br	CH ₃ - CH(Br) - CH ₂ 1, 2-дибромпропан
Гидрохлорирование	CH ₃ - CH = CH ₂	HCl (HBr)		H ⁺	CH ₃ - CH ⁺ - CH ₃	CH ₃ - CH ₂ - CH ₂ Cl 2-хлорпропан
Гидратация	CH ₃ - CH = CH ₂	H ₂ O	H ⁺ (H ₂ SO ₄)	H ⁺	CH ₃ - CH ⁺ - CH ₃	CH ₃ - CH ₂ - CH ₂ OH пропан-2-ол

II. Окисление алкенов


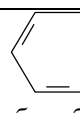
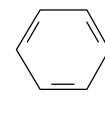
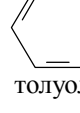


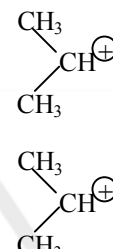
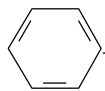
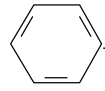
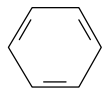
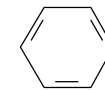
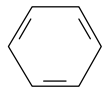
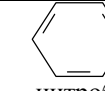
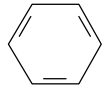
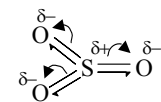
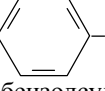
III. Полимеризация алкенов



Реакции электрофильного замещения (S_E) у алкилов

Таблица 2

Субстрат	Реагент	Катализатор	Генерирование электрофильной частицы	Электрофильная частица	Продукт
 бензол	Br ₂ (Cl ₂)	FeBr ₃ (AlCl ₃)	Br ₂ + FeBr ₃ ⇌ Br ⁺ + [FeBr ₄] ⁻	Br ⁺	 бромбензол
	CH ₃ Cl	AlCl ₃	CH ₃ Cl + AlCl ₃ ⇌ CH ₃ ⁺ + [AlCl ₄] ⁻	CH ₃ ⁺	 толуол

	$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH}_2$ $\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_3$	H^+ H^+	$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CH}_3 - \overset{\oplus}{\text{C}}\text{H} - \text{CH}_3$ $\text{CH}_3 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CH}_3 - \underset{\text{H}^+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH}_3 \xrightleftharpoons{-\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3 - \overset{\oplus}{\text{C}}\text{H} - \text{CH}_3$		 изопрони  изопрони
	$\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{Cl}$	AlCl_3	$\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{Cl} + \text{AlCl}_3 \rightleftharpoons \text{CH}_3 - \overset{\oplus}{\text{C}} = \overset{\ominus}{\text{O}} + [\text{AlCl}_4]^-$ ацетилхлорид	$\text{CH}_3 - \overset{\oplus}{\text{C}} = \overset{\ominus}{\text{O}}$	 метилф
	HNO_3	H_2SO_4	$\text{HNO}_3 + 2\text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{NO}_2^{\oplus} + \text{H}_3\text{O}^{\oplus} + 2\text{HSO}_4^{\ominus}$	NO_2^{\oplus} катион нитрония	 нитроб
	SO_3 H_2SO_4	H_2SO_4	$2\text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{SO}_3 + \text{H}_3\text{O}^{\oplus} + \text{HSO}_4^{\ominus}$		 бензолсул ки

БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

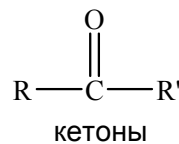
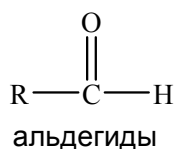
Цель: сформировать знания зависимости реакционной способности альдегидов и кетонов от электронного и пространственного строения оксо- группы, электронных эффектов заместителей; навыки выполнения качественных реакций на альдегиды и кетоны.

Литература

[1] С. 182–194, [2] С. 54–61.

В альдегидах и кетонах функциональной группой является карбонильная группа $\text{C}=\text{O}$, поэтому оба класса этих родственных веществ относятся к карбонильным соединениям.

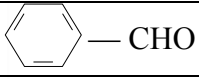
Альдегидами называются соединения, в которых карбонильная группа соединена с углеводородным радикалом и атомом водорода, а кетонами — карбонильные соединения с двумя углеводородными радикалами.



Группа $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—H}$ получила название альдегидной группы и рассматривается как

функциональная группа; группа $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$, называемая кетогруппой, является функциональной группой кетонов.

Некоторые представители альдегидов и кетонов:

Формула	Систематическое название	Тривиальное название
HCHO	метаналь	муравьиный альдегид, формальдегид
CH ₃ CHO	этаналь	уксусный альдегид, ацетальдегид
CH ₃ CH ₂ CHO	пропаналь	пропионовый альдегид
CH ₂ = CH-CHO	пропеналь	акролеин
 — CHO	бензальдегид	
CH ₃ — CO — CH ₃	пропанон	диметилкетон, ацетон

ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

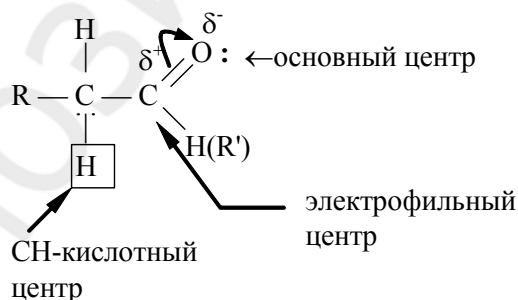
Атом углерода карбонильной группы находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Его конфигурация плоская, валентные углы между тремя σ -связями равны 120° . π -Связь образуется за счет перекрывания p_z АО углерода и p_z АО кислорода в плоскости, перпендикулярной плоскости σ -связей.



Связь C=O ковалентная, полярная. Электронная плотность связи смещается к более электроотрицательному атому кислорода. В результате на атоме углерода возникает частичный положительный заряд δ^+ , а на атоме кислорода — отрицательный заряд δ^- . На p_y АО кислорода находится неподеленная пара электронов. Таким образом, для карбонильной группы характерны реакции нуклеофильного присоединения A_N .

В молекулах альдегидов и кетонов имеется несколько реакционных центров.

- Электрофильный центр — карбонильный атом углерода, возникновение частичного положительного на котором обусловлено полярностью связи C=O. Электрофильный центр участвует в реакциях нуклеофильного присоединения.
- Основной центр — атом кислорода с неподеленными парами электронов. С участием основного центра осуществляется кислотный катализ в реакциях присоединения.
- α -СН-кислотный центр, возникновение которого обусловлено индуктивным эффектом карбонильной группы. При участии СН-кислотного центра протекают многие реакции карбонильных соединений, в частности реакции конденсации.
- Связь C–H в альдегидной группе, разрывающаяся в реакциях окисления.

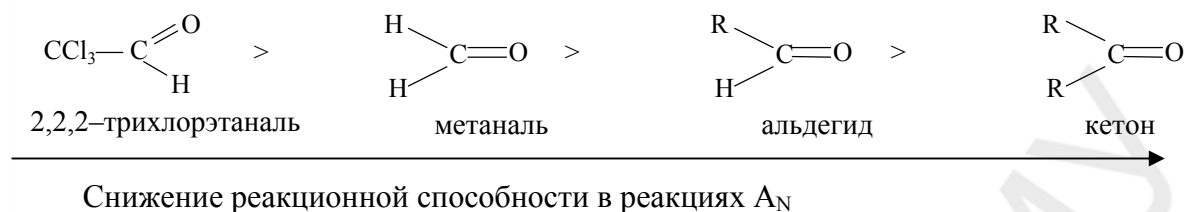


Нуклеофильное присоединение — наиболее характерная реакция альдегидов и кетонов.

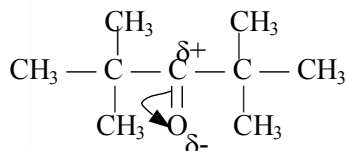
РАЗЛИЧИЯ В РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Различия в реакционной способности альдегидов и кетонов объясняются особенностями распределения электронной плотности, характером заместителей, связанных с карбонильной группой, пространственной доступностью реакционных центров. Чем больше частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода, тем легче он атакуется нуклеофильной частицей, поэтому электроноакцепторные заместители повышают реакционную

способность альдегидов и кетонов, а электронодонорные снижают. Кетоны менее реакционноспособны, чем альдегиды, поскольку суммарное электронодонорное влияние двух углеводородных радикалов в молекуле кетона сильнее по сравнению с одним в молекуле альдегида.



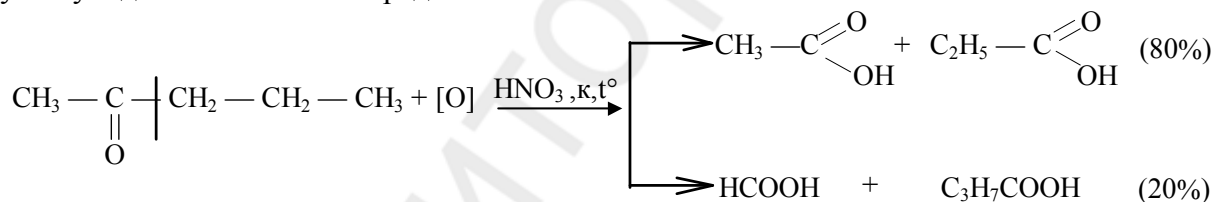
При наличии объемных заместителей у кетонов создаются пространственные затруднения для атаки нуклеофила, и снижается скорость реакций. Например, 2,2,4,4-тетраметилпентанон-3, имеющий объемные изопропильные радикалы, не вступает во многие реакции присоединения.



ОКИСЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Альдегиды окисляются значительно легче, чем кетоны. Вследствие электрофильности атома углерода связь С–Н в альдегидной группе поляризуется и легко окисляется даже слабыми окислителями, при этом образуются одноосновные органические кислоты с тем же числом атомов углерода (табл.).

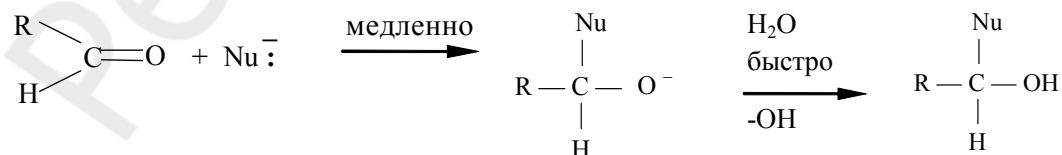
Кетоны, в отличие от альдегидов, окисляются сильными окислителями (HNO₃, K₂Cr₂O₇ в H₂SO₄ и др.). Реакция окисления сопровождается разрывом углеродной цепи по обеим сторонам от карбонильной группы с образованием смеси из четырех кислот. Согласно **правилу Попова**, углеродная цепь разрывается преимущественно так, что карбонильная группа уходит с наименьшим радикалом.



МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Полярная связь С=О в альдегидах и кетонах склонна к гетеролитическому разрыву, и реакции протекают по механизму нуклеофильного присоединения.

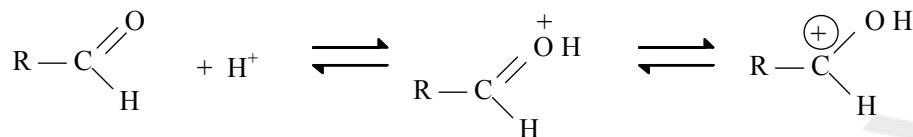
Скорость определяющей стадией реакции является присоединение нуклеофила (Nu) и образование плоскостного (sp²-гибридизация) промежуточного соединения, которое затем переходит в тетраэдрический окси-анион. Реакция быстро заканчивается присоединением протона, обычно из растворителя. Большинство реакций нуклеофильного присоединения обратимы.



Скорость протекания реакций A_N зависит от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы и пространственной доступности электрофильного центра. Повысить реакционную способность карбонильных соединений в A_N реак-

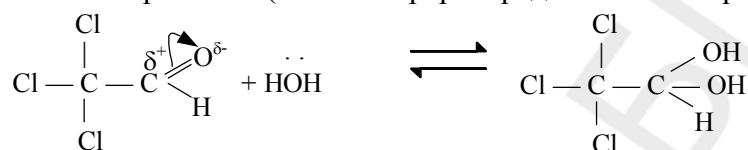
циях можно двумя путями, направленными на повышение эффективного заряда на атоме углерода карбонильной группы:

1. Введением в радикал соединения сильных электроноакцепторов.
2. Использованием кислотного катализа:



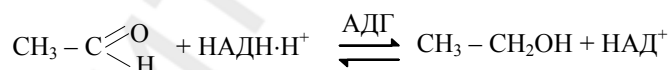
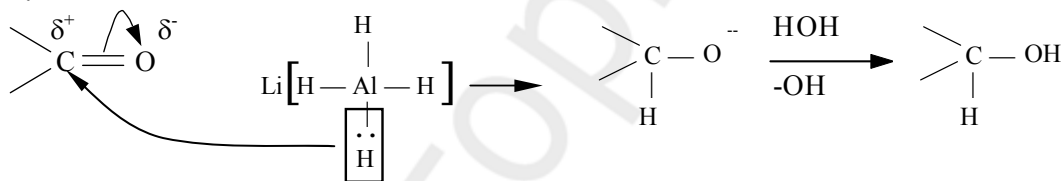
В результате взаимодействия протона с основным центром образуется карбокатион.

Присоединение воды. Низшие альдегиды и кетоны растворимы в воде, образуя с ней нестойкие гем-диолы. Лишь при наличии ЭА групп у α -углеродного атома радикала реакция становится практически необратимой (за счет перераспределения электронной плотности):



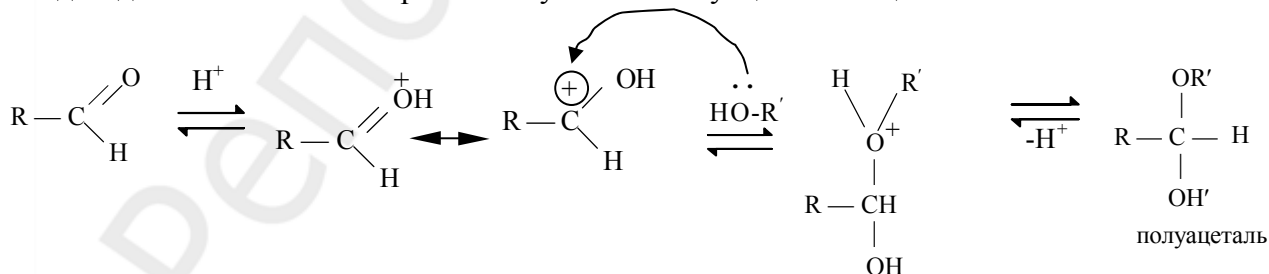
Хлоральгидрат — устойчивое соединение, обладающее снотворным и противосудорожным действием.

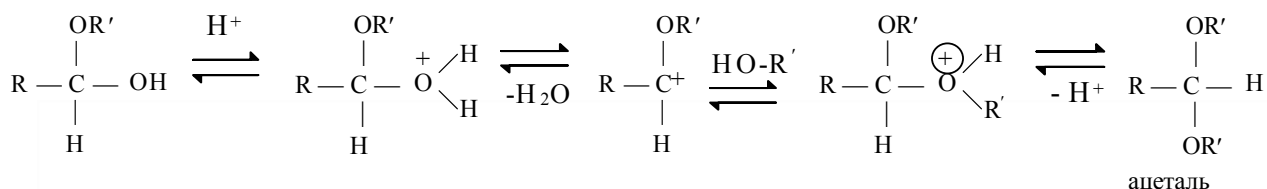
Восстановление альдегидов и кетонов. Реакция осуществляется по типичному A_N механизму. В роли Nu выступает H^- (гидрид ион). *In vitro* донором H^- служат водные растворы гидридов металлов ($\text{Li}[\text{AlH}_4]$, $\text{Li}[\text{BH}_4]$); *in vivo* — восстановленный кофермент НАДН· H^+ .



При восстановлении альдегидов образуются первичные спирты, а кетонов — вторичные спирты.

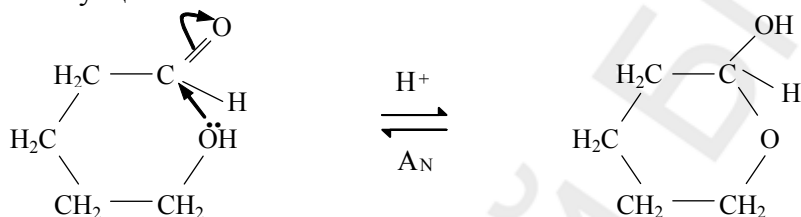
Реакция ацетализации (присоединение спиртов). Спирты — слабые нуклеофилы, поэтому реакция нуждается в присутствии кислотных катализаторов. При взаимодействии альдегидов и кетонов со спиртами получают полуацетали и ацетали.





Рассмотрение механизма показывает, что все стадии процесса обратимы относительно H^+ : ацетали гидролизуются до полуацеталей, а затем до альдегидов.

Внутримолекулярная реакция ацетализации идет в том случае, если в молекуле имеется одновременно альдегидная группа и спиртовой гидроксил, находящийся у 4-го или 5-го атомов углерода. Это обусловлено тем, что пяти- и шестиуглеродные цепи могут реализовать клешневидную конформацию, что пространственно сближает карбонильную группу со спиртовым гидроксилом и в присутствии кислотного катализатора приведет к образованию циклического полуацетала.

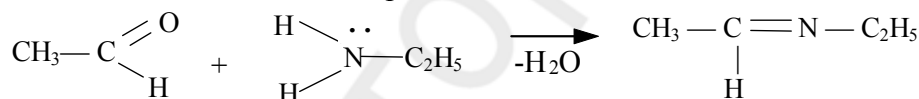


5-гидроксипентаналь

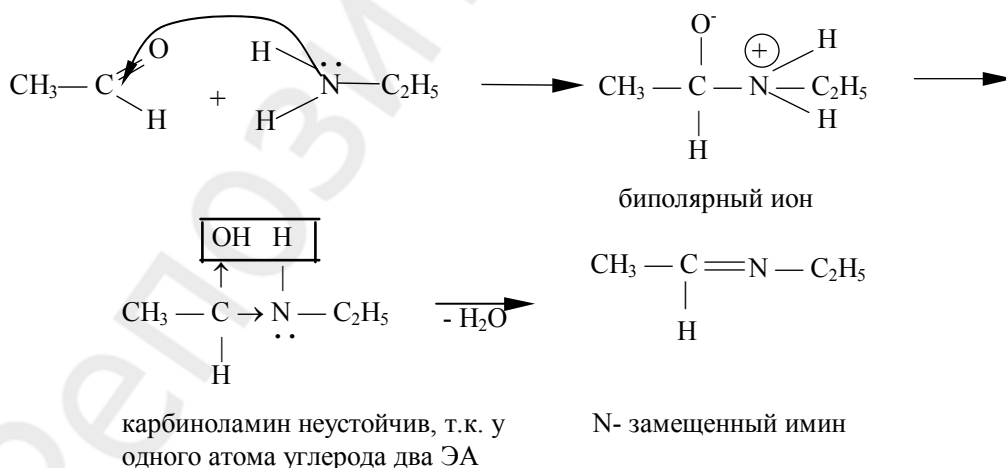
циклический полуацеталь

Реакция внутримолекулярной ацетализации лежит в основе образования циклических таутомерных форм моносахаридов. Моносахариды являются циклическими полуацеталами, полисахариды — ацеталами.

Присоединение аминов и их производных (реакция присоединения-отщепления). Амины являются сильными нуклеофилами, поэтому реакция характерна как для альдегидов, так и для кетонов, и идет без катализатора.



Механизм реакции:

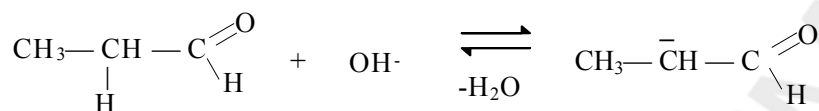


N-замещенные производные первичных аминов называют имидами или **основаниями Шиффа**. Имины легко гидролизуются водными растворами минеральных кислот с образованием исходных продуктов.

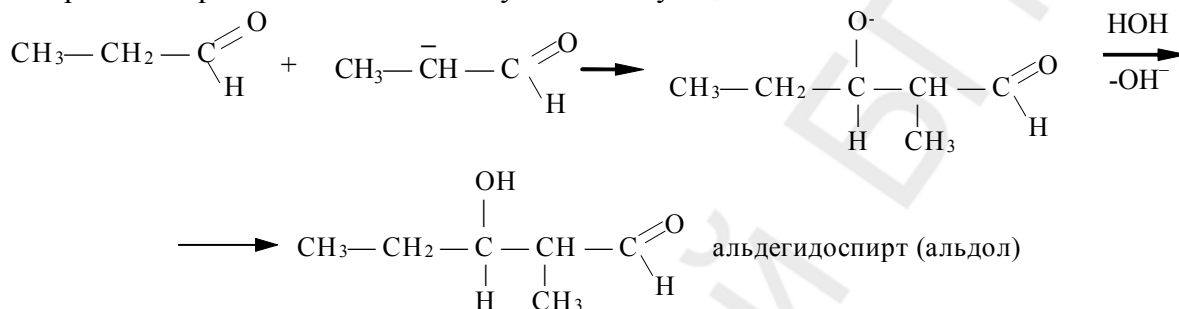
По данному механизму осуществляется взаимодействие карбонилсодержащих соединений (стероидных гормонов) с аминогруппами белков рецепторов; образуется связь вита-

мина А (ретиная) с белковой частью родопсина (светочувствительного пигмента палочек сетчатки глаза).

Реакция альдольной конденсации заключается во взаимодействии альдегидов друг с другом. В реакцию вступают альдегиды, содержащие СН-кислотный центр у α -углеродного атома. Реакции осуществляются *in vitro* в присутствии «крепкого» водного раствора щелочи, *in vivo* — ферментативно. В присутствии щелочи одна молекула альдегида превращается в карбоанион, который является нуклеофилом и взаимодействует с другой молекулой альдегида:



а далее реакция протекает по типичному механизму A_N :

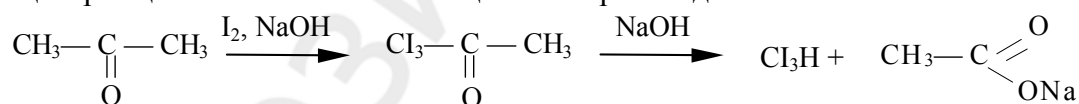


По этой реакции А. М. Бутлеровым впервые *in vitro* было получено сахаристое вещество. По данному механизму, но с участием ферментов, идет синтез в клетке *de novo* моносахаридов, сиаловых кислот, других соединений.

ГАЛОФОРМНЫЕ РЕАКЦИИ

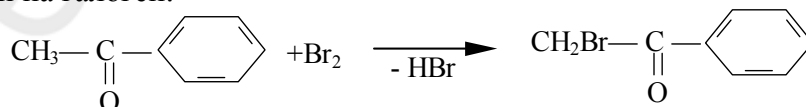
Характерны для альдегидов и кетонов, содержащих СН-кислотный центр и протекают в щелочной среде.

Йодоформная реакция заключается в замещении подвижного атома водорода у α -углеродного атома на галоген при взаимодействии со щелочным раствором йода и последующим расщеплением галогензамещенного производного:



Реакция может быть использована для качественного обнаружения ацетона в моче, появляющегося при длительном голодании, сахарном диабете и отравлениях.

Лакриматоры представляют собой галогензамещенные производные смешанных жирноароматических кетонов, у которых в СН-кислотном центре алифатического радикала водород замещен на галоген:



Галогензамещенные ацетофенона — твердые вещества, в распыленном состоянии они вызывают слезотечение, и поэтому используются в качестве слезоточивых ОБ — «лакриматоров».

Качественные реакции на альдегиды и кетоны

Имя реакции	Субстрат	Реагент	Тип реакции	Уравнение реакции	Наблюдения
Реакция Феллинга	Альдегид	Аммиачный раствор Ag_2O	Окисление	$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{H} \end{array} + \text{Ag}_2\text{O} \xrightarrow{\text{NH}_4\text{OH}, t^\circ} \text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OH} \end{array} + 2\text{Ag} \downarrow$	Зеркальце серебра, пробирка
Реакция Фелинга	Альдегид	Свежеприготовленный $\text{Cu}(\text{OH})_2$	Окисление	$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{H} \end{array} + 2\text{Cu}(\text{OH})_2 \xrightarrow{t^\circ, \text{NaOH}} \text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OH} \end{array} + 2\text{CuOH} + \text{H}_2\text{O}$ <p style="text-align: center;">$\text{Cu}_2\text{O} \downarrow \quad \text{H}_2\text{O}$</p>	Красная медь (I)
Реакция Фуксинсернистой кислоты	Альдегид	Фуксинсернистая кислота	A_N		Продукт присоединения малинового фиолетового
Реакция Иодоформа	Ацетон	$\text{I}_2 + \text{NaOH} \rightleftharpoons \text{HIO} + \text{NaI}$	Замещение у α -углеродного атома	$\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{O} \end{array} - \text{CH}_3 + 3\text{HIO} \rightarrow \text{Cl}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{O} \end{array} - \text{CH}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$ <p style="text-align: center;">трииодацетон</p> $\text{Cl}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{O} \end{array} - \text{CH}_3 + \text{NaOH} \rightarrow \text{CHI}_3 \downarrow + \text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{ONa} \end{array}$ <p style="text-align: center;">иодоформ</p>	Бледно-осадок с белым запахом
Реакция Перкина	Ацетон	$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ нитропруссид натрия			Оранжевое окрашивание подкисляется CH_3COOH переходит в красное

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Цель: сформировать знания реакционной способности карбоновых кислот и их функциональных производных, механизма реакций ацилирования, их биологической роли.

Литература

[1] С. 194–214, [2] С. 62–67.

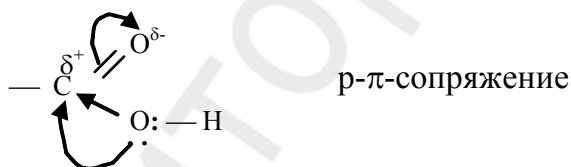
К **карбоновым кислотам** относятся органические соединения, содержащие карбоксильную группу $-\text{COOH}$. Карбоновые кислоты классифицируют по числу карбоксильных групп (основности) и характеру радикалов. По числу карбоксильных групп в молекуле различают монокарбоновые, дикарбоновые, трикарбоновые кислоты и т. д. В зависимости от строения углеводородного радикала, связанного с карбоксильной группой, кислоты подразделяются на алифатические (насыщенные и ненасыщенные), алициклические, ароматические, гетероциклические.

Некоторые представители карбоновых кислот

Классификация	Формула	Систематическое название	Тривиальное название
Монокарбоновые: насыщенные	НСООН CH ₃ COOH CH ₃ CH ₂ COOH CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	метановая этановая пропановая бутановая	муравьиная кислота уксусная кислота пропионовая кислота масляная кислота
ненасыщенные	CH ₂ =CH-COOH	пропеновая	акриловая кислота
ароматические	 -COOH	бензойная кислота	
Дикарбоновые: насыщенные	HOOC-COOH HOOC-CH ₂ -COOH HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH HOOC-(CH ₂) ₃ -COOH	этандиовая пропандиовая бутандиовая пентандиовая	щавелевая кислота малоновая кислота янтарная кислота глутаровая кислота
ненасыщенные	HOOC-CH=CH-COOH	бутендиовая (цис-изомер транс-изомер)	малеиновая кислота фумаровая кислота
ароматические	HOOC-  -COOH	терефталевая кислота	

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Карбоксильная группа состоит из двух групп — карбонильной (—CO) и гидроксильной (—OH), которые влияют друг на друга через индуктивный и мезомерный эффекты и приводят к новому качеству — карбоксильной группе.

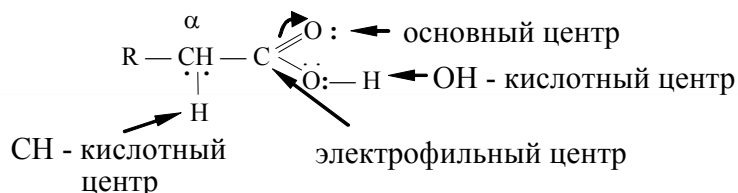


Отрицательный индуктивный эффект карбонильной группы больше -I-он, и поэтому электронная плотность σ-связи между атомами кислорода и водорода смещена к атому кислорода, что увеличивает кислотные свойства карбоновых кислот по сравнению со спиртами.

В результате взаимодействия p-орбитали атома кислорода гидроксильной группы с p-орбиталью атома углерода карбонильной группы образуется p,π-сопряженная система. Вследствие сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей в карбоксильной группе — двойная связь C=O длиннее таковой в альдегидах и кетонах, а одинарная связь C—O, наоборот, короче связи C—O в спиртах.

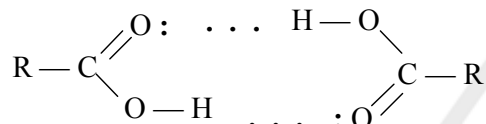
В молекулах карбоновых кислот можно выделить следующие реакционные центры:

- OH-кислотный центр, за счет которого карбоновые кислоты проявляют кислотные свойства в реакциях с основаниями;
- электрофильный центр — атом углерода карбонильной группы, при участии которого карбоновые кислоты и их функциональные производные вступают в реакции нуклеофильного замещения;
- основной центр — оксогруппа со своей неподеленной парой электронов, которая протонируется на стадии катализа в реакциях нуклеофильного замещения;
- СН-кислотный центр, возникающий у α-атома углерода за счет индуктивного эффекта карбоксильной группы.

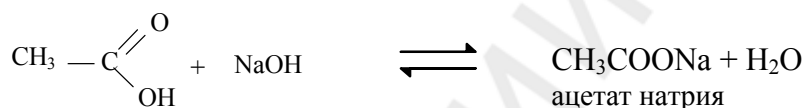


КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА, ОН- И СН-КИСЛОТНОСТЬ

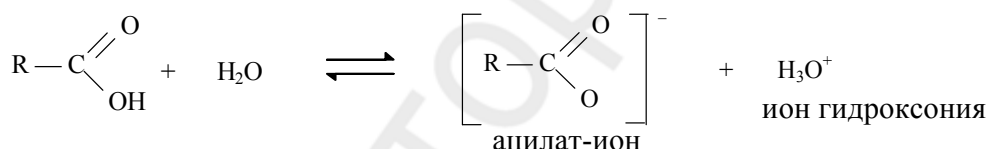
В карбоксильной группе присутствуют кислотный и основной центры, поэтому карбоновые кислоты способны образовывать межмолекулярные водородные связи и существуют в виде димеров.



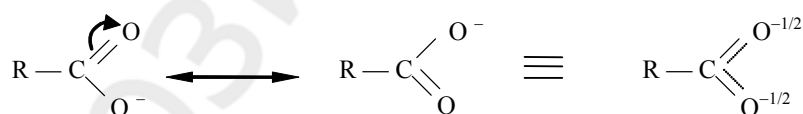
Карбоновые кислоты обладают более сильными кислотными свойствами, чем спирты и фенолы. Они взаимодействуют с металлами, оксидами и гидроксидами металлов с образованием солей. Эти реакции протекают по ОН-кислотному центру.



Более сильные кислотные свойства карбоновых кислот по сравнению с другими ОН-кислотами объясняются стабильностью образующегося в водном растворе ацилат-иона.

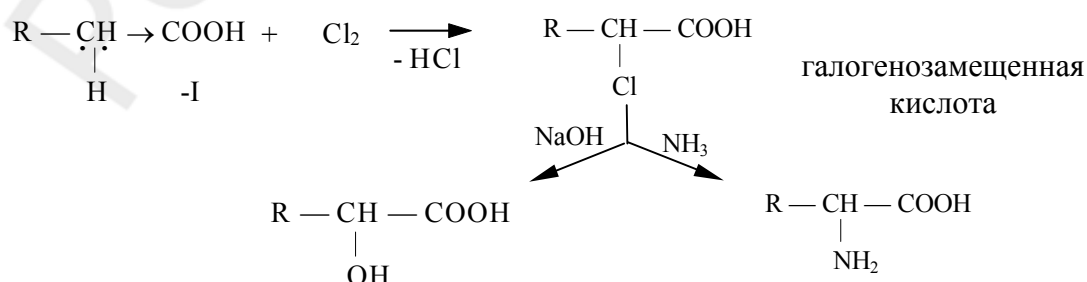


Стабилизация аниона осуществляется за счет р-π-сопряжения, в результате чего отрицательный заряд распределяется поровну между атомами кислорода (длина обеих связей С-О одинакова и составляет 0,127 нм).



Стабильность аниона зависит также от строения радикала. Электроноакцепторные заместители усиливают кислотность, а электронодонорные — снижают.

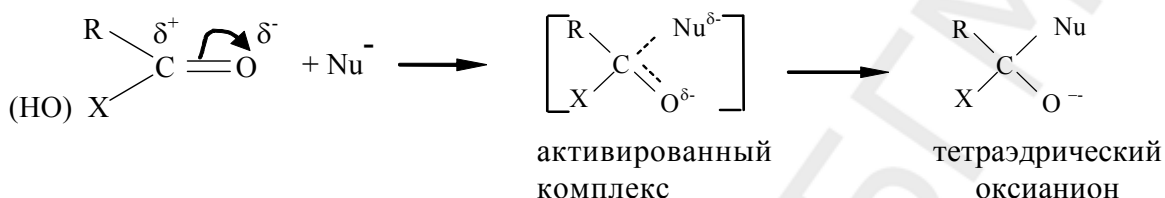
В алифатических карбоновых кислотах в результате электроноакцепторного влияния карбоксильной группы, появляется С-Н кислотный центр у α-углеродного атома. Это проявляется в реакциях галогенирования хлором или бромом в присутствии каталитических количеств красного фосфора.



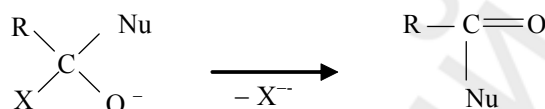
Из образующихся α -галогенозамещенных кислот с помощью реакций нуклеофильного замещения можно синтезировать гидроксикислоты и аминокислоты.

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ (S_N) У sp^2 -ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Электрофильный атом углерода в карбоксильной группе атакуется нуклеофильными реагентами, это приводит к замещению OH группы на другой нуклеофил. Реакция протекает в две стадии. Стадия 1 — нуклеофильная атака, образование активированного комплекса, а затем тетраэдрического оксианиона:



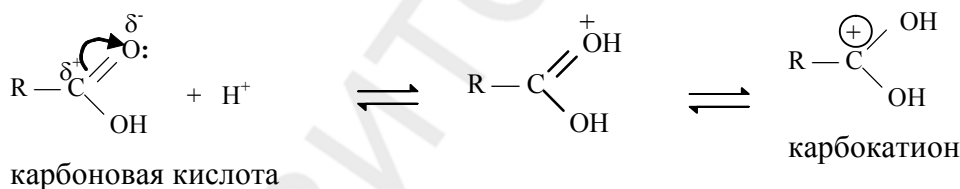
Стадия 2 — стабилизация аниона — осуществляется путем отщепления хорошо уходящей группы (X):



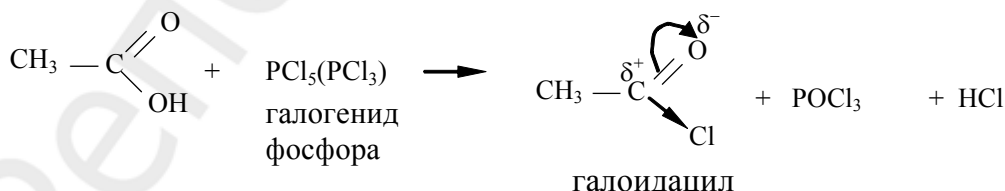
Чем стабильнее уходящая группа, тем легче она отщепляется, и тем быстрее протекает реакция.

Увеличение реакционной способности карбоновых кислот в S_N -реакциях осуществляется путем повышения электрофильности атома углерода карбоксильной группы, что достигается двумя путями:

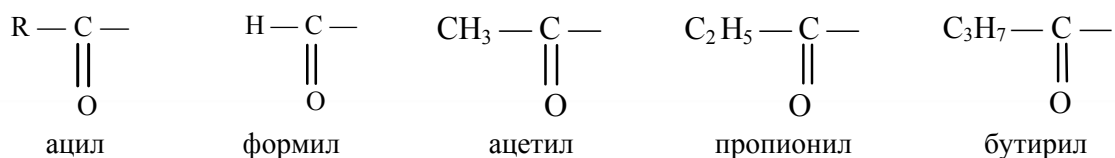
1. Использованием кислотного катализа.



2. Введением в карбоксильную группу более сильных электроноакцепторов, чем гидроксильная группа, например галогена.

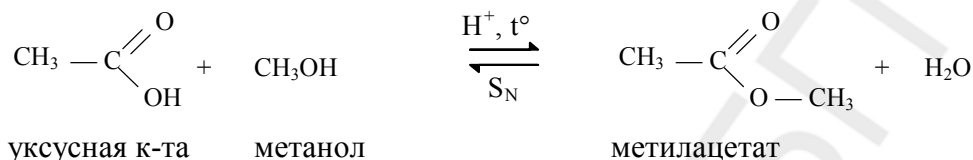


Реакции замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы по своему результату могут рассматриваться как реакции ацилирования, поскольку они сопровождаются введением в молекулу нуклеофильного реагента ацильной группы R-CO-. Ацильные остатки различных кислот имеют свои названия.

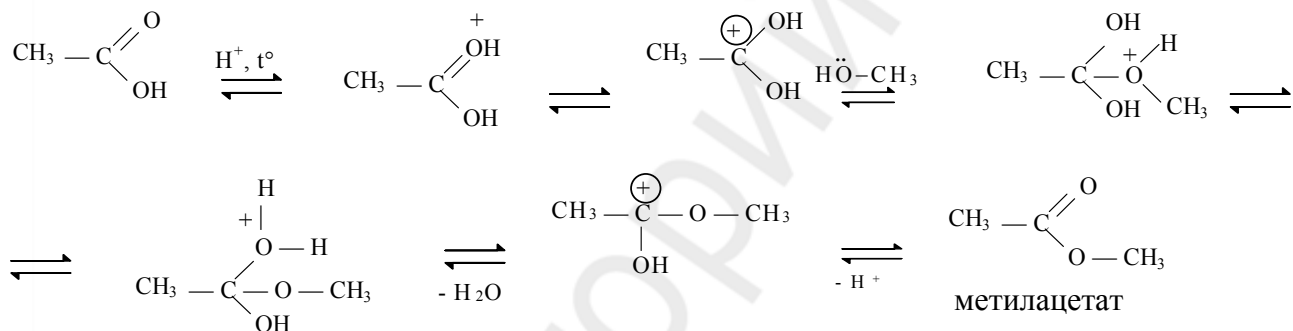


ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

При взаимодействии карбоновых кислот со спиртами в присутствии кислотных катализаторов образуются сложные эфиры, а сама реакция называется реакцией **этерификации**.

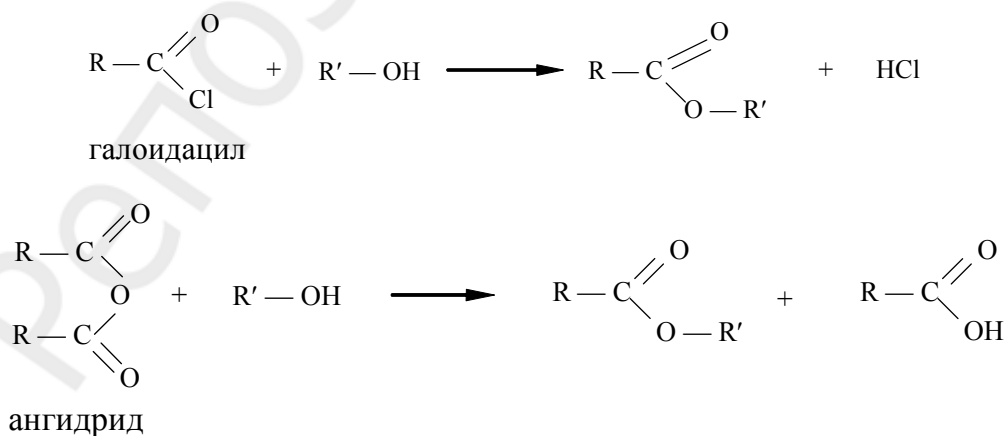


Реакция протекает в присутствии минеральных кислот, так как спирт является слабым нуклеофилом. Механизм реакции:



Все стадии реакции этерификации обратимы; обратная реакция представляет собой катализируемый кислотой гидролиз сложных эфиров.

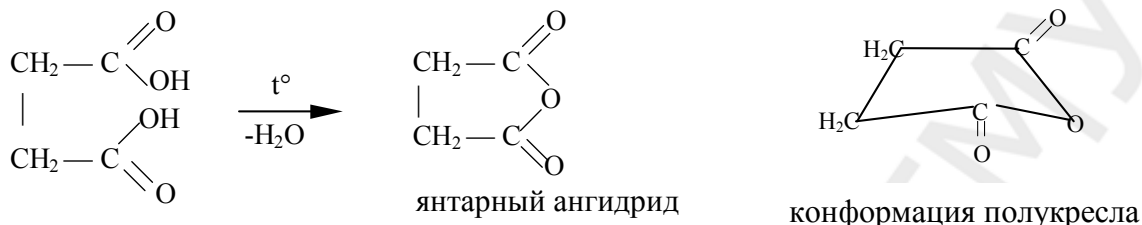
Выход сложного эфира по данной реакции составляет 30–40 %. Для практического получения сложных эфиров используются реакции ацилирования спиртов галогенангидридами и ангидридами кислот (выход сложного эфира от 60 до 80 %):



Сложные эфиры RCOOR' наиболее распространенные в природе производные карбоновых кислот. Многие лекарственные средства содержат в своем составе сложноэфирные группы.

ОБРАЗОВАНИЕ АНГИДРИДОВ

Ангидриды некоторых дикарбоновых кислот легко образуются при нагревании, так при нагревании янтарной и глутаровой кислот реакция идет по пути образования циклических ангидридов. Это обусловлено тем, что образуются пяти- и шестичленные гетероциклы, имеющие устойчивые конформации «полукресла» или «кресла».

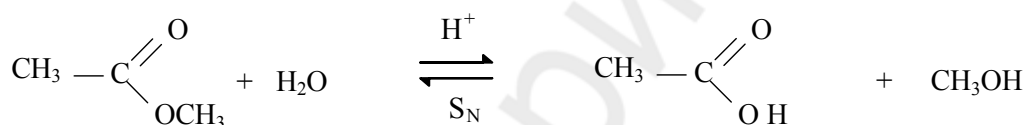


Устойчивость циклов возрастает за счет наличия участка p-π сопряжения.

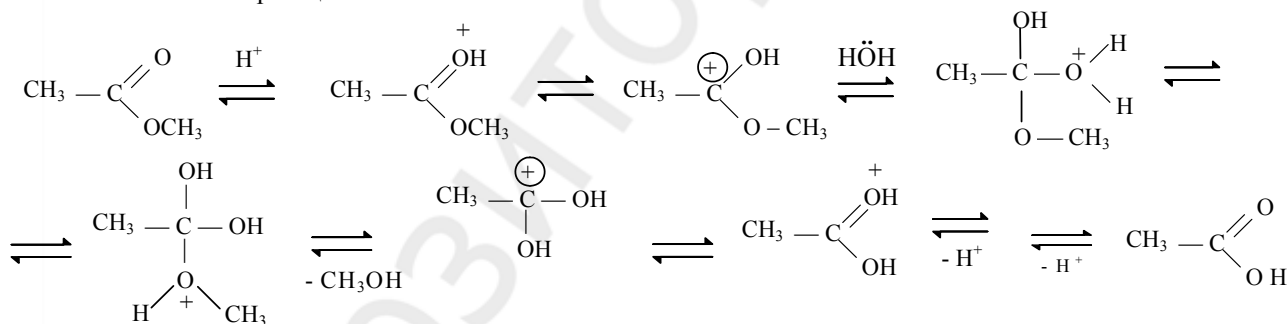
ГИДРОЛИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Гидролиз сложных эфиров — одна из наиболее важных реакций этой группы веществ.

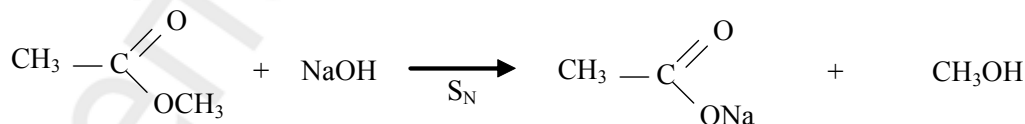
Сложные эфиры могут подвергаться гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде. При гидролизе в кислой среде образуется исходная кислота и спирт:



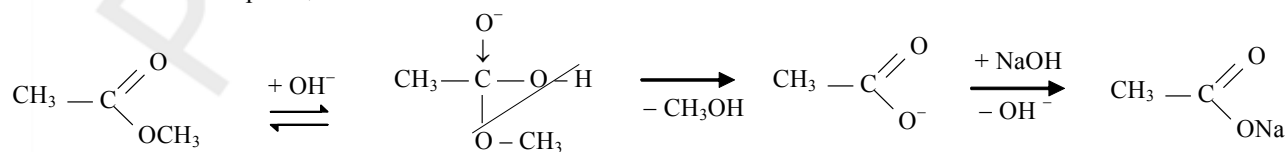
Механизм реакции:



При гидролизе в щелочной среде образуется соль исходной кислоты и спирт. Щелочной гидролиз необратим.



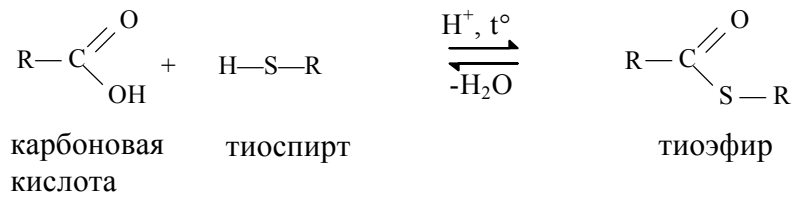
Механизм реакции:



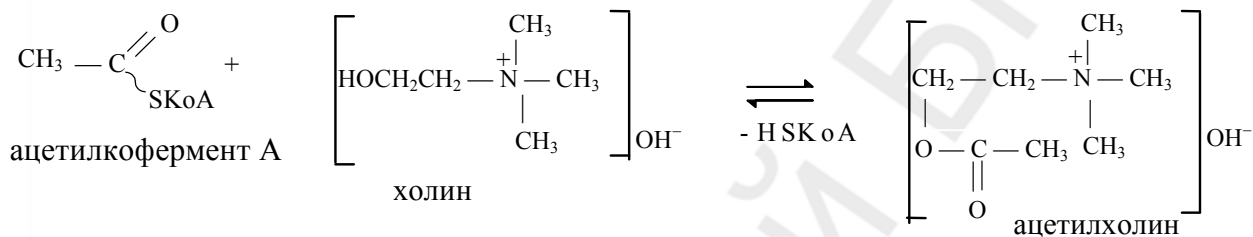
Гидролиз сложных эфиров происходит *in vivo* под действием ферментов эстераз.

СЛОЖНЫЕ ТИОЭФИРЫ

В жизнедеятельности организма важную роль играют тиоэфиры:

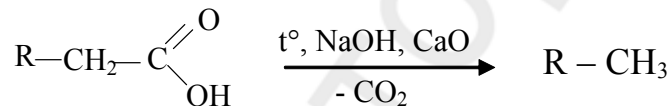


Таким представителем сложных тиоэфиров в организме является ацетилкофермент А. Ацетилкофермент А *in vivo* служит переносчиком ацетильной группы на нуклеофильные субстраты, например, при синтезе ацетилхолина (гидроксид N-2-ацетокси-этил-N,N,N-триметиламмония).

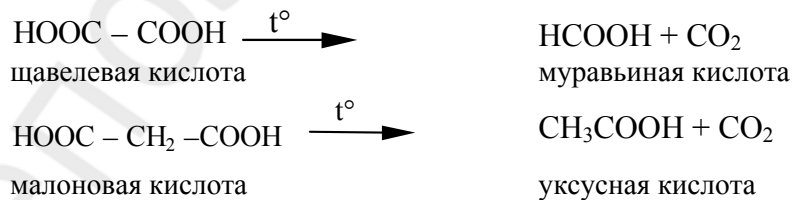


ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ

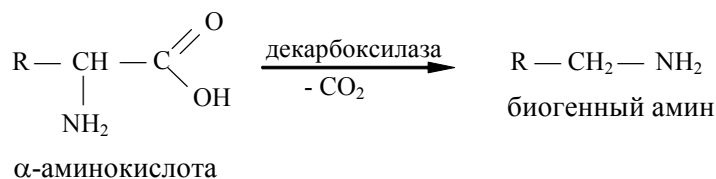
Важным химическим свойством карбоновых кислот является способность к **декарбоксилированию**, т. е. отщеплению CO_2 . У одноосновных карбоновых кислот этот процесс протекает тупо:



У двухосновных карбоновых кислот, в зависимости от их строения, может происходить или декарбоксилирование, или дегидратация (отщепление воды). Так, щавелевая и малоновая кислота легко декарбоксилируются, т. к. функциональные группы расположены близко друг от друга, и одна из них теряет CO_2 .



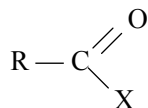
Реакции декарбоксилирования в клетках организма животных и человека протекают под действием ферментов декарбоксилаз.



Продуктами реакций декарбоксилирования α -аминокислот являются **биогенные амины**.

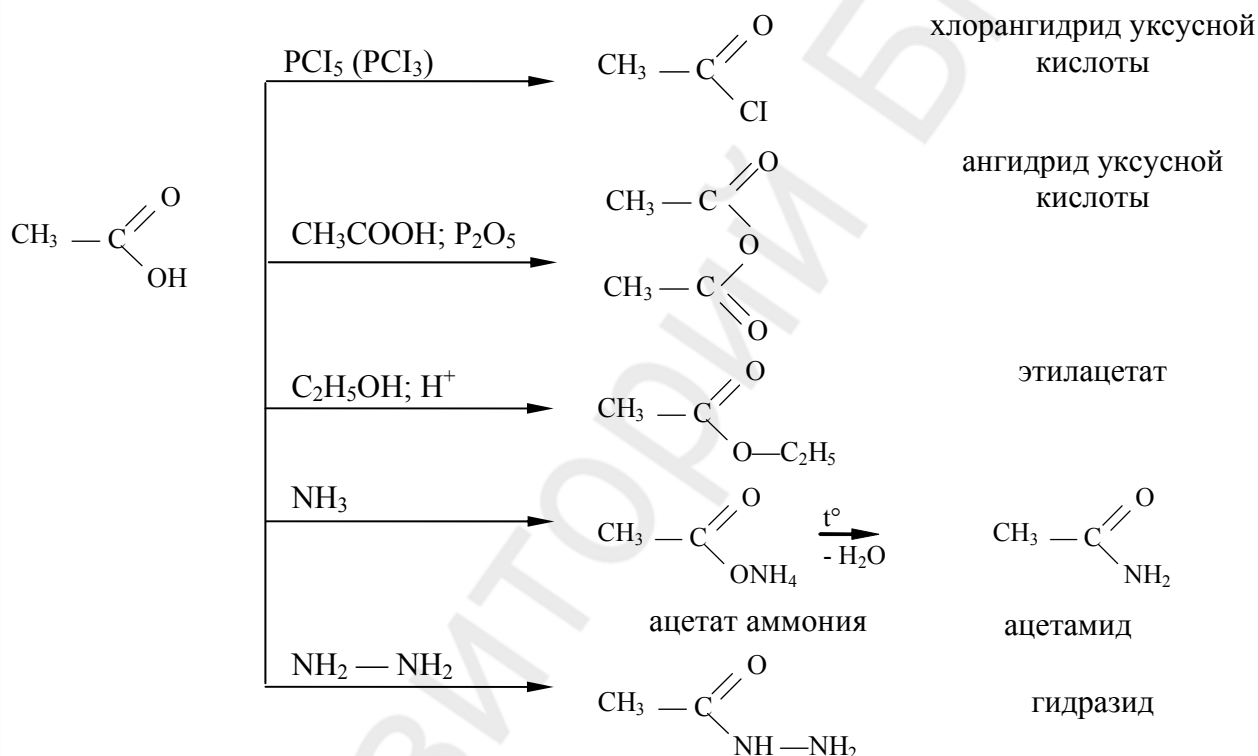
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Общая формула функциональных производных карбоновых кислот:



Функциональные производные карбоновых кислот — сложные эфиры, ангидриды, амиды, галогенангидриды и др.

Схема получения функциональных производных уксусной кислоты:



АЦИЛИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Легкость вступления в реакции нуклеофильного замещения зависит от двух факторов:

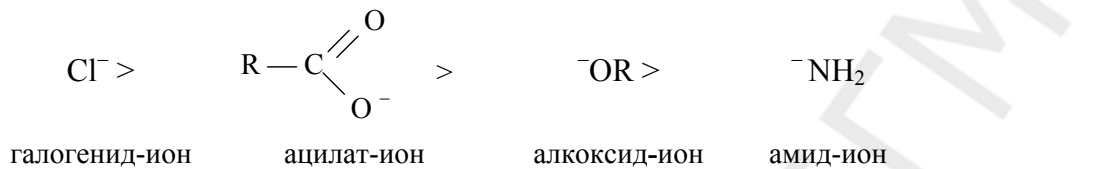
1) величины эффективного положительного заряда (δ^+) на карбоксильном атоме углероде;

2) стабильности уходящего аниона.

По ацилирующей способности карбоновые кислоты и их функциональные производные можно расположить в ряд:

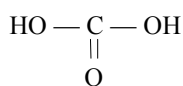


(снижение реакционной способности в S_N-реакциях)



(уменьшение стабильности уходящего аниона)

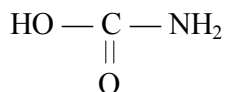
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ



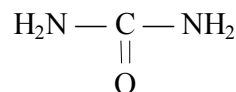
Угольную кислоту можно рассматривать одновременно как гидроксикислоту (гидроксиметановая) и как двухосновную карбоновую кислоту.

Угольная кислота и ее производные — гидрокарбонаты выполняют важные функции в организме. Так, буферная система, образованная гидрокарбонатом (HCO₃⁻) и угольной кислотой, играет центральную роль в регуляции рН крови, обмена и транспорта кислорода и углекислого газа в крови, легких и тканях.

Угольная кислота как двухосновная может образовывать неполные и полные амиды:

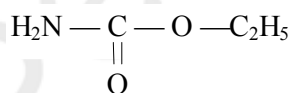


карбаминовая кислота
(неполный амид угольной кислоты)

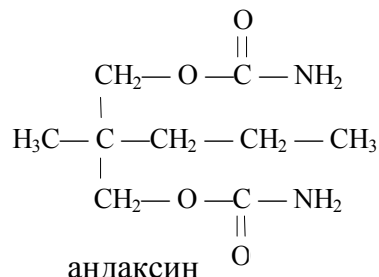


карбамид, мочевина
(полный амид угольной кислоты)

Эфиры карбаминовой кислоты называют уретанами, а более сложные — карбатами. Так этилуретан — этиловый эфир карбаминовой кислоты применяется в качестве успокаивающего и снотворного средства. Дикарбамат 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3 (андаксин, мепробамат) обладает успокаивающим, снотворным, снимающим чувство утнетения и напряжения действием:



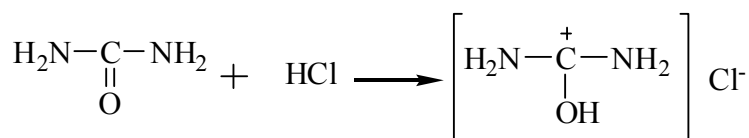
этилуретан



андаксин

Мочевина является конечным продуктом азотистого обмена у млекопитающих, образуется в печени из конечных продуктов распада белков (CO₂ и NH₃) и выводится из организ-

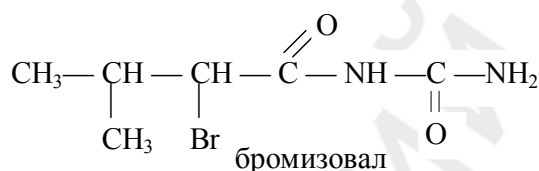
ма почками (у взрослого человека с мочой выделяется около 20–30 г мочевины в сутки). Мочевина обладает основными свойствами и образует соли с одним эквивалентом кислоты (протонирование происходит по атому кислорода).



В кипящей воде мочевина гидролизуется с образованием аммиака и диоксида углерода; кислоты и основания катализируют эту реакцию. Ферментативно мочевина гидролизуется под действием уреазы.



Важными производными карбоновых кислот, у которых гидроксил в карбоксильной группе замещен на остаток мочевины, являются **уреиды** кислот. Уреид α -бромизовалерьяновой кислоты (бромизовал) нашел применение в медицинской практике в качестве успокаивающего и снотворного средства.



ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

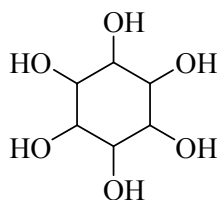
Цель: сформировать знания реакционной способности гидрокси- и оксокислот с учетом взаимного влияния функциональных групп, умения прогнозировать химические свойства гетерофункциональных соединений.

Литература

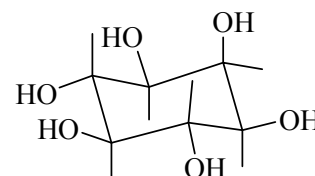
[1] С. 233–271, [2] С. 68–73.

Полифункциональными называют соединения, в молекулах которых имеется несколько одинаковых функциональных групп. Полифункциональными соединениями являются многоатомные спирты, фенолы, дикарбоновые кислоты, полиамины и др.

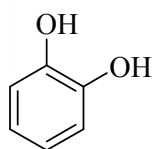
Представители **многоатомных спиртов:** этиленгликоль (этандиол-1,2) и глицерол (пропантриол-1,2,3). **Этиленгликоль** токсичен для человека, в технике используется для изготовления антифризов. **Глицерол** входит в состав большинства липидов. Многоатомный циклический спирт **миоинозит** также встречается в структуре липидов. Он является одним из стереоизомеров инозитов.



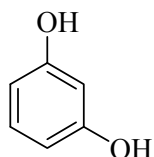
инозиты



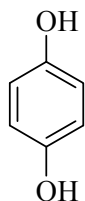
МИОИНОЗИТ



пирокатехин
катехол



резорцин

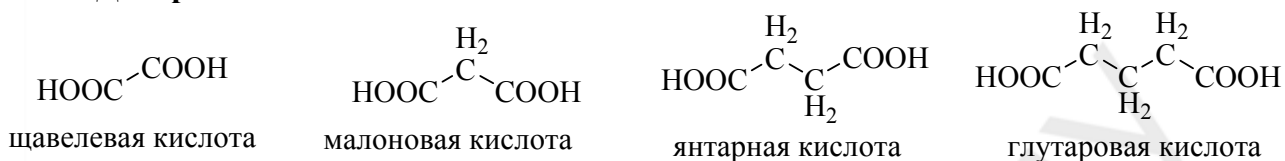


76
гидрохинон

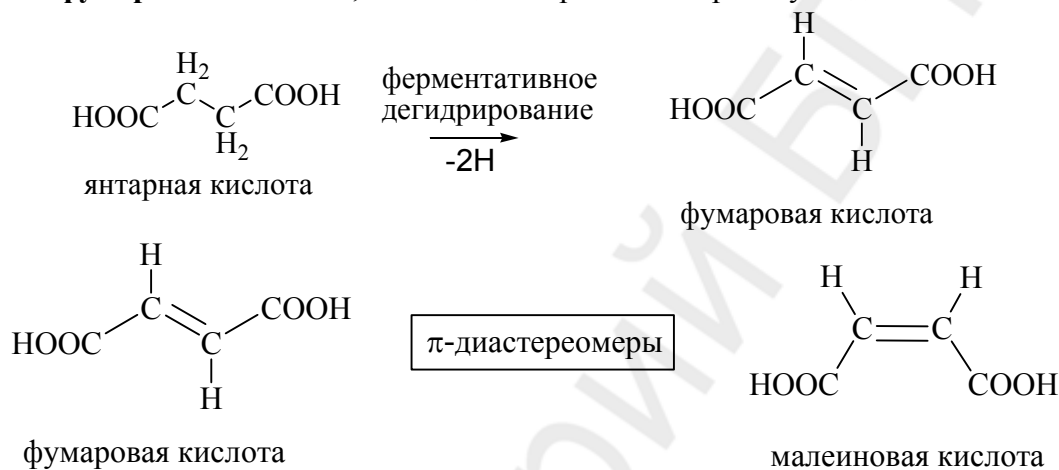
К двухатомным фенолам относятся **пирокатехин, резорцин, гидрохинон**. Пирокатехин является фрагментом биологически активных веществ, называемых **ка-**

техоламинами. Резорцин применяется как антисептическое средство. Гидрохинон входит в состав ферментативных систем, участвующих в переносе электронов от окисляемого субстрата к кислороду.

Дикарбоновые кислоты.



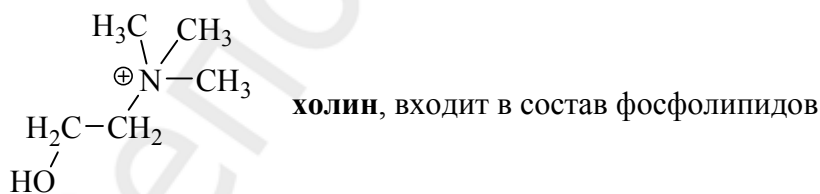
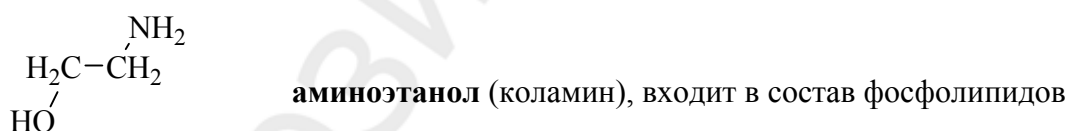
Соли щавелевой кислоты называются **оксалатами**. Некоторые трудно растворимые соли щавелевой кислоты могут образовывать камни в мочевыводящих путях. **Янтарная кислота** (соли — **сукцинаты**) в клетке подвергается ферментативному дегидрированию с образованием **фумаровой кислоты**, являющейся транс-изомером бутендиовой кислоты.



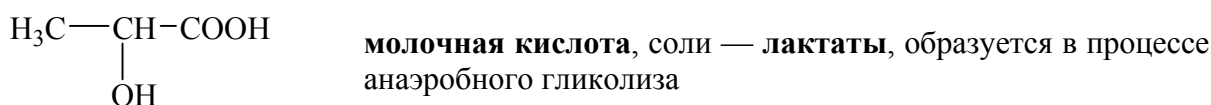
Гетерофункциональные соединения содержат в молекуле две и более различных функциональных групп. Эти соединения являются биологически важными соединениями, участниками многих процессов, происходящих в живых организмах, а также лекарственными препаратами.

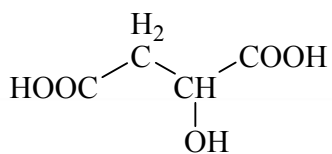
К гетерофункциональным соединениям относятся аминокислоты, оксикислоты, аминокислоты, оксокислоты, витамины, гормоны, коферменты и др.

Аминоспирты содержат OH и NH₂ группы.



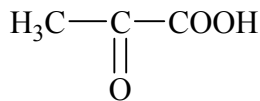
Гидроксикислоты содержат OH и COOH группы.



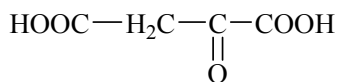


яблочная кислота, соли — **малаты**, образуется в организме путем гидратации фумаровой кислоты

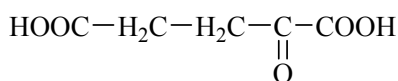
Оксокислоты (кетокислоты) содержат C=O и COOH группы.



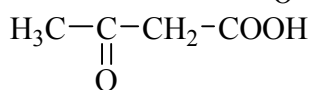
пировиноградная кислота, **ПВК**, соли — **пируваты**, образуется при окислении молочной кислоты, является промежуточным продуктом обмена углеводов



щавелевоуксусная кислота, **ЩУК**, соли — **оксалоацетаты**, кислота, участвует в процессах жизнедеятельности

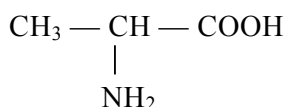


α-кетоглутаровая кислота, участвует в процессах жизнедеятельности



β-кетомасляная кислота, является одним из кетонных тел

Аминокислоты содержат NH₂ и COOH группы.

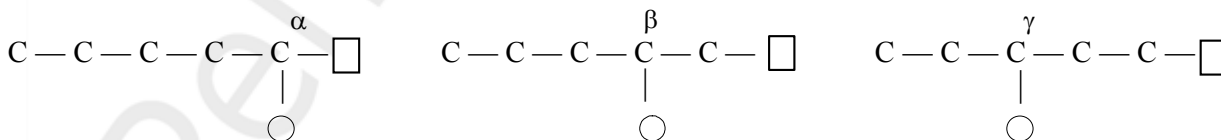


аланин, входит в состав пептидов и белков

В алифатическом ряду все приведенные функциональные группы обладают электроноакцепторным характером и, сдвигая электронную плотность на себя, способствуют повышению реакционной способности каждой из функциональных групп. Например, в оксикислотах электрофильность каждого из двух карбонильных атомов углерода возрастает под влиянием отрицательного индуктивного эффекта другой функциональной группы, что приводит к повышению реакционной способности:



Так как индуктивный эффект затухает через 3–4 связи, то важным обстоятельством является взаимное расположение функциональных групп в углеродной цепи. Функциональные группы могут находиться у одного и того же атома углерода (α-расположение) или у разных (β-, γ-, δ- и т. д. расположение).



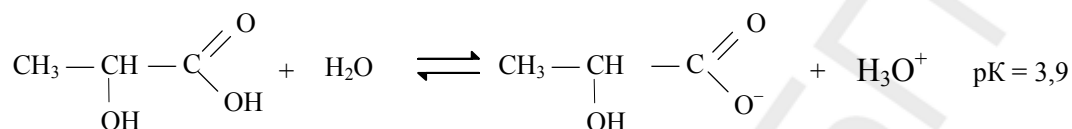
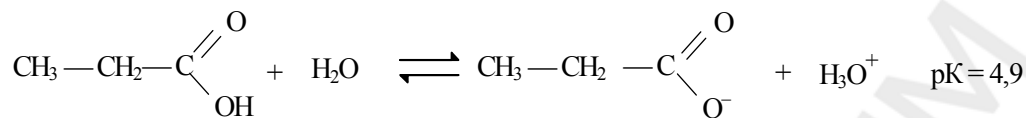
Каждая из функциональных групп сохраняет собственную реакционную способность, которая усиливается под влиянием другой. Кроме того, у гетерофункциональных соединений могут появляться специфические химические свойства.

ГИДРОКСИКИСЛОТЫ

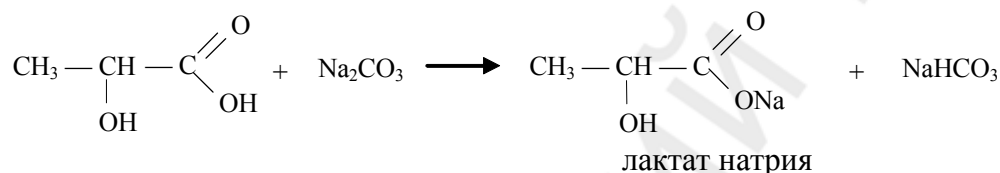
Гидроксикислоты дают все реакции характерные для карбоксильной, гидроксильной групп и реакции, характерные только для гидроксикислот.

I. Свойства по карбоксильной группе.

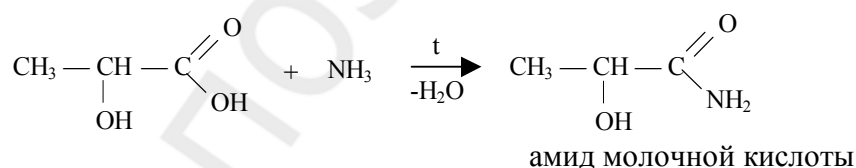
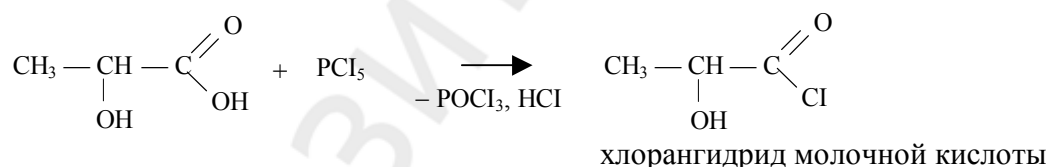
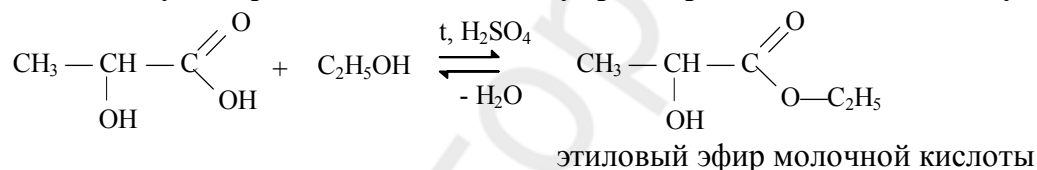
Диссоциация. Гидроксикислоты, как правило, являются более сильными кислотами, чем обычные кислоты с тем же числом атомов углерода. Это связано с электроноакцепторным влиянием группы OH, что приводит к повышению устойчивости образующегося карбоксилат-иона. Чем ближе OH-группа располагается к карбоксильной группе, тем сильнее данная кислота.



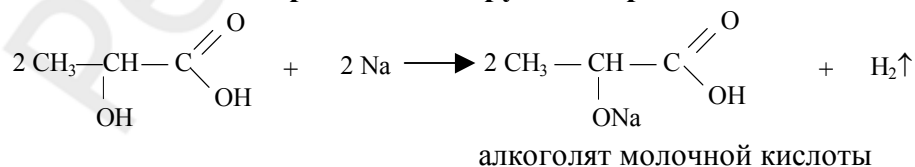
Образование солей. Гидроксикислоты образуют соли со щелочами и солями более слабых кислот.



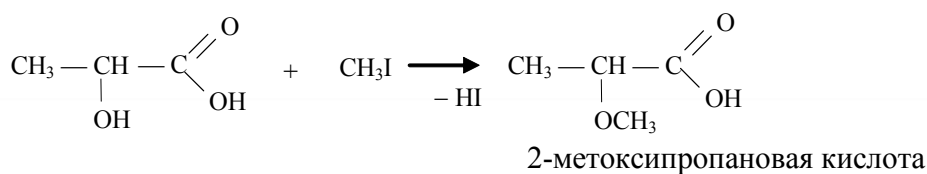
Реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода.



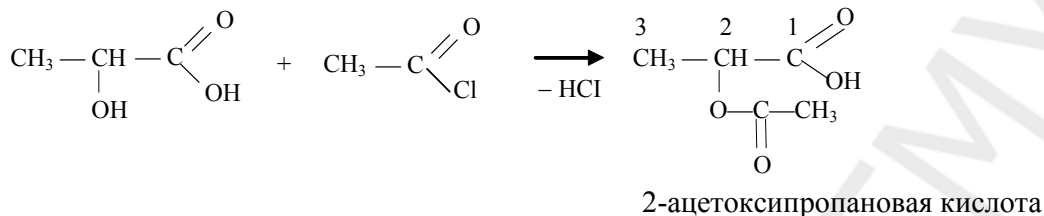
II. Свойства по гидроксильной группе. Образование солей.



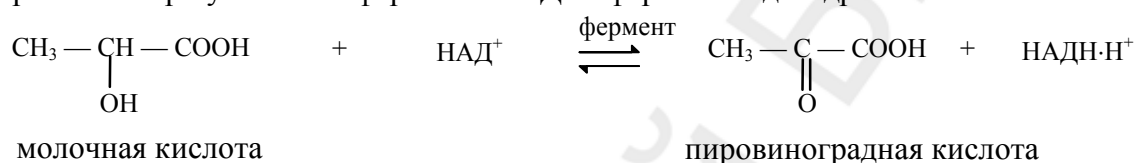
Образование простых эфиров.



Образование сложных эфиров.



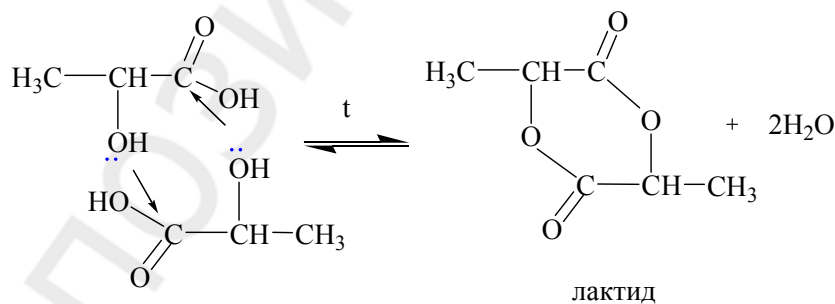
Важное биологическое значение имеют **реакции окисления** гидроксикислот, которые *in vivo* протекают при участии кофермента НАД⁺ и ферментов дегидрогеназ:



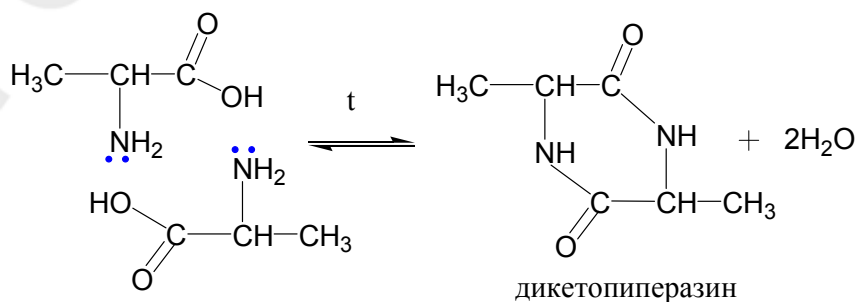
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ α-, β-, γ-ГИДРОКСИ- И АМИНОКИСЛОТ

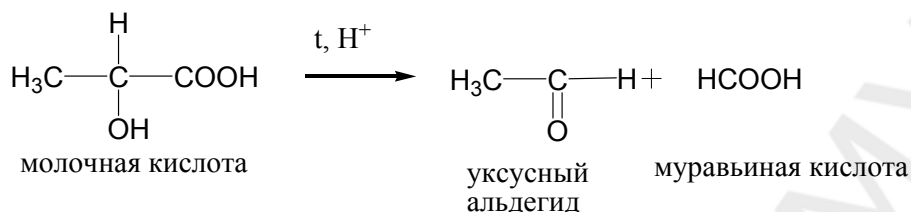
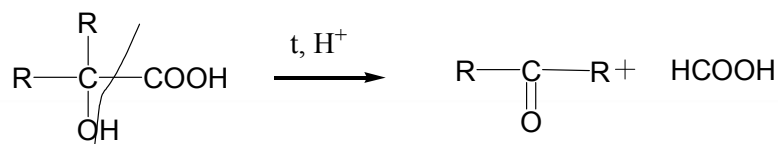
α-Гидрокси- и аминокислоты при нагревании вступают в реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения у sp²-гибридизованного атома углерода в карбоксильной группе.

При нагревании α-гидроксикислот образуется циклический сложный эфир — **лактид**, содержащий две сложноэфирные связи.

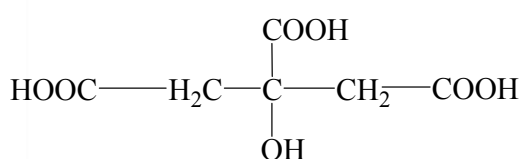


При нагревании α-аминокислот образуется циклический амид — **дикетопиперазин**, содержащий две амидные связи.





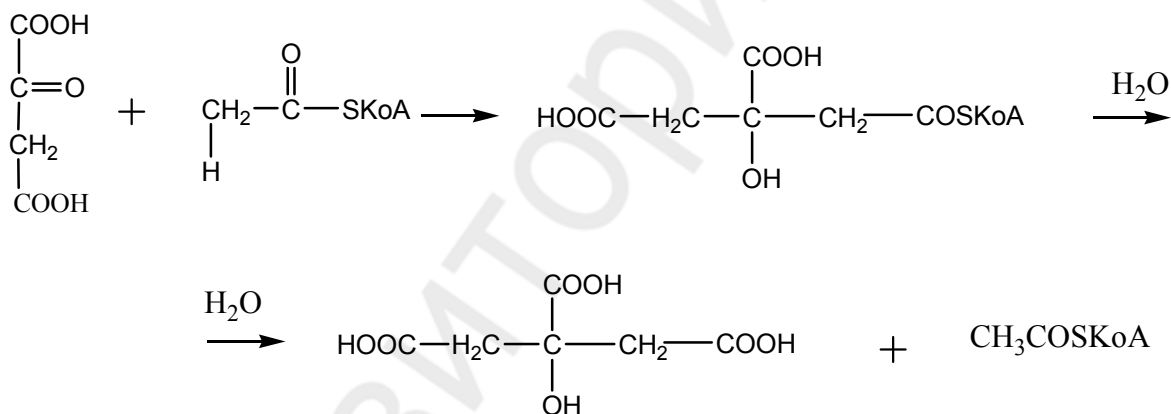
ЛИМОННАЯ КИСЛОТА



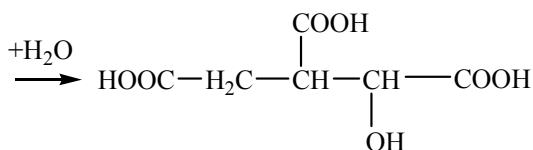
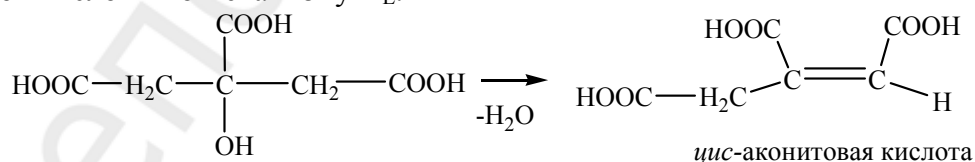
лимонная кислота

Лимонная (3-гидрокси-3-карбоксипентандиовая) кислота в больших количествах содержится в плодах citrusовых растений, а также винограде, крыжовнике. Соли лимонной кислоты называют **цитратами** и используют для консервирования и хранения донорской крови (*цитратная кровь*).

Биосинтез лимонной кислоты происходит при взаимодействии щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А (первая стадия цикла трикарбоновых кислот). Реакция протекает по механизму A_N и является реакцией альдольной конденсации.

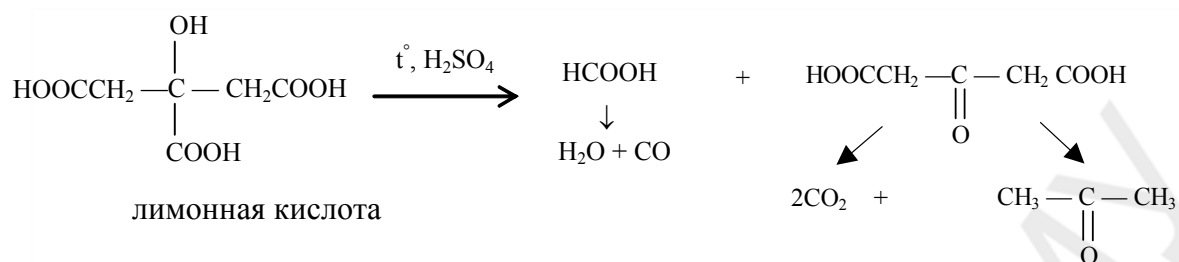


При последующей дегидратации лимонной кислоты как β -гидроксикарбоновой кислоты получается цис-аконитовая кислота, которая далее гидратируется с образованием изолимонной кислоты по механизму A_E .



изолимонная кислота

Разложение лимонной кислоты при нагревании в присутствии серной кислоты происходит по типу разложения α -гидроксикарбоновых кислот.



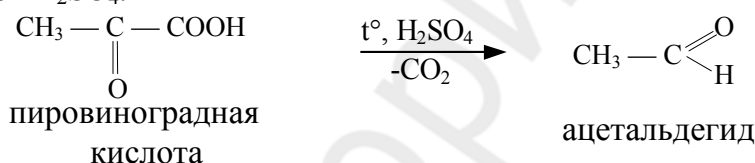
ОКСОКИСЛОТЫ

Оксокислотами называют гетерофункциональные соединения, содержащие в молекуле одновременно карбоксильную и кетонную (или альдегидную) группы. В соответствии с этим различают кетонкислоты и альдегидкислоты.

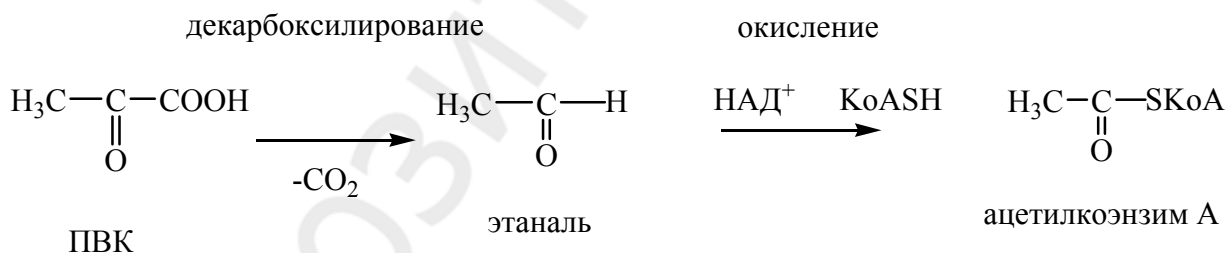
Простейшим представителем альдегидкислот является глиоксиловая кислота $\text{HOOC}-\text{CHO}$. Она содержится в незрелых фруктах, но по мере созревания ее количество уменьшается. Глиоксиловая кислота обычно существует в виде гидрата $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{OH})_2$.

Как гетерофункциональные соединения кетонкислоты проявляют свойства карбоновых кислот (реакции S_N и кетонов (реакции A_N), а также особые свойства.

Особые свойства. Пировиноградная кислота легко декарбоксилируется при нагревании с разбавленной H_2SO_4 .

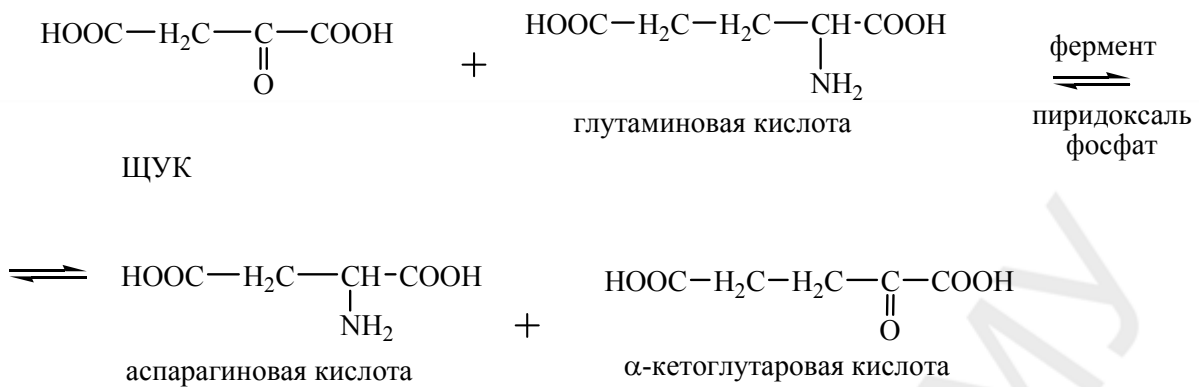


In vivo эта реакция протекает в присутствии фермента декарбоксилазы и соответствующего кофермента. Образующийся ацетальдегид далее окисляется в ацетилкоэнзим А.



Пировиноградная кислота является одним из промежуточных продуктов молочнокислого и спиртового брожения углеводов.

Реакции переаминирования (трансаминирования) заключаются в обмене функциональными группами между кетокислотой и аминокислотой, при этом сохраняется углеродный скелет. При переаминировании α -кетонкислот образуются соответствующие α -аминокислоты.



КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА

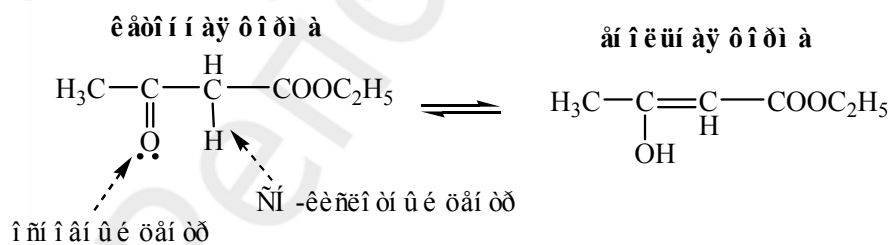
Кетоновые или *ацетоновые тела* образуются *in vivo* в процессе метаболизма высших жирных кислот. Процесс образования кетоновых тел активируется при сахарном диабете и голодании.



ТАУТОМЕРИЯ

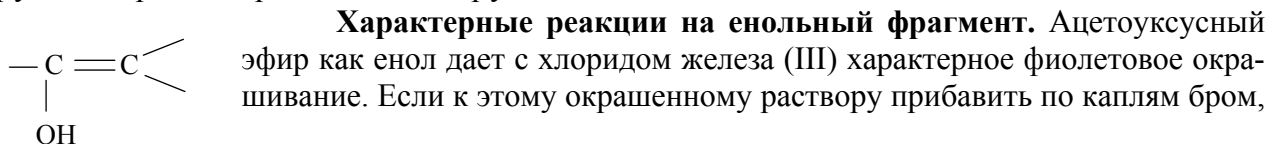
Таутомерия — вид динамической изомерии, при которой изомеры могут переходить друг в друга, находясь одновременно в растворе в состоянии подвижного термодинамического равновесия. Такие соединения могут прореагировать полностью как в одной, так и в другой форме. Таутомерия расширяет реакционную способность природных соединений. В таутомерных формах в растворе существуют моносахариды, пептиды, пуриновые и пиримидиновые основания, другие соединения.

Большое теоретическое значение в связи с вопросами таутомерии и двойственной реакционной способности имеет ацетоуксусный эфир (этиловый эфир ацетоуксусной кислоты). В соответствии со строением у ацетоуксусного эфира (вещества, имеющего кетонную группу), протекают реакции нуклеофильного присоединения (A_N). Однако при взаимодействии с натрием, гидроксидом натрия или при ацилировании в определенных условиях образуются производные β -гидроксикротоновой кислоты, т. е. соединения с енольной группой.



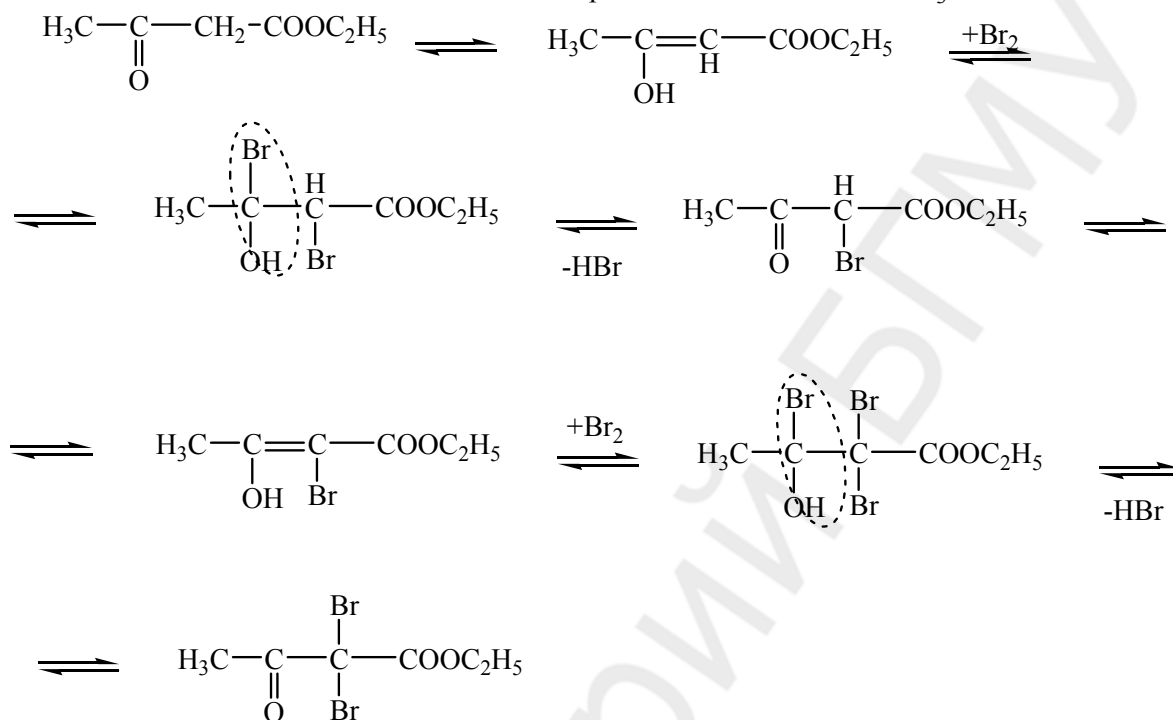
Специальные исследования показали, что ацетоуксусный эфир находится в растворе в виде двух форм: *кето* и *енольной*, находящихся в

термодинамическом равновесии. Атом водорода метиленовой группы, находящейся между двумя карбонильными группами, обладает подвижностью, поэтому протон С–Н кислотного центра может присоединиться к основному центру кислорода карбонильной группы.



то енольный таутомер, присоединяя бром по двойной связи, переходит в бромпроизводное, и окраска исчезает. Однако через некоторое время окраска вновь появляется, так как нарушенное равновесие восстанавливается, и кетонный таутомер частично переходит в енольную форму. Опыт можно повторить несколько раз, пока все взятое количество ацетоуксусного эфира не прореагирует с бромом.

дает окрашенный комплекс с FeCl₃

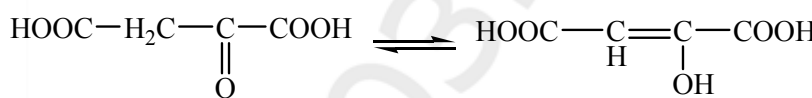


Кето-енольной таутомерией обладают такие биологически важные соединения как пировиноградная кислота и щавелевоуксусная кислота.



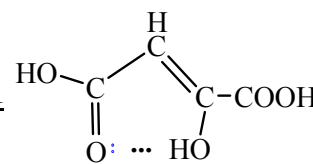
кетонная форма ПВК

енольная форма

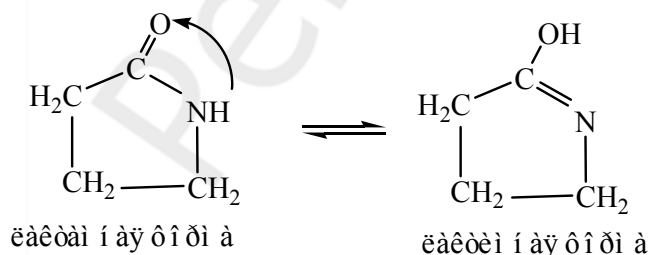


кетонная форма ЩУК

енольная форма



водородная связь, стабилизирующая енольную форму



Существуют и другие виды таутомерии. Например, лактим-лактаминная таутомерия. Лактим-лактаминная таутомерия имеет важное значение для образования водородных связей пуриновыми и пиримидиновыми основаниями в нуклеиновых кислотах.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОЛЬНОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДОВ

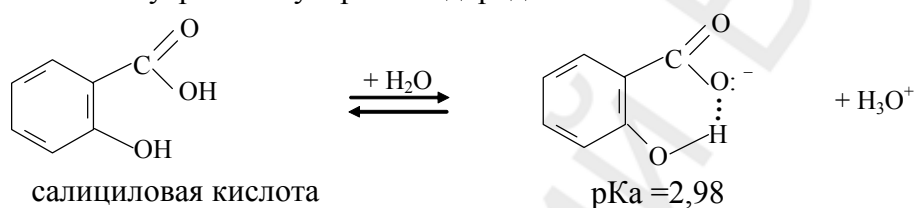
Цель: сформировать знания строения и реакционной способности ряда физиологически активных соединений производных бензольного и гетероциклического рядов и представления об их биологическом значении и использовании в медицинской практике.

Литература

[1] С. 271–278, 298, 301–302, 306–307, 440–441; [2] С. 74–81.

САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Салициловая (*o*-гидроксibenзойная) кислота относится к фенолокислотам. Как соединение с орто-положением функциональных групп она легко декарбоксилируется при нагревании с образованием фенола. Салициловая кислота растворима в воде, является более сильной кислотой, чем бензойная ($pK_a = 4,17$). Повышенная устойчивость салицилат-иона объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи.

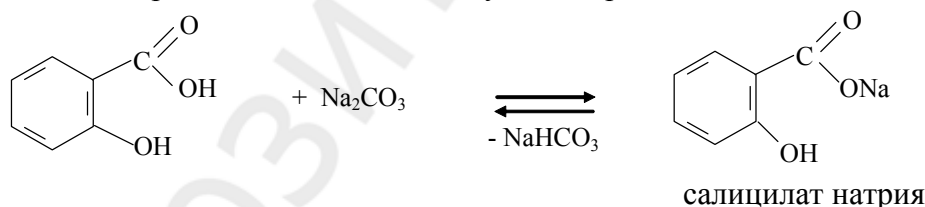


Салициловая кислота дает интенсивное окрашивание с хлоридом железа (III), что обусловлено наличием свободной фенольной гидроксильной группы.

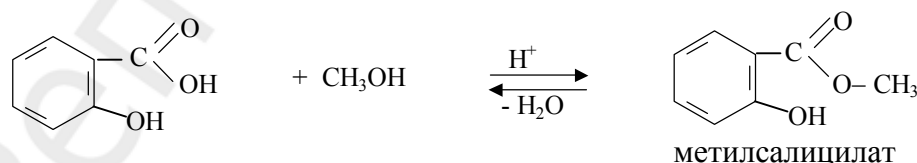
Она обладает противовоспалительным и жаропонижающим действием, но поскольку является сильной кислотой, применяется только наружно. Внутрь применяют ее производные — соли или эфиры.

Производные салициловой кислоты

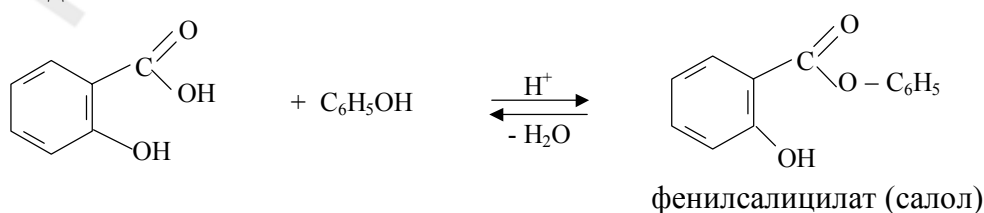
Практическое применение находят следующие производные салициловой кислоты.



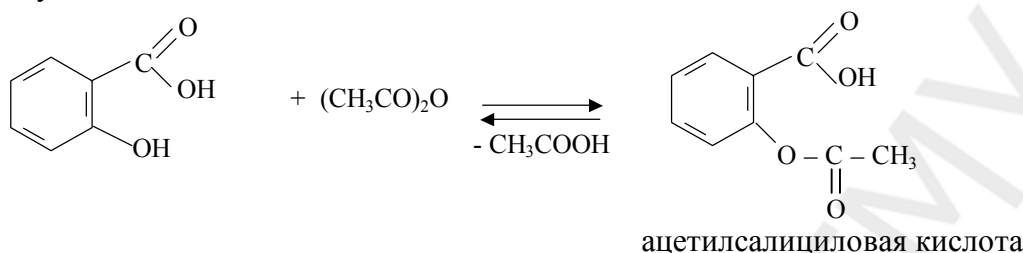
Салицилат натрия обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием.



Метилсалицилат из-за раздражающего и токсического действия используется только наружно; входит в состав мазей.



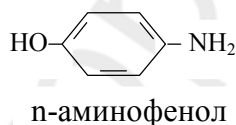
Фенилсалицилат в кислой среде желудка не гидролизуется, а распадается только в кишечнике. Применяется как антисептическое средство при кишечных заболеваниях, используется также в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных средств, которые нестабильны в кислой среде желудка.



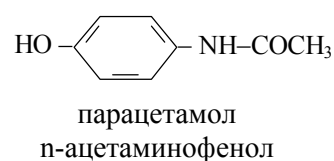
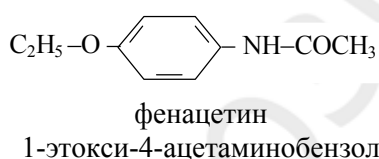
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием, а также используется как антиагрегант (препятствует агрегации тромбоцитов и тромбообразованию).

п-АМИНОФЕНОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

п-Аминофенол является гидроксильированным производным анилина. Установлено, что молекула анилина, попадая в организм, окисляется до п-аминофенола:

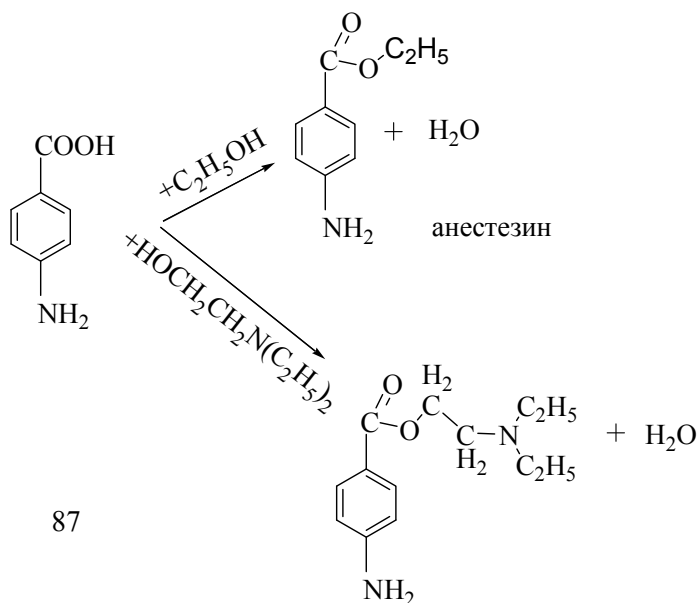


п-Аминофенол менее токсичен, чем анилин, но действует разрушающе на эритроциты и не обладает жаропонижающим действием. Его производные — фенацетин и парацетамол обладают жаропонижающим и болеутоляющим действием:

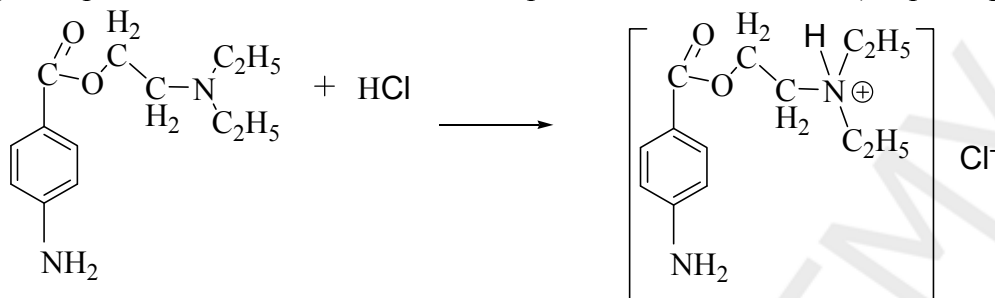


п-АМИНОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

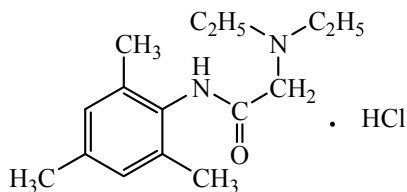
п-Аминобензойная кислота (ПАБК) обладает свойствами как ароматических кислот, так и ароматических аминов. Ее называют фактором роста микроорганизмов, поскольку ПАБК участвует в синтезе фолиевой кислоты (витамина В_с). При недостатке или отсутствии последней микроорганизмы теряют способность к росту и размножению.



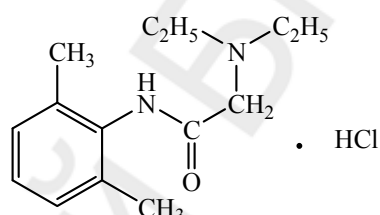
Эфиры ПАБК вызывают местную анестезию. В медицинской практике используют анестезин (этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты) и новокаин (*N,N*-диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК). Оба вещества плохо растворимы в воде, поэтому для повышения растворимости анестезин и новокаин применяют в виде солей (гидрохлоридов).



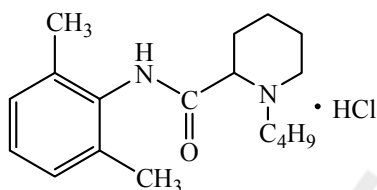
В настоящее время наряду со «старыми» (новокаин, тримекаин и др.) применяется и ряд новых местных анестетиков.



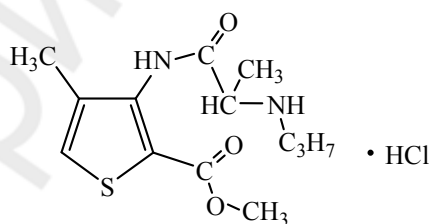
тримекаина гидрохлорид



лидокаина гидрохлорид



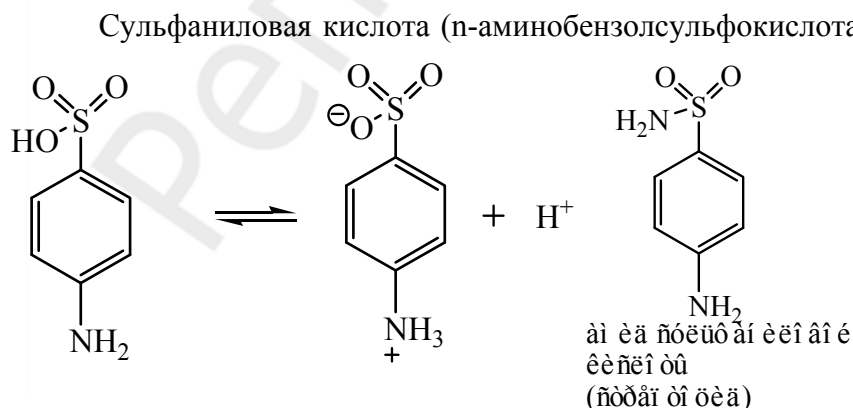
бупивакаина гидрохлорид



ультракаина гидрохлорид

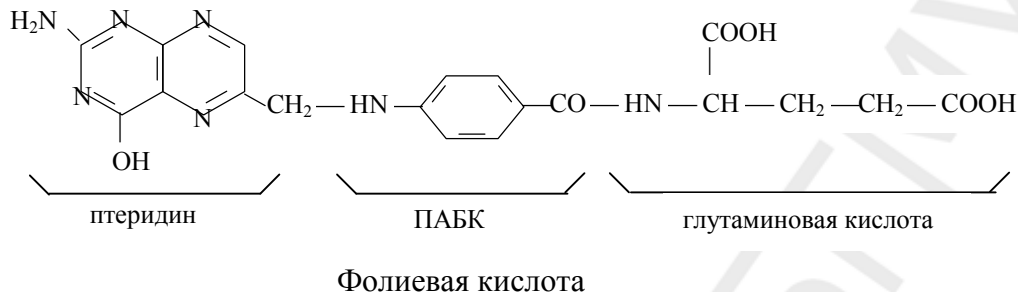
Особенностью строения этих соединений является наличие в структуре гидрофобного (ароматического или гетероциклического) ядра и полярных заместителей (дифильность). В отличие от новокаина они обладают более выраженным и более длительным анестезирующим эффектом, так как содержат не сложноэфирную, а амидную связь.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ КАК АНТИМЕТАБОЛИТЫ *n*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

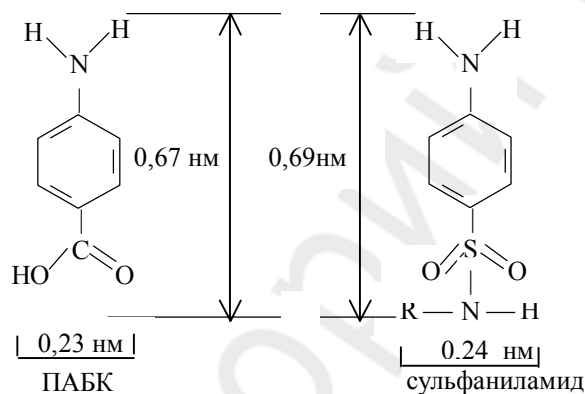


Производные сульфаниловой кислоты, содержащие в своей структуре замещенную сульфонамидную группу, обладают бактериостатическим действием, останавливают рост таких микроорганизмов как пневмококки, менингококки, гонококки, некоторые типы гемолитических стрептококков, а также возбудителей дизентерии и др.

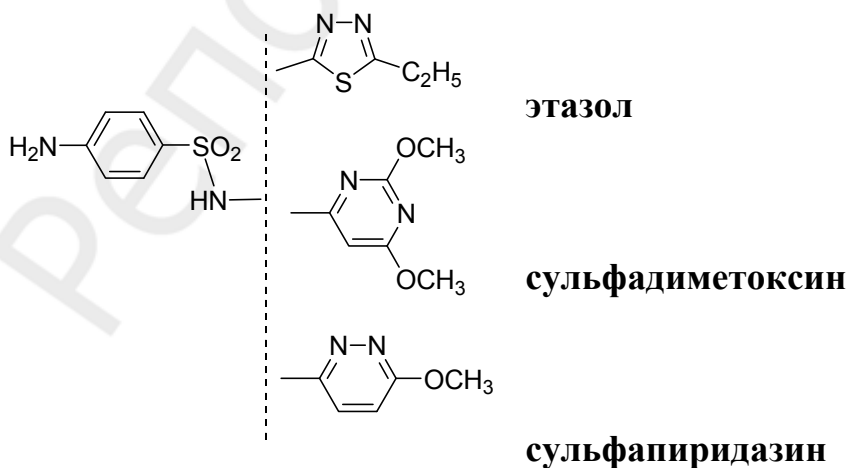
Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами по отношению к *p*-аминобензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах.



Амид сульфаниловой кислоты имеет строение сходное с ПАБК.



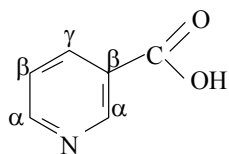
Избирательность антимикробного действия основана на том, что в организме человека фолиевая кислота не синтезируется. Человек получает готовую фолиевую кислоту из растительных продуктов питания, а ряд микроорганизмов синтезируют ее самостоятельно. Сульфаниламидные препараты, благодаря структурному и химическому сходству с ПАБК могут конкурентно препятствовать синтезу дигидрофолиевой кислоты и ее превращению в тетрагидрофолиевую кислоту, необходимую для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляется.



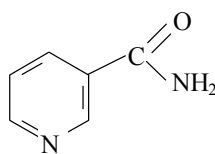
В настоящее время синтезировано большое количество сульфаниламидных препаратов как короткого (необходимо принимать через каждые 4–6 часов), так и пролонгированного действия (прием 2 раза в сутки). Наибольшую антимикробную активность проявляют те производные амида сульфаниловой кислоты, у которых заместитель (R) в амидной группе имеет гетероциклическую природу.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

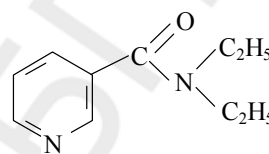
Никотиновая кислота содержит ядро пиридина и является β-пиридинкарбоновой кислотой. Благодаря участию π-недостаточной ароматической системы ядра пиридина в стабилизации аниона — это сильная кислота. Никотиновая кислота и ее амид известны как две формы витамина PP и применяются при лечении пеллагры.



никотиновая кислота



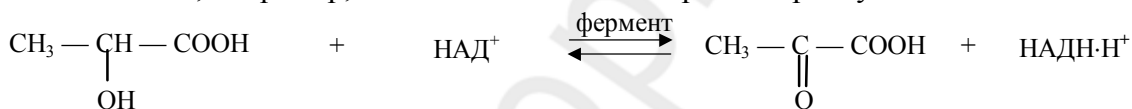
никотинамид



кордиамин

Диэтиламид никотиновой кислоты — кордиамин — является эффективным стимулятором центральной нервной системы (дыхательного и сосудодвигательного центров).

Никотинамид входит в состав никотинамидных коферментов НАД⁺, НАДН₂, НАДФ⁺ и НАДФН₂. В организме человека с участием НАД⁺ происходит окисление гидроксилсодержащих соединений, например, молочной кислоты в пировиноградную.

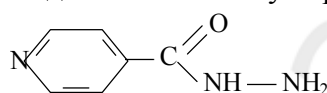


молочная кислота

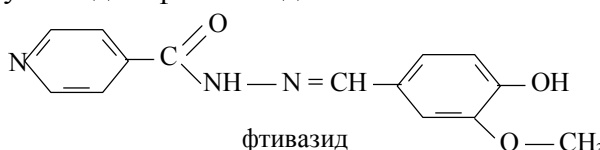
пировиноградная кислота

ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Изоникотиновая кислота — γ-пиридинкарбоновая кислота, является изомером никотиновой кислоты. На ее основе синтезирован ряд средств, применяемых для лечения туберкулеза — тубазид и фтивазид:



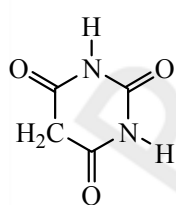
тубазид



фтивазид

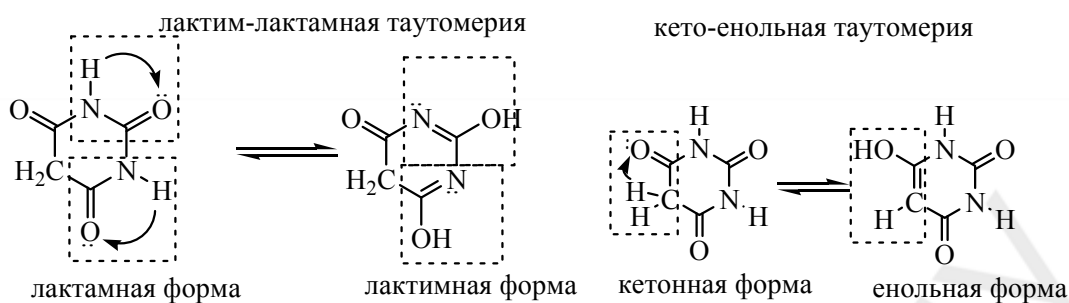
Фтивазид получают путем конденсации (A_N-реакция) тубазида с ароматическим альдегидом ванилином. Он менее токсичен, чем тубазид.

БАРБИТУРОВАЯ КИСЛОТА, ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ. БАРБИТУРАТЫ

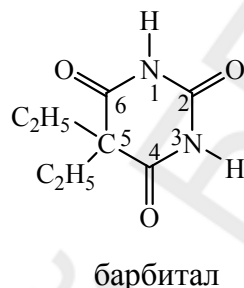
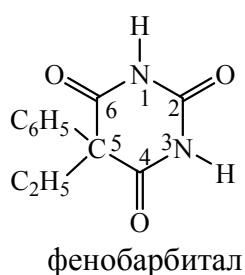


Барбитуровая кислота является циклическим уреидом мочевины и двухосновной малоновой кислоты. Она может быть получена при взаимодействии малонowego эфира с мочевиной в присутствии этоксида натрия.

Барбитуровую кислоту можно рассматривать и как триоксопроизводное пиридина. По 5 углеродному атому благодаря СН-кислотности, она проявляет более сильные кислотные свойства, чем уксусная кислота. Для барбитуровой кислоты характерны два типа таутомерии — лактим-лактаманная и кето-енольная.



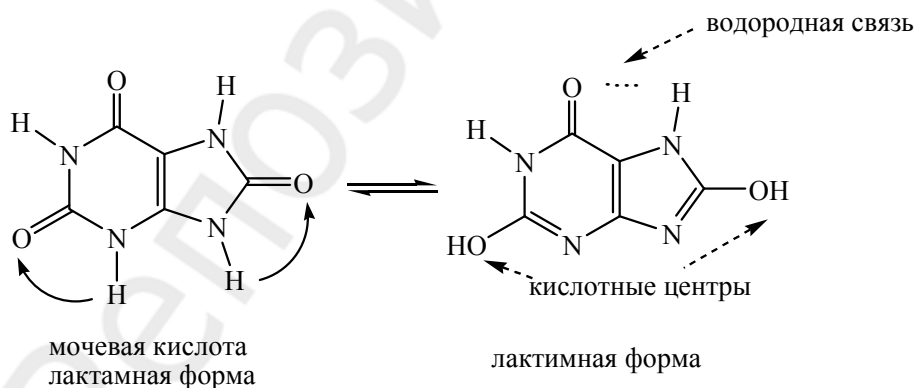
5,5-Дизамещенные производные барбитуровой кислоты, называются барбитуратами. Для барбитуратов характерна только лактам-лактимная таутомерия.

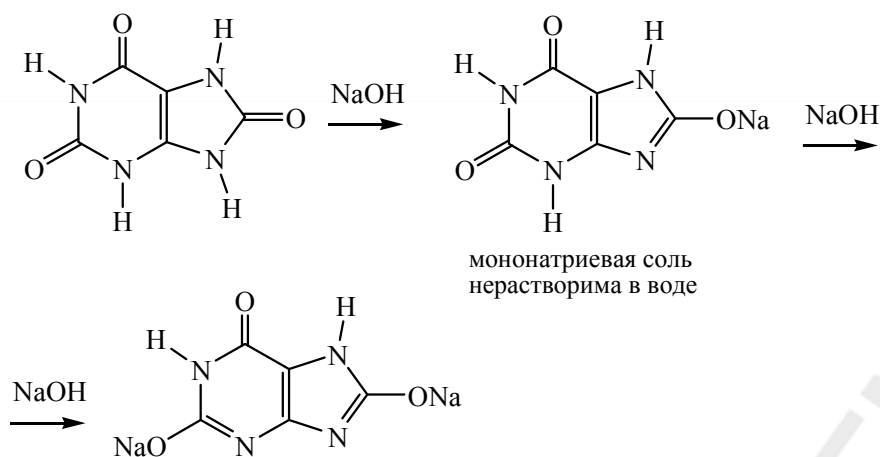


Барбитал был первым барбитуратом, предложенным в 1903 г. для применения в медицинской практике в качестве успокаивающего и снотворного средства. Фенобарбитал используется в медицине как противосудорожное средство.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуриновых соединений в организме, выделяется с мочой в количестве 0,5–1 г в сутки. Она представляет собой кристаллическое вещество плохо растворимое в воде, со слабо выраженными кислотными свойствами, обусловленными енолизацией (переходом в лактимную форму) и поэтому растворяется в щелочах, образуя средние соли (ураты) с двумя эквивалентами щелочи. Мочевая кислота — двухосновна.





Средние соли щелочных металлов (Na, K, Li) хорошо растворимы в воде, кислые соли, за исключением литиевых, плохо растворимы в воде. Очень плохо растворимы в воде ураты аммония; «мочевые камни», «мочевой песок» часто состоят из кислого урата аммония.

Липиды. Пероксидное окисления липидов

Цель: сформировать знания зависимости физико-химических свойств, биологической активности и значимости липидов от структуры (характера ацильных остатков высших жирных кислот и других структурных компонентов)

Литература

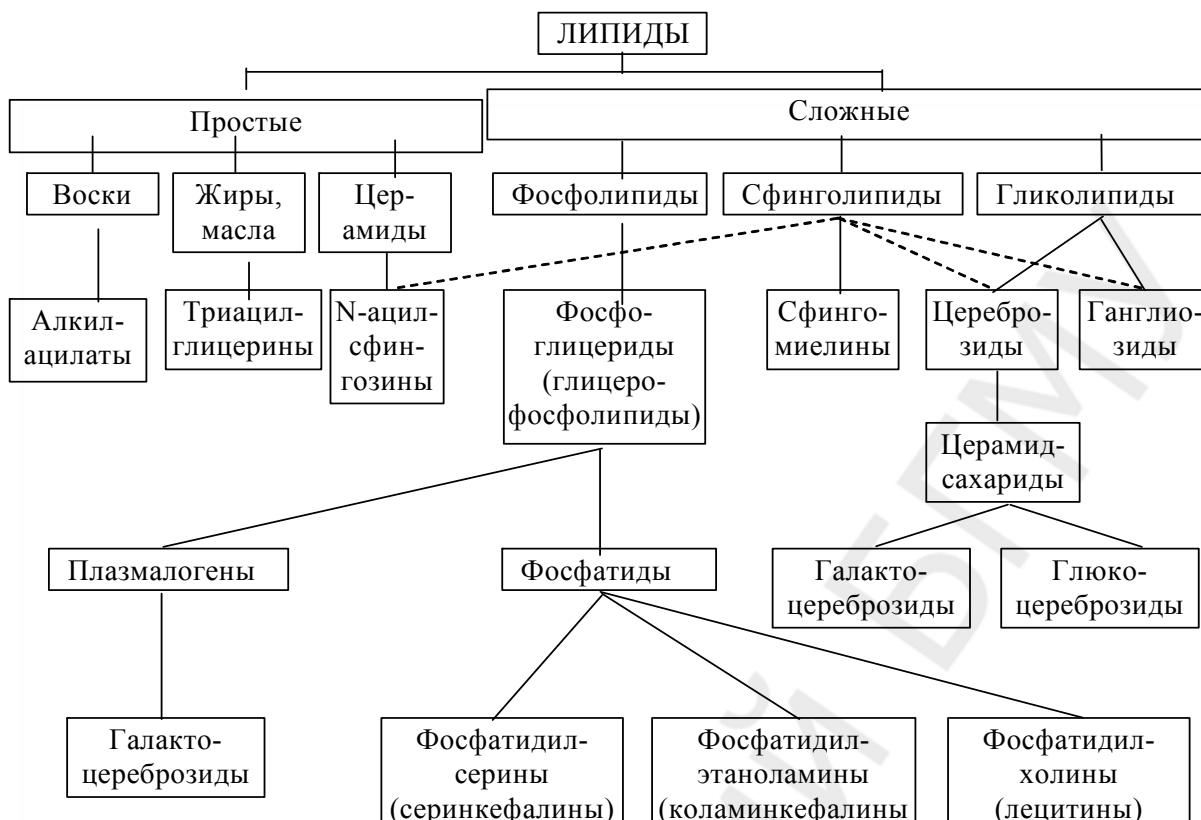
[1] С. 444–464; [2] С. 82–89.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ, ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Липиды представляют собой большую группу природных гидрофобных соединений с разнообразной структурой и биологическими функциями, объединяемые в единую категорию по следующим трем признакам: 1) нерастворимость в воде и растворимость в неполярных растворителях; 2) нахождение в природе в виде настоящих или потенциальных сложных эфиров высших жирных кислот; 3) присутствие во всех живых организмах.

Биологические функции липидов: 1) структурная; 2) энергетическая; 3) защитная; 4) регуляторная.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ



По **функциям** липиды подразделяют:

а) на резервные липиды (жиры жировых депо); их количество и состав непостоянны и зависят от режима питания и физического состояния организма;

б) структурные липиды; их количество и состав в организме строго постоянны, генетически обусловлены и в норме, как правило, не зависят от режима питания и функционального состояния организма.

ВЫСШИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, НОМЕНКЛАТУРА

Высшие жирные кислоты — одноосновные карбоновые кислоты с длинной углеродной цепью, содержащей обычно четное число атомов углерода (от 12 до 24). Высшие жирные кислоты могут быть насыщенными и ненасыщенными.

Физиологически важные насыщенные жирные кислоты

Химическая формула	Число атомов углерода	Тривиальное название	Систематическое название	Встречаемость	Содержание в жировой ткани, %
$C_{11}H_{23}COOH$	12	Лауриновая	Додекановая	В спермацете, в маслах корицы, лаврового листа, кокосовых орехов; в небольших количествах в животных жирах	0,7
$C_{13}H_{27}COOH$	14	Миристиновая	Тетрадекановая	В масле мускатного ореха, кокосовом масле; в небольших количествах	3,0

				вах в животных жирах	
C ₁₅ H ₃₁ COOH	16	Пальмитиновая	Гексадекановая	Широко распространена во всех животных жирах и растительных маслах	20,0
C ₁₇ H ₃₅ COOH	18	Стеариновая	Октадекановая	Широко распространена во всех животных жирах и растительных маслах	5,0

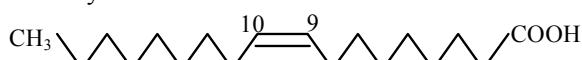
Физиологически важные ненасыщенные жирные кислоты

Химическая формула	Число атомов углерода	Тривиальное название	Название		Встречаемость	Содержание в жировой ткани, %
			систематическое	по ω-номенклатуре		
Моноеновые кислоты						
C ₁₅ H ₂₉ COOH	16	Пальмитолеиновая	9-гексадеценовая	ω-7 гексадеценовая	Почти во всех жирах и маслах	5
C ₁₇ H ₃₃ COOH	18	Олеиновая	9-октадеценовая	ω-9 октадеценовая	Самая распространенная кислота во всех жирах и маслах	46
Диеновые кислоты						
C ₁₇ H ₃₁ COOH	18	Линолевая	9,12-октадекадиеновая	ω-6 октадекадиеновая	В кукурузном, арахисовом, хлопковом и других растительных маслах	10
Триеновые кислоты						
C ₁₇ H ₂₉ COOH	18	γ-Линолевая	6,9,12-октадекатриеновая	ω-6 октадекатриеновая	В масле некоторых растений; минорная жирная кислота у животных	—
C ₁₇ H ₂₉ COOH	18	α-Линолевая	9,12,15-октадекатриеновая	ω-3 октадекатриеновая	В льняном масле Часто сопутствует линолевой кислоте	—
Тетраеновые кислоты						
C ₁₉ H ₃₁ COOH	20	Арахидоновая	5,8,11,14-эйкозатетраеновая	ω-6 эйкозатетраеновая	В арахисовом масле; в фосфолипидах у животных	0,2

В номенклатуре высших жирных кислот используют их тривиальные названия, а также названия по международной номенклатуре с указанием числа углеродных атомов, конфигурации двойной связи, положения двойных связей, считая с карбоксильного конца молекулы и их количества.

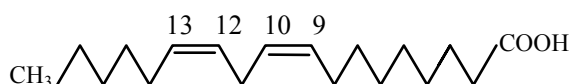
Олеиновая

цис-9-октадеценовая кислота

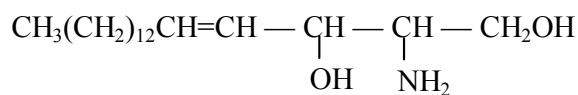


Линолевая

цис-9, цис-12-октадекадиеновая кислота



Сфингозин — ненасыщенный длинноцепочечный двухатомный аминоспирт.



2-аминооктадецен-4-диол-1,3

Сфингозин обнаружен в составе липидов нервной ткани.

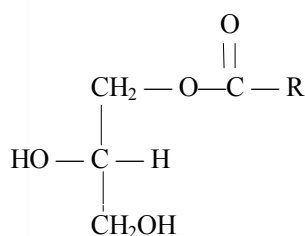
ВОСКИ, ИХ СОСТАВ И ЗНАЧЕНИЕ

Воски — ложные эфиры, образованные высшими спиртами и высшими жирными кислотами. Они широко распространены в природе. Так, пчелиный воск содержит мирициловый эфир пальмитиновой кислоты $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOC}_{30}\text{H}_{61}$. Воски совершенно нерастворимы в воде. Перья птиц и шерсть животных имеют восковое покрытие, которое придает им водоотталкивающие свойства. Восковое покрытие листьев и плодов растений уменьшает потерю влаги и снижает возможность инфекции.

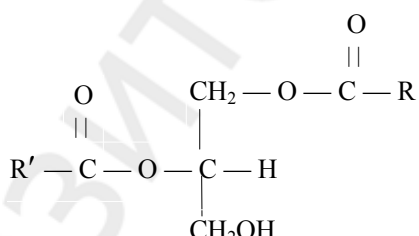
Синтетические и природные воски широко применяются в быту, медицине, в частности в стоматологии.

ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЫ. СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА, СВОЙСТВА

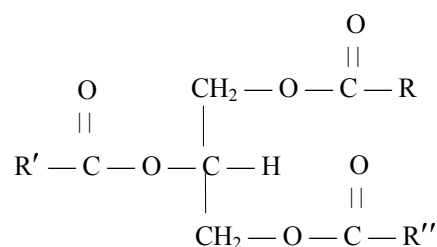
Триацилглицеролы представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерола и высших жирных кислот. В зависимости от числа этерифицированных спиртовых групп различают моноацилглицеролы, диацилглицеролы и триацилглицеролы. В природе наиболее распространены триацилглицеролы. Во всех случаях ацилглицеролы не содержат функциональных ионогенных групп и поэтому их еще называют нейтральными.



моноацилглицерол



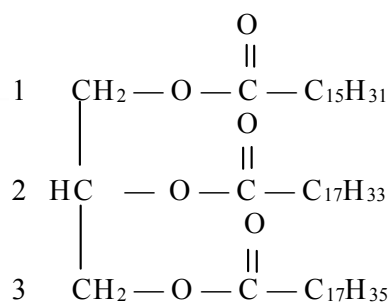
1,2-диацилглицерол



триацилглицерол

Триацилглицеролы, содержащие остатки одинаковых жирных кислот, называются простыми жирами, разные остатки — смешанными жирами. Твердые триацилглицеролы называют жирами, жидкие — маслами. В составе твердых жиров преобладают остатки насыщенных высших жирных кислот, в составе жидких жиров — остатки ненасыщенных кислот. В организме животных и человека (жировой ткани, мембранах) присутствуют смешанные жиры с преобладанием ацильных остатков ненасыщенных жирных кислот.

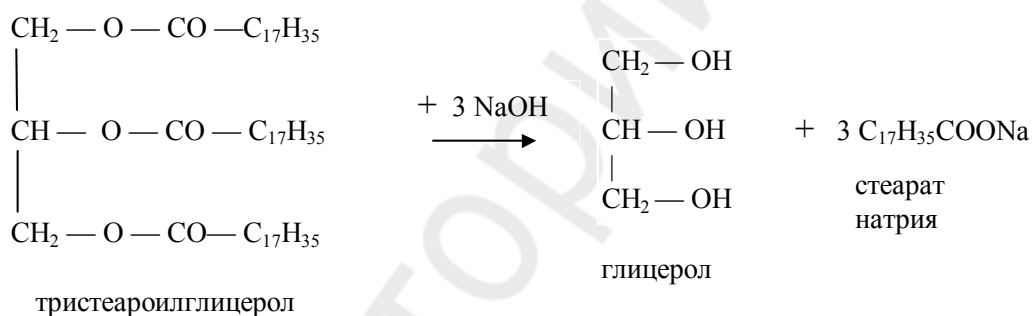
Названия смешанных триацилглицеролов по международной номенклатуре образуются путем добавления суффикса «оил» к названию соответствующего ацильного остатка высшей жирной кислоты, цифрой указывается его место в углеродной цепи многоатомного спирта и добавляется окончание глицерол.



1-пальмитоил-2-олеоил-3-стеароилглицерол

Триацилглицеры гидрофобны. Температура плавления жиров зависит от степени насыщенности жирных кислот. Растительные жиры (масла), содержащие моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, имеют более низкую температуру плавления. Степень ненасыщенности характеризуется иодным числом. Иодное число соответствует количеству граммов иода, которое может присоединиться к 100 г жира.

Нейтральные жиры проявляют типичные свойства сложных эфиров: легко подвергаются **гидролизу**. Реакция гидролиза *in vitro* может протекать при нагревании с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей. С помощью реакций гидролиза устанавливают строение липидов, а также получают мыла. Калиевые соли высших жирных кислот — жидкие мыла, натриевые соли — твердые мыла.



In vivo гидролиз жиров проходит под действием ферментов липаз. Гидролиз — первая стадия утилизации и метаболизма пищевых жиров в организме.

Жиры с остатками непредельных кислот присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды и др. реагенты. Реакция присоединения водорода (гидрогенизация) используется в промышленности для перевода жидких жиров в твердые. Реакция с бромной водой и реакция **окисления** раствором перманганата калия в мягких условиях используются для качественного определения непредельных кислот в жире.

ФОСФОЛИПИДЫ.

СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фосфолипиды — омыляемые сложные липиды, при гидролизе которых образуются жирные кислоты, спирты, фосфорная кислота, а также аминокислоты и др. соединения. К фосфолипидам относятся глицерофосфолипиды и сфингофосфатиды.

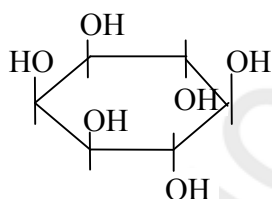
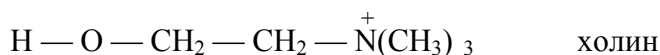
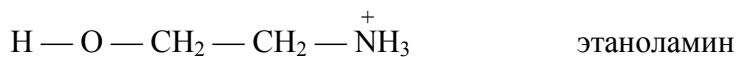
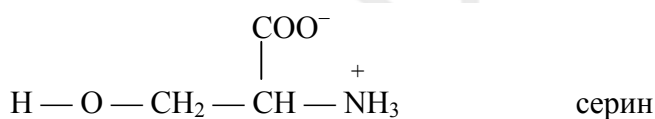
Глицерофосфолипиды (фосфоацилглицеролы) являются производными фосфатидной кислоты.



Фосфоацилглицеролы образуются путем этерификации фосфатидной кислоты гидроксилсодержащими соединениями (серин, этаноламин, холин, инозитол, глицерол и др.). Например,

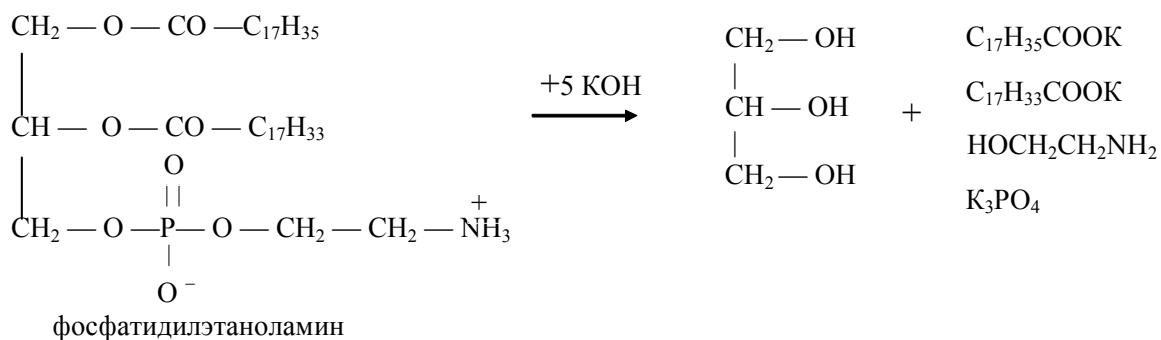


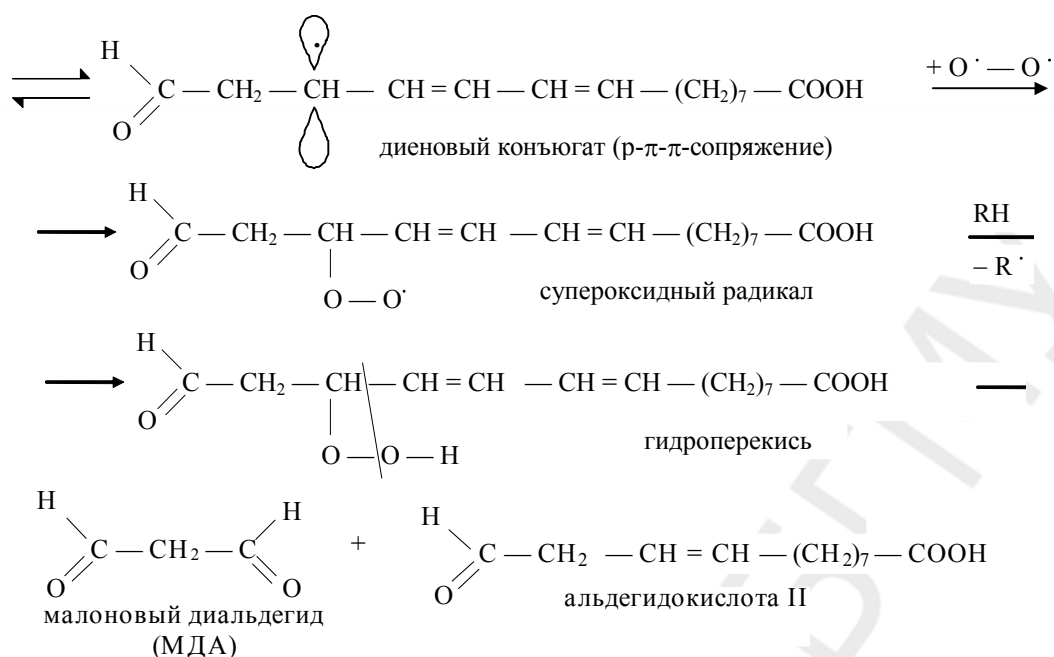
Этерифицирующий агент	Название фосфолипидов
Серин	Фосфатидилсерины
Этаноламин	Фосфатидилэтанолламины
Холин	Фосфатидилхолины
Инозитол	Фосфатидилинозитолы



инозитол (фосфатидилинозитолы)

Как сложные эфиры, фосфолипиды способны подвергаться гидролизу.





Изображенная последовательность реакций включает регенерирование свободного радикала, обеспечивающего развитие цепной реакции, и одновременное образование органической перекиси, которая может распадаться на два радикала, вступающие в последующие реакции.

Таким образом, развивается аутокаталитический процесс, приводящий к быстрому прогорканию жиров: появляется неприятный резкий запах, горький вкус. Жир становится непригодным для употребления в качестве продукта питания. Аналогичные процессы идут *in vivo* при перекисном окислении фосфолипидов мембран.

В норме процессы ПОЛ регулируются и поддерживаются на определенном стационарном уровне системами антиоксидантной защиты.

Антиоксиданты — вещества, замедляющие или предотвращающие свободнорадикальные окислительные процессы. К природным водорастворимым антиоксидантам относятся витамин С, тиолосодержащие соединения, растительные фенолы, мочевиная кислота и ее соли; к жирорастворимым — витамин Е и β-каротин.

По механизму действия антиоксиданты делятся на два класса: 1) превентивные антиоксиданты, снижающие скорость инициации цепной реакции; 2) гасящие (прерывающие цепь) антиоксиданты, препятствующие развитию цепной реакции. К первым относятся такие металлоферменты как каталаза, пероксидазы, разрушающие H_2O_2 , органические перекиси и агенты, образующие хелатные комплексы с металлами (ЭДТА). В качестве прерывающих цепь антиоксидантов часто выступают фенолы и ароматические амины. В условиях *in vivo* главным прерывающим цепь антиоксидантом является фермент супероксиддисмутаза, которая в водной фазе улавливает супероксидные свободные радикалы, а также витамин Е, улавливающий свободные радикалы в липидной фазе.

УГЛЕВОДЫ. МОНОСАХАРИДЫ

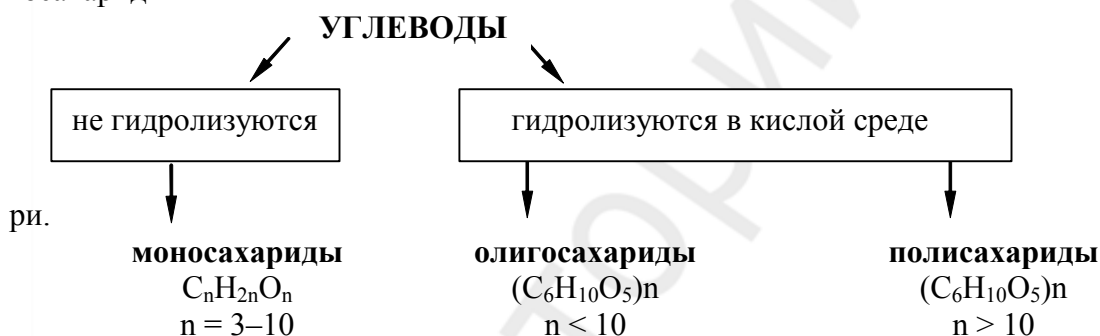
Цель: сформировать знания стереохимического строения, таутомерии, важнейших химических свойств моносахаридов как основу для понимания их метаболических превращений и для изучения структурной организации полисахаридов.

Литература

[1] С. 369–400, [2] С. 90–96, [3] С. 39–45.

Углеводы — гетерофункциональные соединения, являющиеся альдегидо- или кетонногоатомными спиртами или их производными. Углеводы широко распространены в природе, являются компонентами всех клеток живых организмов и выполняют разнообразные функции. Они являются расходным или резервным источником энергии, структурным материалом, субстратами и регуляторами биохимических процессов и др. Исследованиями последних лет установлена их роль в процессах клеточного узнавания.

Углеводы — первичные продукты фотосинтеза, образующиеся в растениях из CO_2 и H_2O под действием солнечной энергии. Класс углеводов включает разнообразные соединения — от низкомолекулярных, содержащих от 3 до 10 атомов углерода до полимеров с молекулярной массой в несколько миллионов. По отношению к кислотному гидролизу и по физико-химическим свойствам они подразделяются на три большие группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды



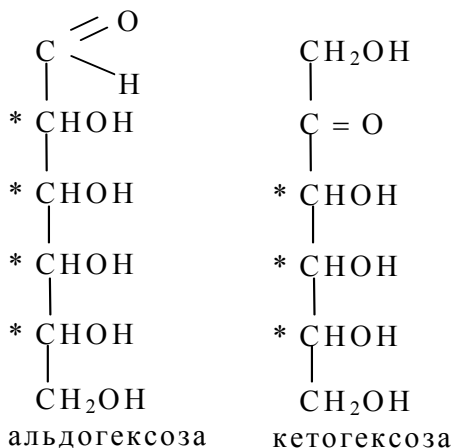
Моносахариды (монозы) — углеводы, неспособные подвергаться кислотному гидролизу с образованием более простых сахаров. Монозы классифицируют по числу углеродных атомов, характеру функциональных групп, стереоизомерным рядам и аномерным формам. По функциональным группам моносахариды подразделяются на альдозы (содержат альдегидную группу) и кетозы (содержат карбонильную группу).



По числу углеродных атомов в цепи: триозы (3), тетрозы (4), пентозы (5), гексозы (6), гептозы (7) и т. д. до 10. Наиболее важное значение имеют пентозы и гексозы.

По конфигурации последнего хирального атома углерода моносахариды делятся на стереоизомеры D- и L-ряда. В обменных реакциях в организме принимают участие, как правило, стереоизомеры D-ряда (D-глюкоза, D-фруктоза, D-рибоза, D-дезоксирибоза и др.).

СТРОЕНИЕ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ МОНОСАХАРИДОВ

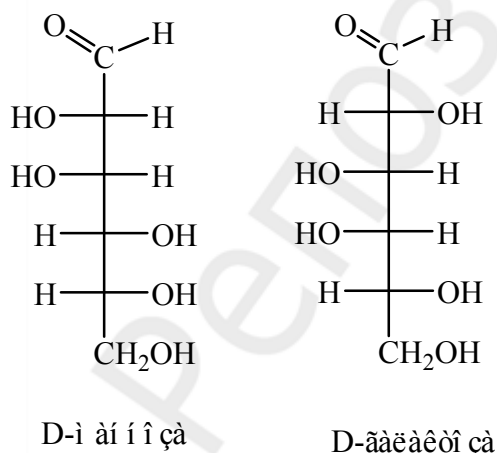
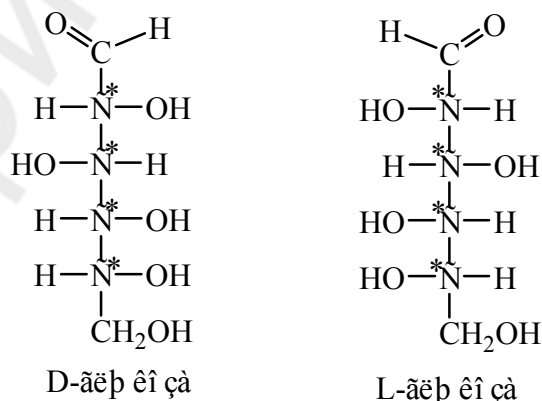


Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, поэтому существует большое число стереоизомеров, соответствующих одной и той же структурной формуле. Так, в альдогексозе имеются четыре хиральных атома углерода и ей соответствуют 16 стереоизомеров (2^4), т. е. 8 пар энантиомеров. Это аллоза, альтроза, галактоза, глюкоза, гулоза, идоза, манноза, талоза. Кетогексозы содержат по сравнению с соответствующими альдозами на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Относительная конфигурация моносахаридов определяется по конфигурации **наиболее удаленного от**

карбонильной группы хирального атома углерода путем сравнения с конфигурационным стандартом — глицериновым альдегидом. При совпадении конфигурации этого атома углерода с конфигурацией D-глицеринового альдегида моносахарид в целом относят к D-ряду. И, наоборот, при совпадении с конфигурацией L-глицеринового альдегида, считают, что моносахарид принадлежит к L-ряду.

Каждой альдозе D-ряда соответствует энантиомер L-ряда с противоположной конфигурацией всех центров хиральности.



Природная глюкоза является стереоизомером **D-ряда**. В равновесном состоянии растворы глюкозы обладают правым вращением ($+52,5^\circ$), поэтому глюкозу иногда называют декстрозой. Название виноградный сахар глюкоза получила в связи с тем, что ее больше всего содержится в соке винограда.

Эпимерами называются диастереомеры моносахаридов, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода. Эпимером D-глюкозы по C_4 является D-галактоза, а по C_2 — манноза. Эпимеры в щелочной среде могут переходить друг в друга через ендиольную форму, и этот процесс называется **эпимеризацией**.

ТАУТОМЕРИЯ МОНОСАХАРИДОВ

Изучение свойств глюкозы показало:

1) спектрах поглощения растворов глюкозы отсутствует полоса, соответствующая альдегидной группе;

2) растворы глюкозы дают не все реакции на альдегидную группу (не взаимодействуют с NaHSO_3 и фуксинсернистой кислотой);

3) при взаимодействии со спиртами в присутствии «сухого» HCl глюкоза присоединяет, в отличие от альдегидов, только один эквивалент спирта;

4) свежеприготовленные растворы глюкозы муаротируют в течение 1,5–2 часов меняют угол вращения плоскости поляризованного света.

Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано русским ученым А. А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883). Циклические формы моносахаридов по химической природе являются **циклическими полуацетальями**, которые образуются при взаимодействии альдегидной (или кетонной) группы со спиртовой группой моносахарида. В результате внутримолекулярного взаимодействия (A_N механизм) электрофильный атом углерода карбонильной группы атакуется нуклеофильным атомом кислорода гидроксильной группы. Образуются термодинамически более устойчивые пятичленные (фуранозные) и шестичленные (пиранозные) циклы. Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать клешневидную конформацию.

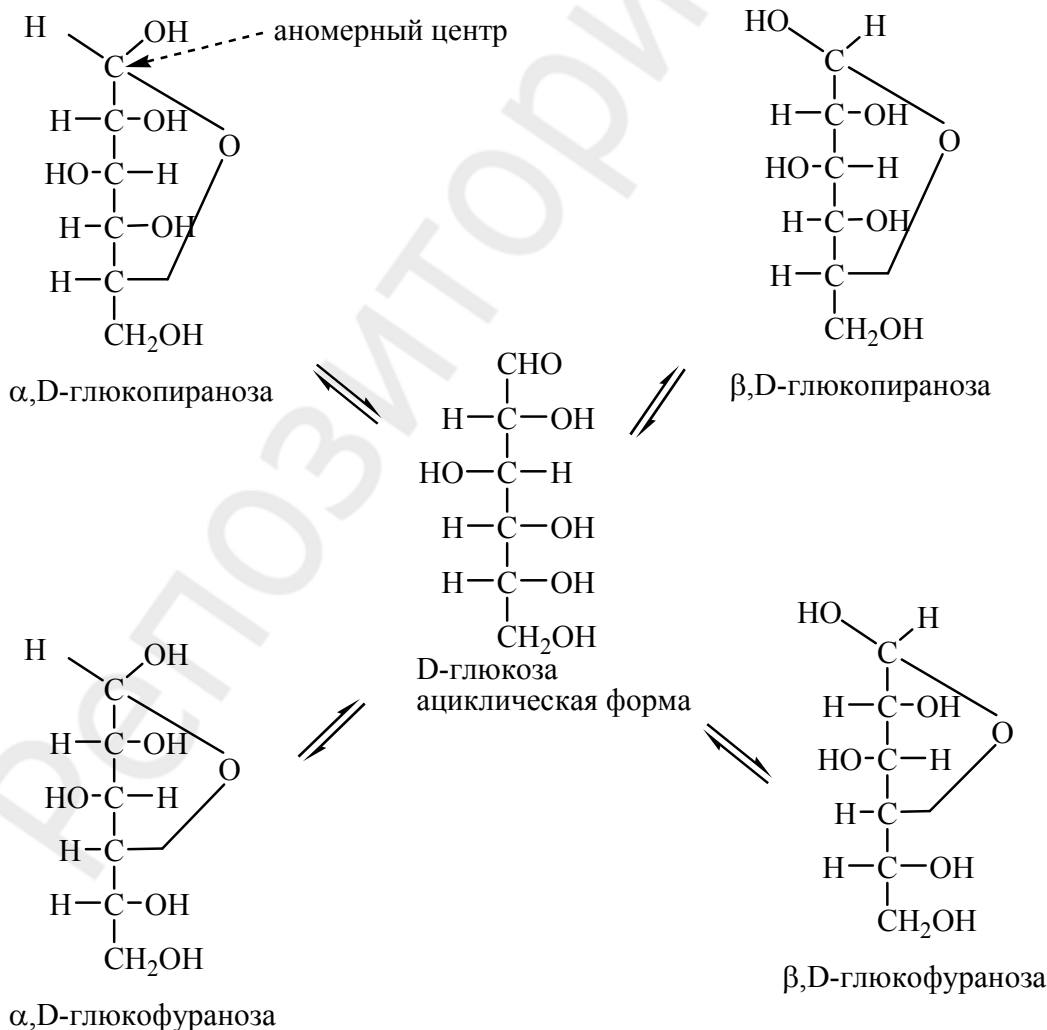
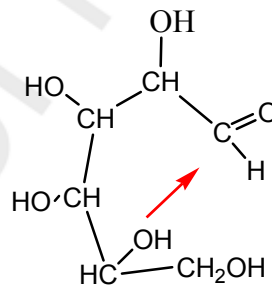


Схема таутомерных превращений D-глюкозы

В этих реакциях C₁ атом из прохирального, в результате циклизации, становится хиральным (**аномерный центр**). Группа OH, образовавшаяся на месте альдегидной группы называется полуацетальной или гликозидной. По свойствам она значительно отличается от остальных спиртовых групп моносахарида.

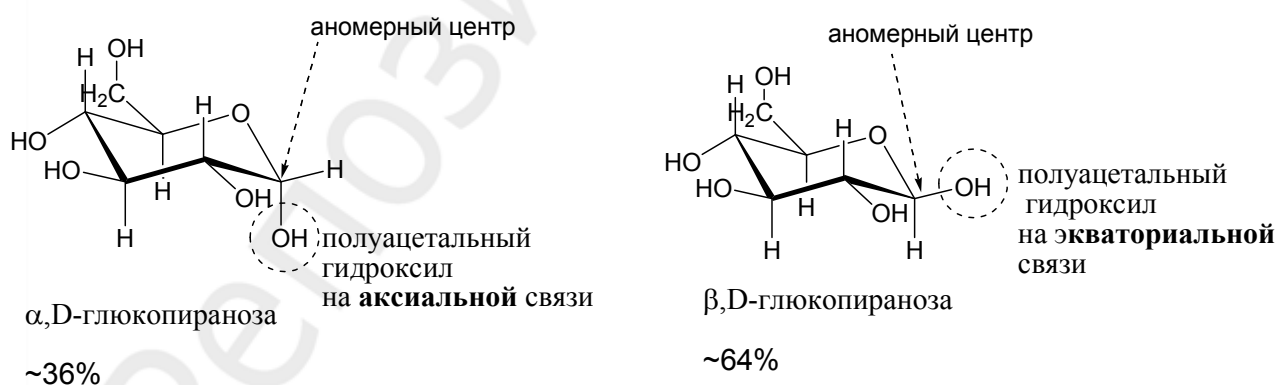
Образование дополнительного хирального центра приводит к возникновению новых стереоизомерных (аномерных) α- и β-форм. α-Аномерной формой называется такая, у которой полуацетальный гидроксил находится с той же стороны, что и гидроксил у последнего хирального центра, а β-формой — когда полуацетальный гидроксил находится по другую сторону, чем гидроксил у последнего хирального центра. Образуется 5 взаимно друг друга переходящих таутомерных форм глюкозы. Такой вид таутомерии называется **цикло-оксо-таутомерией**. Таутомерные формы глюкозы находятся в растворе в состоянии равновесия. В растворах моносахаридов преобладает циклическая полуацетальная форма (99,99 %) как более термодинамически выгодная. На долю ациклической формы, содержащей альдегидную группу, приходится менее 0,01 %, в связи с этим не идет реакция с NaHSO₃, реакция с фуксинсернистой кислотой, а спектры поглощения растворов глюкозы не показывают наличия полосы, характерной для альдегидной группы.

Таким образом, моносахариды — циклические полуацетали альдегидо- или кетон-многоатомных спиртов, существующие в растворе в равновесии со своими таутомерными ациклическими формами.

У свежеприготовленных растворов моносахаридов наблюдается явление мутаротации — изменения во времени угла вращения плоскости поляризации света. Аномерные α- и β-формы имеют различный угол вращения плоскости поляризованного света. Так, кристаллическая α,D-глюкопираноза при растворении ее в воде имеет начальный угол вращения +112,5°, а затем он постепенно уменьшается до +52,5°. Если растворить β,D-глюкопиранозу, ее начальный угол вращения +19,3°, а затем он увеличивается до +52,5°. Это объясняется тем, что в течение некоторого времени устанавливается равновесие между α- и β-формами:



Предпочтительность образования того или другого аномера во многом определяется их конформационным строением. Наиболее выгодной для пиранозного цикла является конформация *кресла*, а для фуранозного цикла — *конверта* или *твист*-конформация.



У β-конформера все заместители находятся в наиболее выгодном экваториальном положении, поэтому этой формы в растворе 64 %, а α-конформер имеет аксиальное расположение полуацетального гидроксила. Именно α-конформер глюкозы содержится в организме человека и участвует в процессах метаболизма. Из β-конформера глюкозы построен полисахарид — клетчатка.

Таутомерные формы фруктозы образуются так же, как и таутомерные формы глюкозы, по реакции внутримолекулярного взаимодействия (A_N). Электрофильным центром является атом углерода карбонильной группы у C_2 , а нуклеофилом — кислород OH -группы у 5 или 6 атома углерода.

аномерный центр

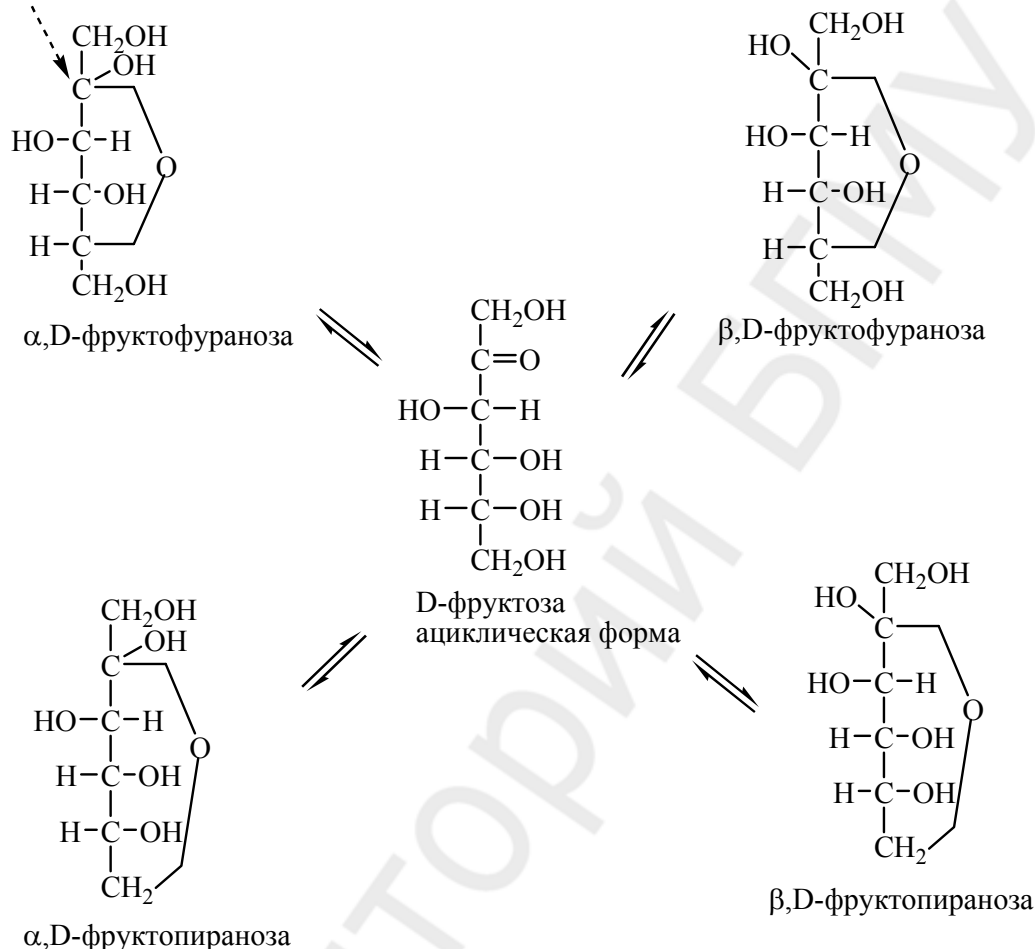
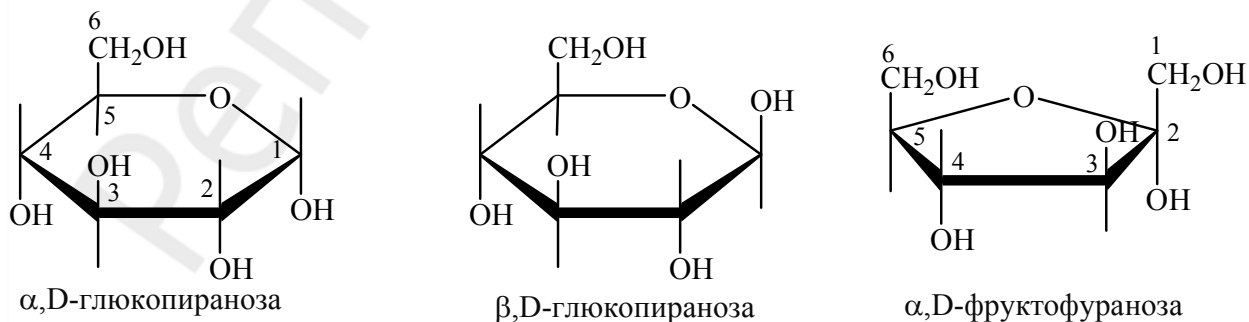


Схема таутомерных превращений D -фруктозы

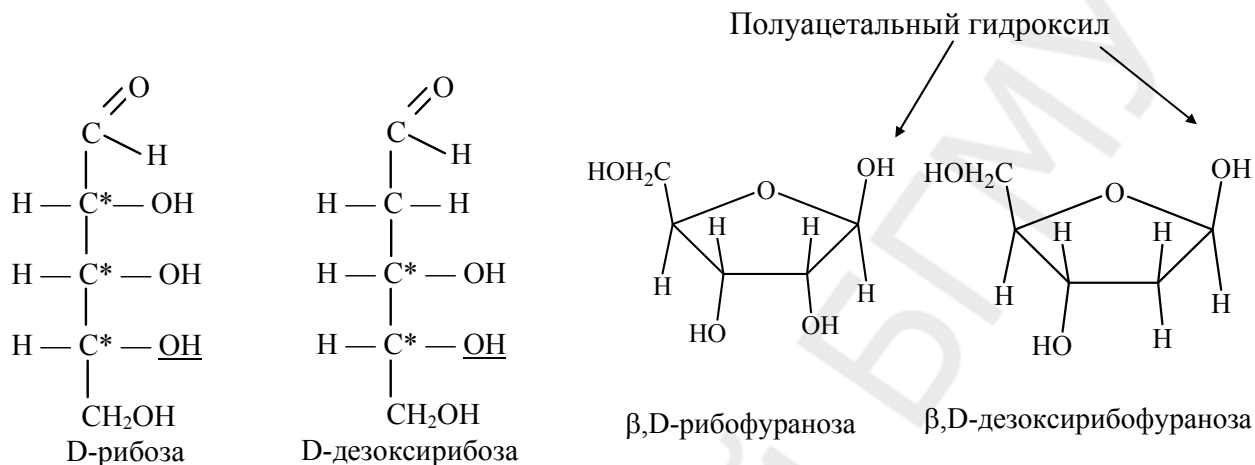
Данные рентгеноструктурного анализа кристаллических форм моносахаридов показали, что в циклических формах расстояния между всеми атомами в цикле примерно одинаковы. Английский ученый Хеурс, проводивший эти исследования, предложил изображать моносахариды в виде правильных плоскостных пяти- или шестигранников, содержащих в правом верхнем углу кислород, и располагающихся горизонтально.



Переднюю грань, располагающуюся ближе к наблюдателю, выделяют более жирной линией. Заместители, находящиеся слева от углеродной цепи в формуле Фишера, в формуле Хеурса располагают над плоскостью цикла; заместители, расположенные справа — под

плоскостью. Расположение полуацетального гидроксила сверху цикла соответствует β -аномеру, снизу цикла — α -аномеру. Если шестой углеродный атом располагается над циклом — это производное D-ряда, снизу цикла — L-ряда.

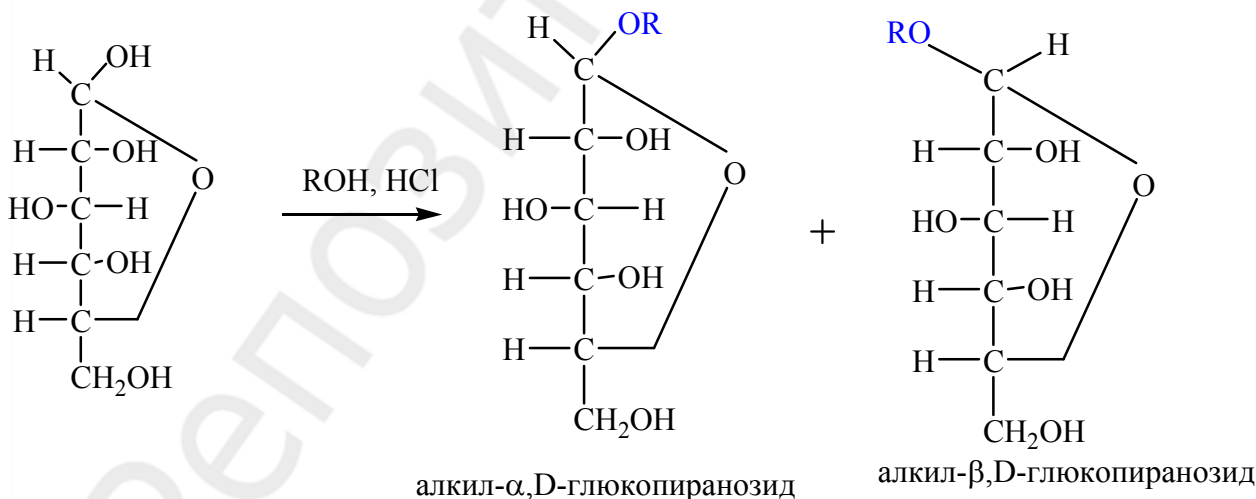
Для **пентоз**, как и для других моносахаридов, характерна цикло-оксо таутомерия. Наибольшее биологическое значение имеют **D-рибоза** и **D-дезоксирибоза**. У D-дезоксирибозы, в отличие от рибозы, отсутствует OH-группа у 2 углеродного атома.



β -Аномеры рибофуранозы и дезоксирибофуранозы входят в состав нуклеиновых кислот в виде N-гликозидов с азотистыми основаниями.

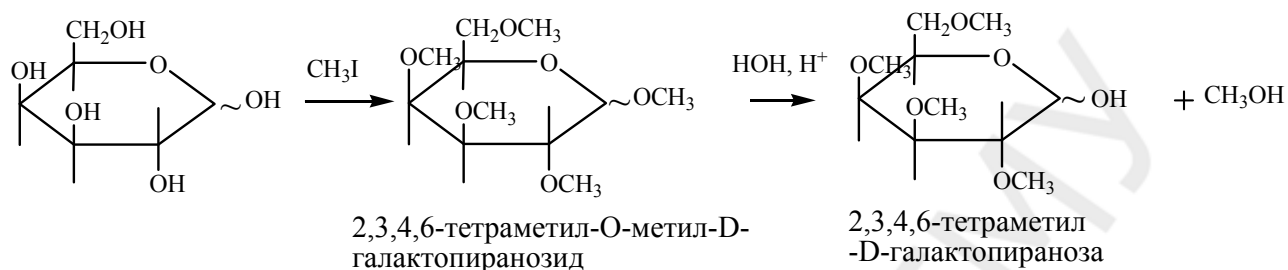
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОСАХАРИДОВ

Поскольку циклические формы моносахаридов — это внутренние полуацетали, то при взаимодействии со спиртами, в присутствии безводного хлороводорода, они будут взаимодействовать с одним эквивалентом спирта, образуя полный ацеталь или **гликозид**. В гликозидах различают сахарную часть (остаток глюкозы) и несugarную часть, остаток спирта, называемую **агликоном**. Для названия гликозидов характерно окончание **-озид**.

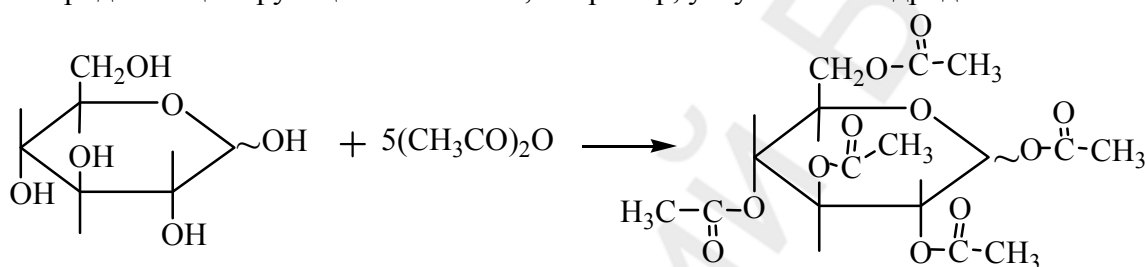


Гликозиды могут образовываться при взаимодействии со спиртами, фенолами, другими моносахаридами (O-гликозиды); при взаимодействии с аминами, азотистыми основаниями образуются N-гликозиды; существуют и S-гликозиды. Как и все ацетали, гликозиды гидролизуются разбавленными кислотами, проявляют устойчивость к гидролизу в щелочной среде. Гликозидная связь присутствует в полисахаридах, сердечных гликозидах, нуклеотидах, нуклеиновых кислотах.

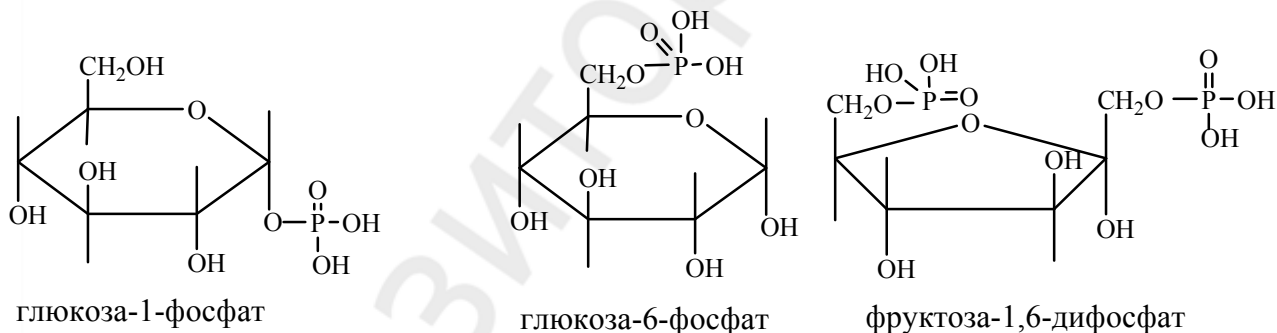
Простые эфиры получают при взаимодействии спиртовых OH-групп моноз с алкилгалогенидами (метилюдид и др.) Одновременно в реакцию вступает и гликозидный гидроксил, образуя гликозид. Простые эфиры не гидролизуются, а гликозидная связь расщепляется в кислой среде.



Сложные эфиры моносахаридов. Сложные эфиры образуются при взаимодействии моносахаридов с ацилирующими агентами, например, уксусным ангидридом.

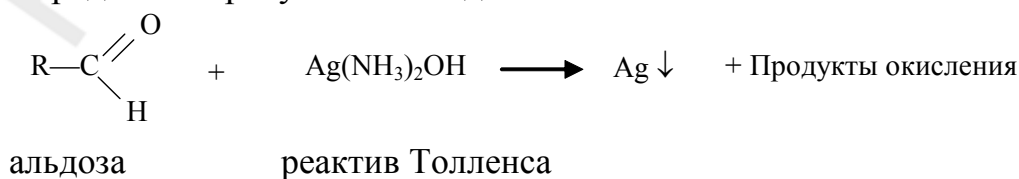


В метаболизме моносахаридов важную роль играют сложные эфиры фосфорной кислоты.

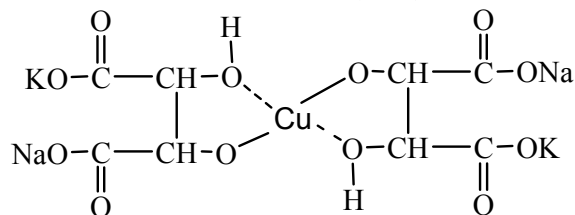
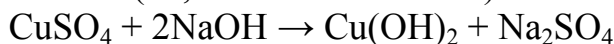


ОКИСЛЕНИЕ МОНОСАХАРИДОВ

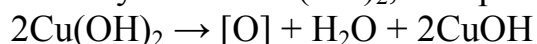
Глюкоза и другие альдомонозы дают реакции «серебряного зеркала», Троммера, Фелинга. Эти реакции проводятся в щелочной среде, что способствует смещению таутомерного равновесия в сторону образования открытой формы. В данные реакции вступают не только альдозы, но и кетозы, которые в щелочной среде изомеризуются в альдозы.



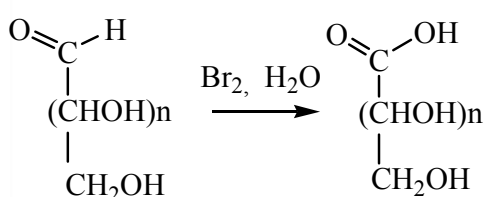
Реакция Фелинга является видоизмененной реакцией Троммера (с $\text{Cu}(\text{OH})_2$), так как реактив Фелинга представляет собой комплексное соединение Cu^{2+} с сегнетовой солью (К-, Na-винно-кислый).



Комплекс устойчив, при нагревании его синий цвет не изменяется. Однако, если его нагреть в присутствии альдоз, то алкоголь гидролизуется, отщепляя сегнетову соль и $\text{Cu}(\text{OH})_2$, который и окисляет моносахарид.

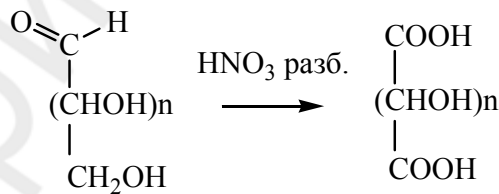


При действии на моносахариды слабых окислителей окисляется только альдегидная группа и образуются **гликоновые кислоты**. Так, из глюкозы образуется глюконовая кислота, а из галактозы — галактоновая. При действии сильных окислителей окислению подвергается не только альдегидная группа, но и первичная спиртовая группа. При этом образуются **гликаровые (сахарные) кислоты**.



альдоза

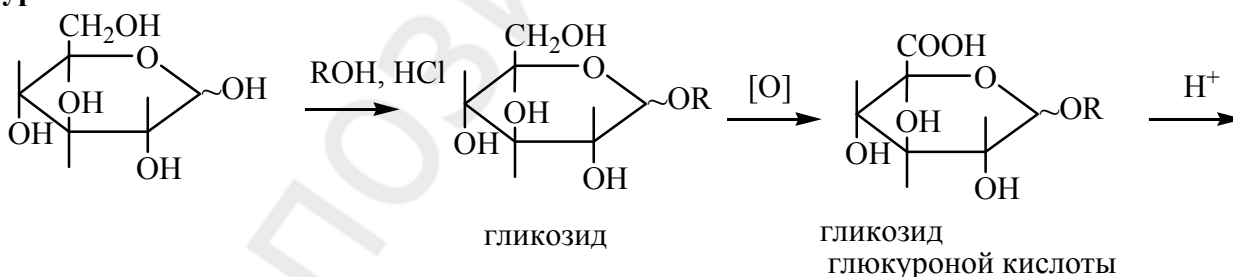
гликоновая кислота



альдоза

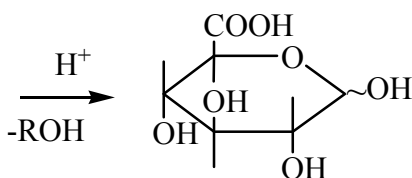
гликаровая кислота

При окислении первичноспиртовой группы у последнего атома углерода альдогексоз без затрагивания альдегидной группы (путем ее защиты переводом в гликозид) образуются **уроновые кислоты**.



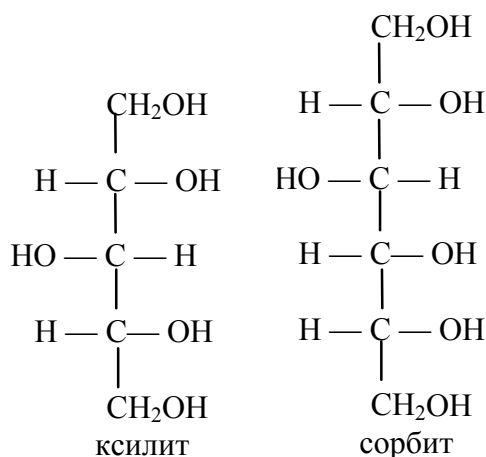
гликозид

гликозид
глюкуроновой кислоты



глюкуроновая кислота

Уроновые кислоты (глюкуроновая, галактуроновая) входят в состав гетерополисахаридов, а также



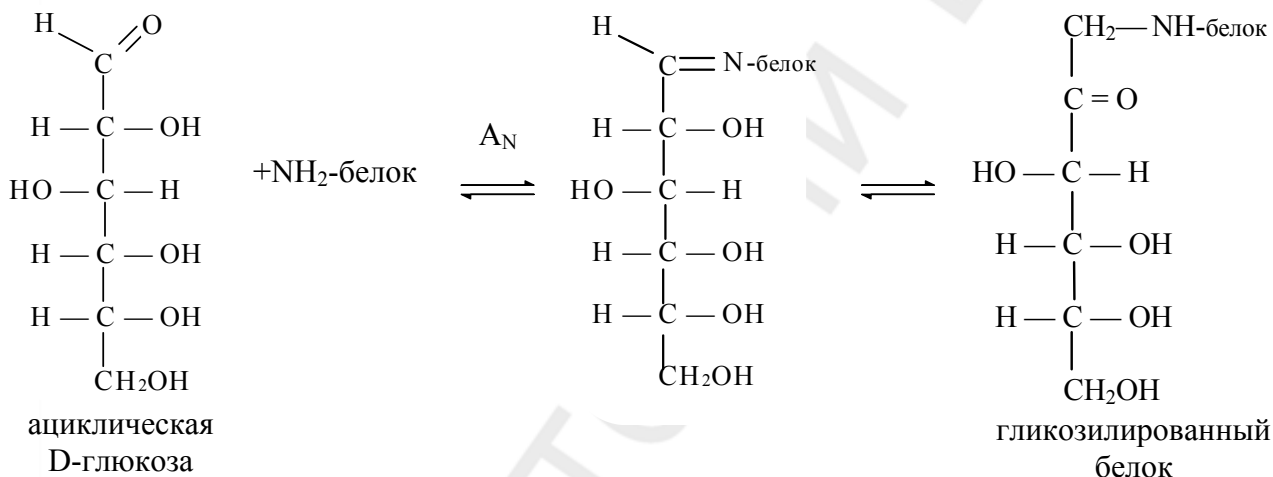
ксилит

сорбит

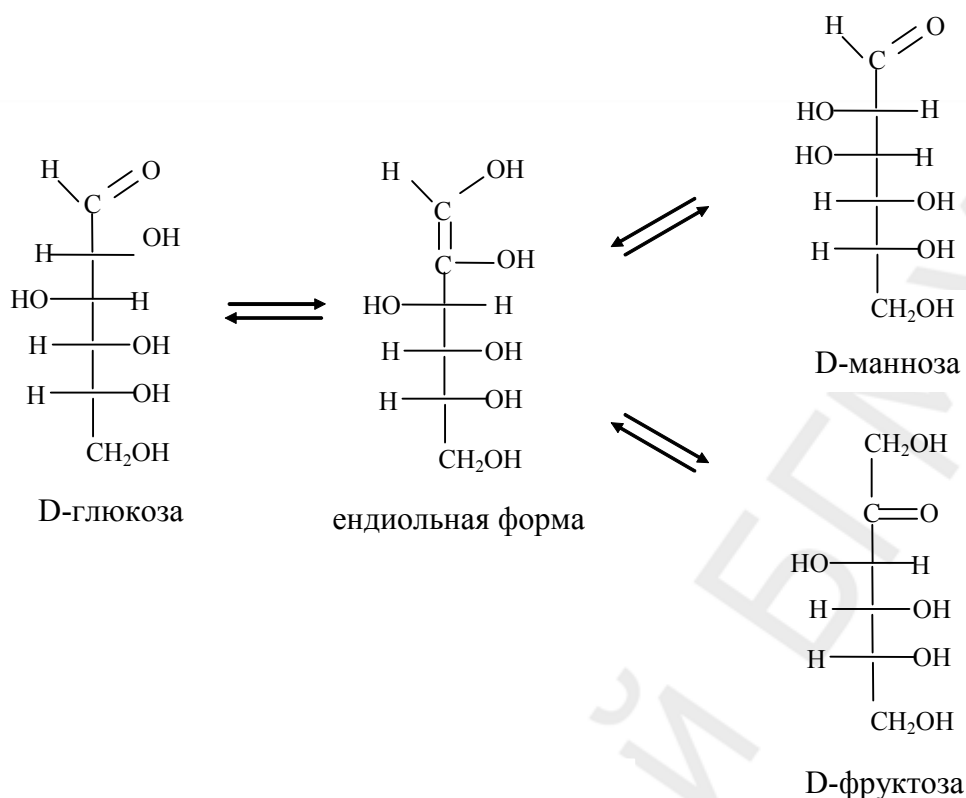
участвуют в детоксикации (связывании в виде гликозидов и выведении с мочой) ряда токсических соединений (фенолов, лекарственных веществ). Уроновые кислоты склонны к декарбосилированию, в результате которого образуются соответствующие пентозы.

Восстановление моносахаридов. При восстановлении моносахаридов образуются многоатомные спирты — альдиты. В качестве восстановителя применяется водород в присутствии катализаторов. Альдиты представляют собой кристаллические, легко растворимые в воде вещества, обладающие сладким вкусом; используются как заменители сахара при сахарном диабете. Ксилит образуется при восстановлении ксилозы, сорбит — глюкозы.

Реакция образования оснований Шиффа. При сахарном диабете, когда возрастает уровень глюкозы в крови, в связи с нарушением продукции гормона поджелудочной железы инсулина, возрастает и количество таутомерной ациклической формы глюкозы. Альдегидная форма глюкозы может образовывать основания Шиффа с аминокетонами белков (гемоглобина и др.). Продуктом этой реакции является нестабильное соединение, которое через преобразование Амандори превращается в стабильное соединение — гликозилированный белок, которое может быть определено количественно. Эта реакция неферментативная, ее скорость определяется концентрацией глюкозы. Определение уровня гликозилированного гемоглобина может служить показателем степени тяжести сахарного диабета.



Реакции эпимеризации моносахаридов. В разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре происходит изомеризация моносахаридов, т. е. получение из одного моносахарида равновесной смеси моносахаридов, различающихся конфигурациями атомов C-1 и C-2.

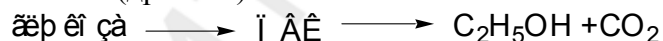


Так, водный раствор D-глюкозы после добавления к нему известковой воды через пять дней имеет состав: D-глюкозы — 63,5 %, D-маннозы — 2,5 % и D-фруктозы — 31 %.

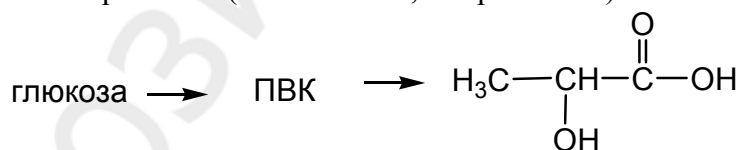
Превращение D-глюкозо-6-фосфата в D-фруктозо-6-фосфат протекает в организме под действием фермента фосфоглюкоизомеразы и является одной из стадий катаболизма глюкозы.

Брожение — процесс анаэробного расщепления органических веществ, происходящий под влиянием ферментов микроорганизмов. Выделяют несколько видов брожения.

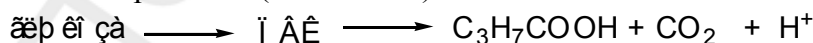
1. Спиртовое брожение (дрожжи)



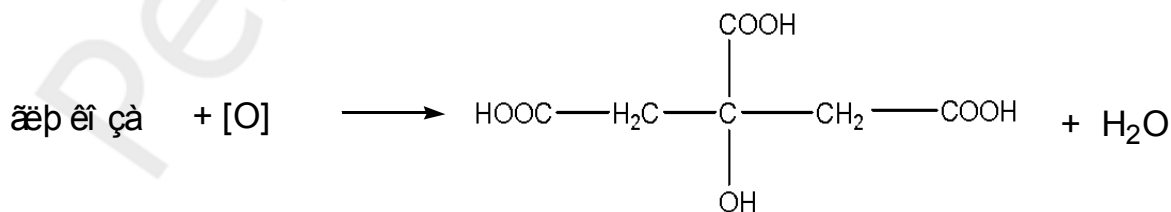
2. Молочнокислое брожение (Lactobacillus, Streptococcus)



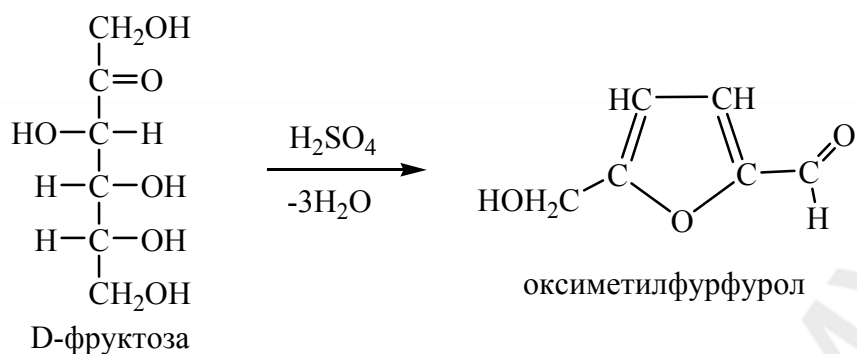
3. Маслянокислое брожение (Clostridium)



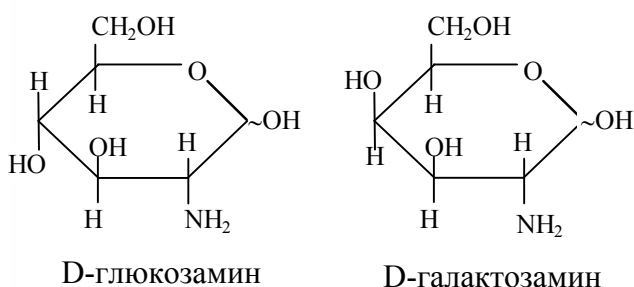
4. Лимоннокислое брожение (Aspergillus)



Для качественного определения кетогексоз используют реакцию Селиванова. В ходе этой реакции образуется оксиметилфурфурол, который затем конденсируется с резорцином, образуя комплекс, имеющий красную окраску.



ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОСАХАРИДОВ

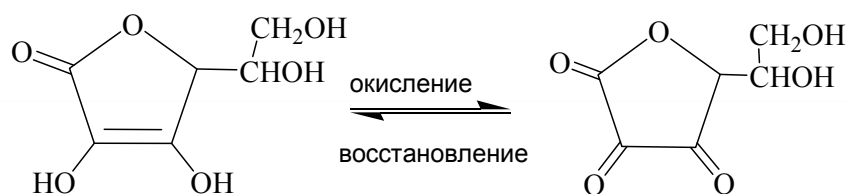


Аминосахара. Эти производные, содержащие вместо гидроксильной аминогруппы (чаще всего при C₂), обладают основными свойствами. Входят в состав гетерополисахаридов, в составе которых аминогруппа часто ацелирована.

Аскорбиновая кислота (витамин С) близка по структуре к моносахаридам и представляет собой γ-лактон 2-оксо-L-гулоновой кислоты. Проявляет довольно сильные кислотные свойства (pK_a = 4,2), обусловленные OH-группами эндиольного фрагмента. Аскорбиновая кислота синтезируется растительными и многими животными организмами. Исключение составляют морские свинки, некоторые птицы, обезьяны и человек. Поэтому в организм еловца аскорбиновая кислота должна поступать с продуктами питания в количестве 75 мг в сутки. Витамин С является водорастворимым антиоксидантом, а также необходим для синтеза коллагена. При недостатке витамина С развивается цинга.



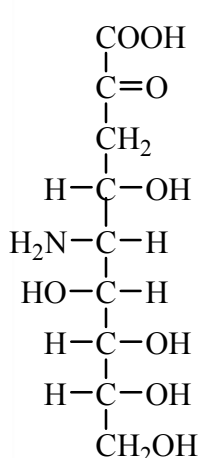
Аскорбиновая кислота окисляется в мягких условиях, и этот процесс обеспечивает некоторые окислительно-восстановительные реакции в организме, например, окисление α-аминокислоты пролина.



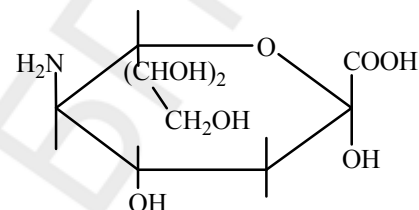
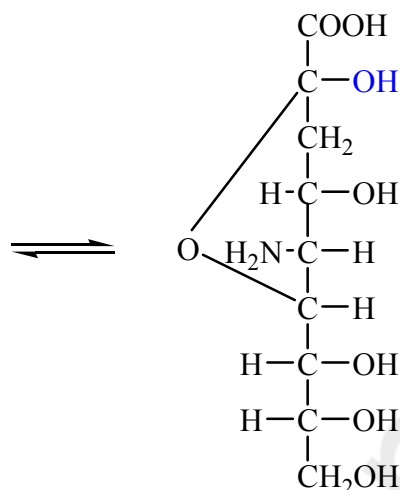
восстановленная форма

окисленная форма

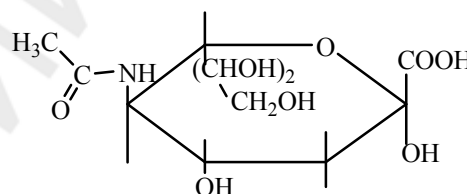
Нейраминовая кислота состоит из 9 атомов углерода, содержит несколько различных функциональных групп, может существовать в циклической (полуацетальной) и ациклической формах. N- и O-ацилированные производные нейраминовой кислоты называются **сиаловыми кислотами**. Сиаловые кислоты входят в состав сложных биополимеров, определяющих группу крови, а также сфинголипидов.



нейраминовая кислота



нейраминовая кислота по Хеурсу



N-ацетилнейраминовая кислота

Олиго- и полисахариды

Цель: сформировать знания принципов химического строения и основных химических свойств дисахаридов, гомо- и гетерополисахаридов во взаимосвязи с их биологическими функциями.

Литература

[1] С. 369–400, [2] С. 97–101.

Полисахаридами называются сложные углеводы (полигликозиды), способные подвергаться кислотному гидролизу с образованием моносахаридов или их производных. В отличие от моносахаридов они, как правило, не имеют сладкого вкуса, аморфны, нерастворимы в воде (образуют коллоидные растворы). Полисахариды подразделяется на **олигосахариды** и **высшие** гомо- и гетерополисахариды. При гидролизе олигосахаридов образуется от 2 до 10 остатков моносахаридов. К высшим полисахаридам относятся углеводы, содержащие в своих молекулах сотни и тысячи моносахаридных остатков. При гидролизе гомополисахаридов образуются остатки только одного моносахарида, при гидролизе гетерополисахаридов — смесь различных моносахаридов и их производных.

В зависимости от числа моносахаридов, образующихся при кислотном гидролизе олигосахаридов, они подразделяются на **ди-, три-, тетра-, пента-** и т. д. (до 10) **сахариды**.

Природные полисахариды выполняют в основном такие важнейшие функции как: 1) функцию резервного энергетического депо, например, гликоген в тканях человека и животных, крахмал — в растительных организмах; 2) структурную, например, гетерополисахариды соединительной ткани, хрящей, кожи и т. д. Кроме того, углеводные остатки, особенно, олигосахаридные, связанные с белками клеточных мембран, выполняют функции специфических маркеров поверхностей клеток и биополимеров, обуславливающих их узнавание другими клетками.

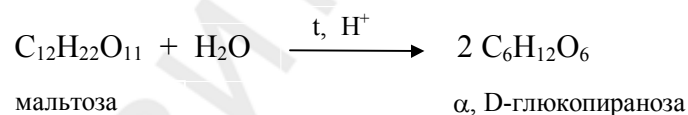
ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ДИСАХАРИДЫ

Дисахариды являются обычно транспортной или запасной формой углеводов, важны в питании. Они построены из гексоз и имеют общую молекулярную формулу $C_{12}H_{22}O_{11}$. В зависимости от типа гликозидной связи, связывающей остатки моносахаридов, дисахариды делятся на восстанавливающие и невосстанавливающие.

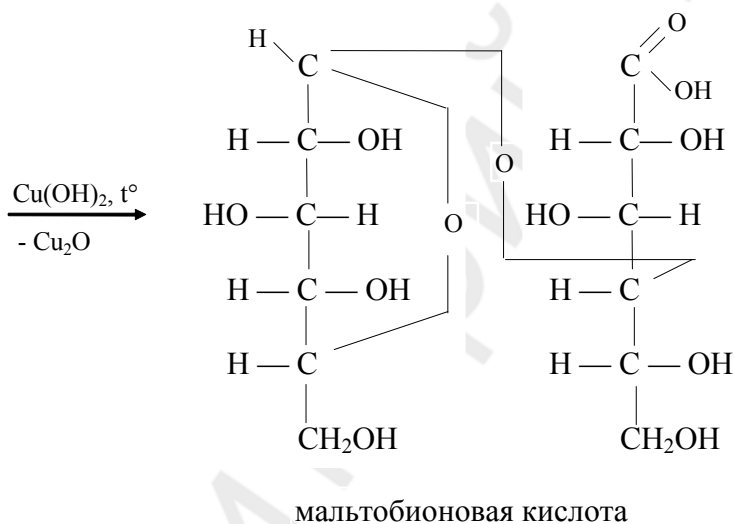
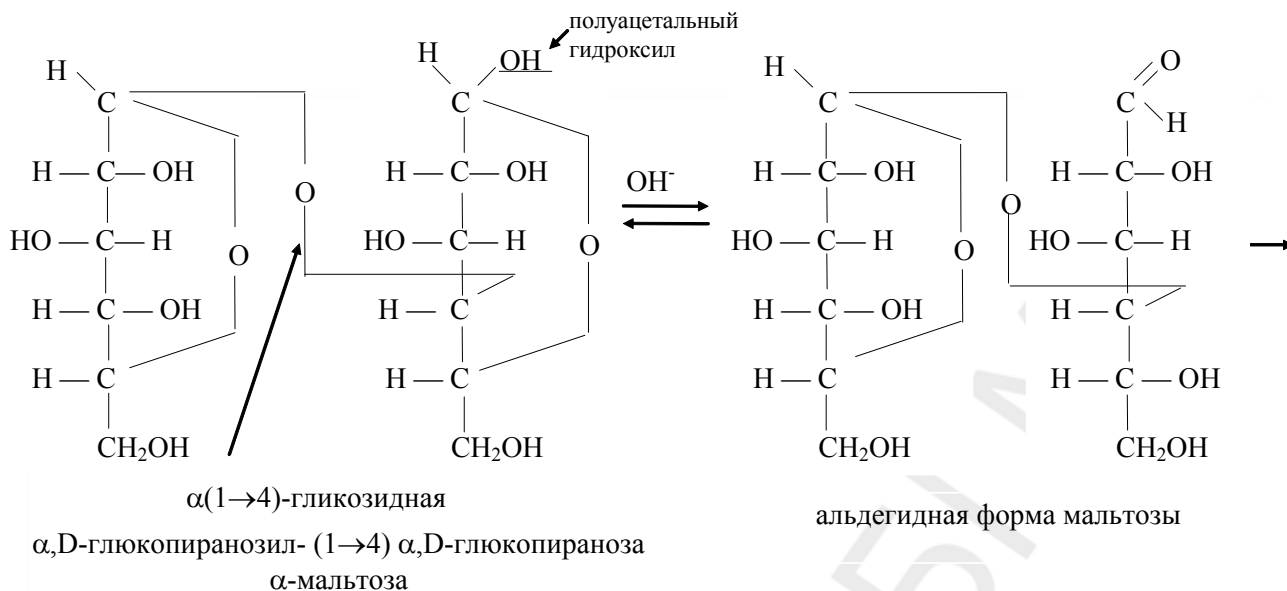
У **восстанавливающих** дисахаридов гликозидная связь образована с участием полуацетального гидроксила одного моносахаридного остатка и спиртового гидроксила другого моносахаридного остатка. Такой дисахарид сохраняет в своей **структуре свободный полуацетальный гидроксил и может в щелочной среде превращаться в альдегидную форму и давать реакции «серебряного зеркала», Троммера, Фелинга**, т. е. проявлять восстанавливающие свойства. К дисахаридам с таким типом гликозидной связи относятся мальтоза, лактоза, лактулоза и целлобиоза. Они мутаротируют в растворе, могут образовывать гликозиды со спиртами, аминами, другими моносахаридами.

У **невосстанавливающих** дисахаридов, примером которых является сахароза, гликозидная связь образуется с участием полуацетальных гидроксильных групп обоих моносахаридных остатков. В результате дисахарид не сохраняет свободного полуацетального гидроксильного остатка, не может превращаться в ациклическую форму и не проявляет восстановительных свойств, не мутаротирует в растворе, не способен далее образовывать гликозиды.

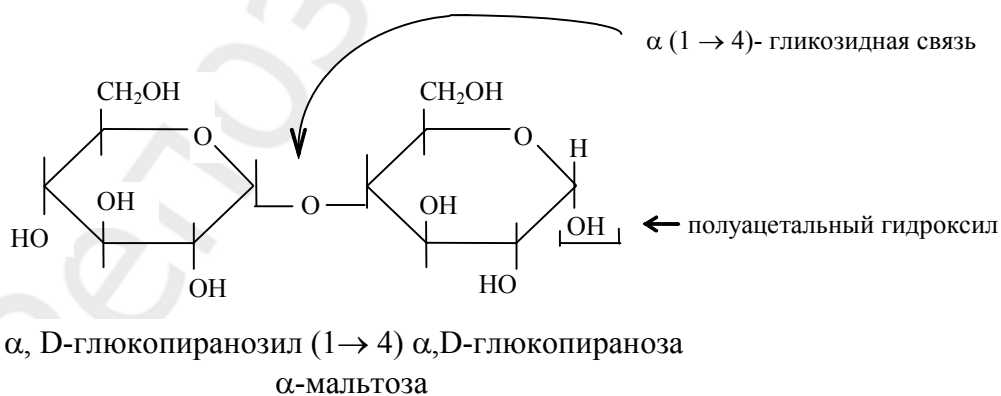
Мальтоза — солодовый сахар, образуется при осахаривании крахмала под действием ферментов солода или слюны. При кислотном гидролизе мальтозы образуются 2 молекулы α ,D-глюкопиранозы:



Химическое название дисахаридам дается, как гликозидам: указывается тип гликозида (O или N), первый остаток моносахарида называется как радикал с окончанием «ил», далее указывается тип гликозидной связи (1→4) и добавляется название второго моносахарида с окончанием «оза», так как мальтоза может еще образовывать гликозиды по свободному полуацетальному гидроксилу.

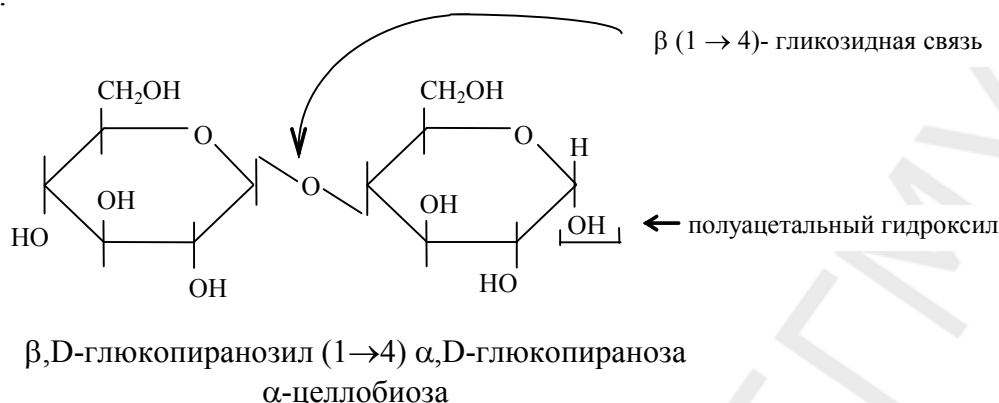


Строение мальтозы по Хеурсу:

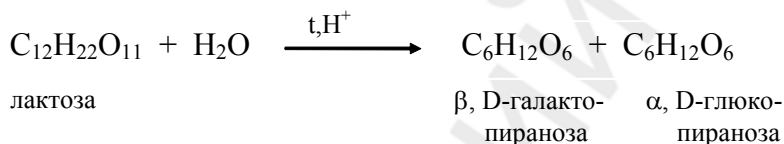


Целлобиоза образуется при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы. В целлобиозе остатки двух молекул D-глюкопиранозы связаны $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью. Отличие целлобиозы от мальтозы состоит в том, что аномерный атом углерода, участвующий в образовании гликозидной связи имеет β -конфигурацию. Растворы целлобиозы мутаротируют.

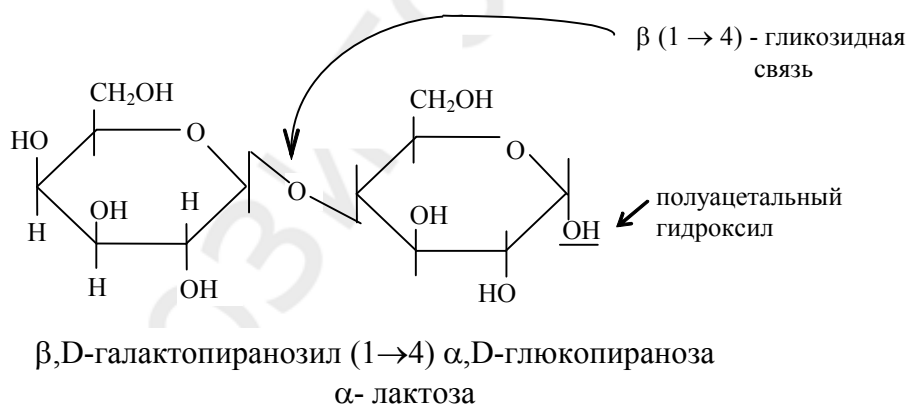
Целлобиоза расщепляется ферментом β -глюкозидазой, который в организме человека отсутствует. Поэтому целлобиоза и соответствующий полисахарид целлюлоза не могут расщепляться ферментами желудочно-кишечного тракта и служить источниками питания для человека.



Лактоза — молочный сахар, содержится в молоке (женском — до 8 %, в коровьем — 4–5 %). В сыроваренной промышленности ее получают из молочной сыворотки после отделения творога. При кислотном гидролизе лактозы образуются:



Остатки этих моносахаридов в лактозе связаны $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидной связью, в образовании которой принимает участие полуацетальный гидроксил β ,D-галактопиранозы. В остатке α ,D-глюкопиранозы сохраняется свободный полуацетальный гидроксил, поэтому лактоза также обладает восстанавливающими свойствами.

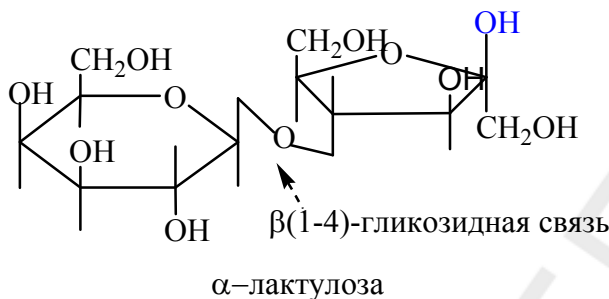


Лактозу применяют в фармацевтической промышленности при изготовлении порошков и таблеток, а также как питательное средство в искусственных смесях для грудных детей. Она способствует развитию в пищеварительном тракте микроорганизмов *Lactobacillus bifidus*, использующих лактозу для своей жизнедеятельности с образованием молочной и уксусной кислот, которые препятствуют размножению патогенных бактерий. В женском молоке содержатся и других олигосахариды (три-, тетра-, и пентасахариды), содержащие лактозу, связанную с аминсахарами и сиаловой кислотой (иногда фукозой). Эти олигосахариды также имеют большое значение для формирования естественной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте грудных детей.

Лактулоза — восстанавливающий дисахарид, состоящий из остатков галактозы и фруктозы, искусственно синтезируемый для использования в медицине в качестве лекарст-

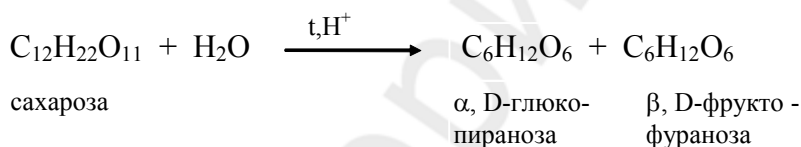
венного средства, а также в пищевой промышленности как добавки к молочным продуктам. Ферментами желудочно-кишечного тракта человека лактулоза не расщепляется, но может использоваться микроорганизмами кишечника человека. Поэтому использование в питании продуктов с лактулозой способствует оздоровлению нормальной кишечной микрофлоры.

Галактоза в структуре лактулозы представлена пиранозной формой. Фруктоза — фуранозной. Тип связи между моносахаридными остатками — $\beta(1\rightarrow4)$ гликозидная.

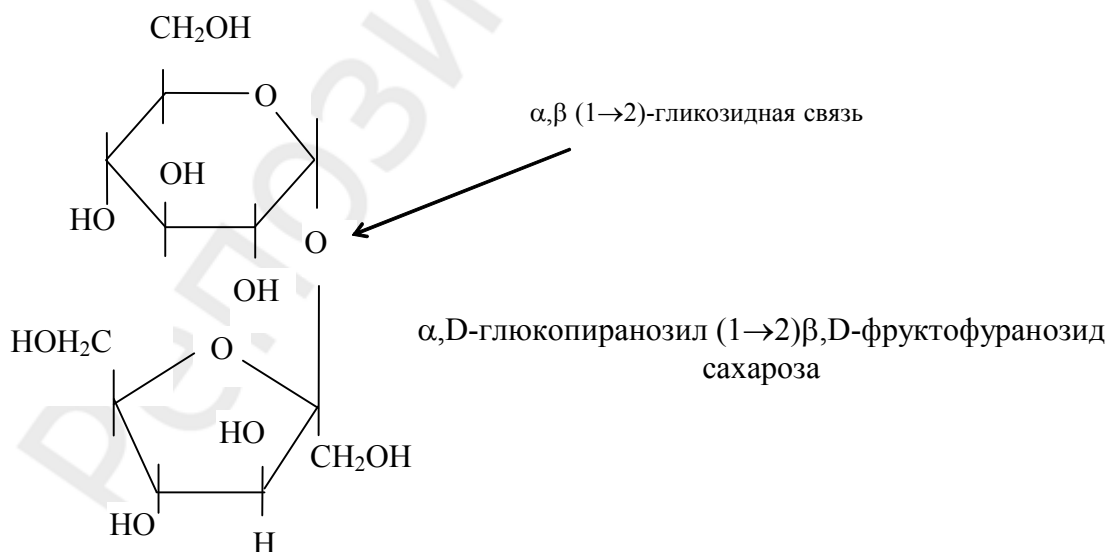


САХАРОЗА КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НЕВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ ДИСАХАРИДОВ

Сахароза — свекловичный (тростниковый) сахар, содержится в сахарной свекле (от 16 до 18 %), в сахарном тростнике (до 28 % от сухого вещества), соках растений и плодах, используется в питании (сахар). При гидролизе сахарозы образуются:



Сахароза не обладает восстанавливающими свойствами и не мутаротирует, так как в образовании $\alpha, \beta(1\rightarrow2)$ -гликозидной связи, соединяющей остатки этих моноз, принимают участие оба полуацетальных гидроксила. В названии сахарозы вторая молекула моносахарида получает характерное для гликозидов окончание «озид».

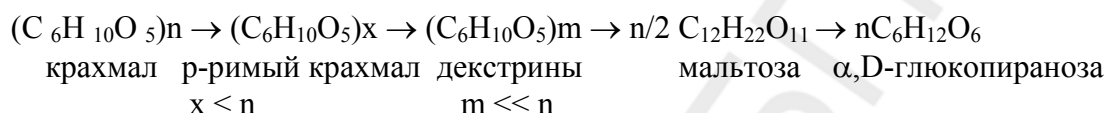


Сахароза вращает плоскость поляризации света вправо на $+66,5^\circ$. При кислотном или ферментативном гидролизе сахарозы (фермент инвертаза) образуется эквимолекулярная смесь D-глюкозы и D-фруктозы, которая обладает левым вращением, так как образующаяся фруктоза значительно сильнее вращает плоскость поляризации света влево, чем глюкоза

вправо. Таким образом, в процессе гидролиза сахарозы происходит обращение направления вращения плоскости поляризации света с правого на левый, т. е. инверсия, поэтому продукты гидролиза сахарозы называют **инвертным сахаром**. Инвертный сахар является основной составной частью пчелиного меда.

ВЫСШИЕ ПОЛИСАХАРИДЫ

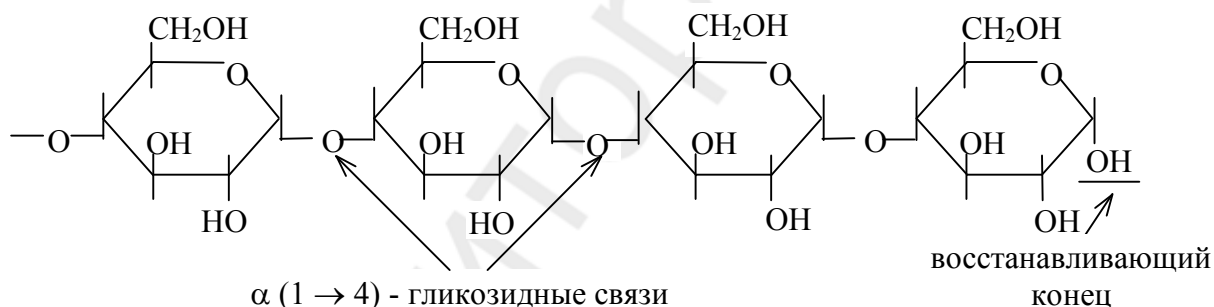
Крахмал $(C_6H_{10}O_5)_n$ — основной запасной гомополисахарид растений. Он образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, зернах злаковых культур. Крахмал — белое аморфное вещество. В холодной воде нерастворим; в горячей — набухает и образует клейстер. С йодом дает интенсивное сине-фиолетовое окрашивание, исчезающее при нагревании. При нагревании в кислой среде идет стадийный гидролиз крахмала:



Сам крахмал не обладает восстанавливающими свойствами. Декстрины обладают восстанавливающими свойствами, растворимы в воде, имеют сладкий вкус. В частности, декстринизация крахмала осуществляется в процессе выпечки хлеба. Декстрины могут использоваться для приготовления клея.

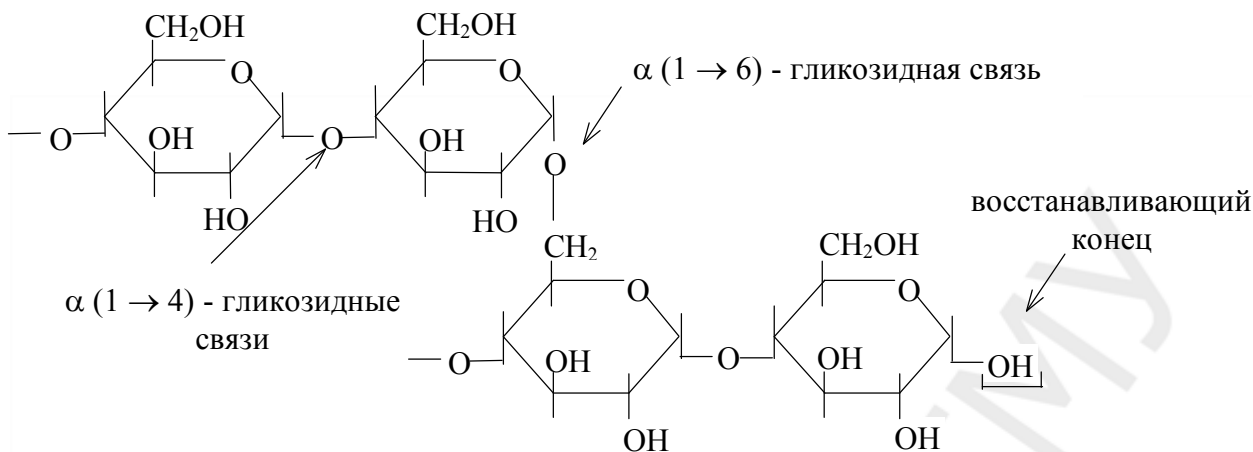
Крахмал неоднороден и состоит из двух фракций: амилозы (10–20 %) и амилопектина (80–90 %).

Амилоза состоит из остатков α ,D-глюкопиранозы, связанных в линейную последовательность $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями.



Макромолекула амилозы имеет и вторичную α -спиральную структуру, в которой на каждый виток спирали приходится 6 моносахаридных звеньев. Может образовывать соединения включения. Именно соединение включения амилозы с йодом имеет интенсивное сине-фиолетовое окрашивание.

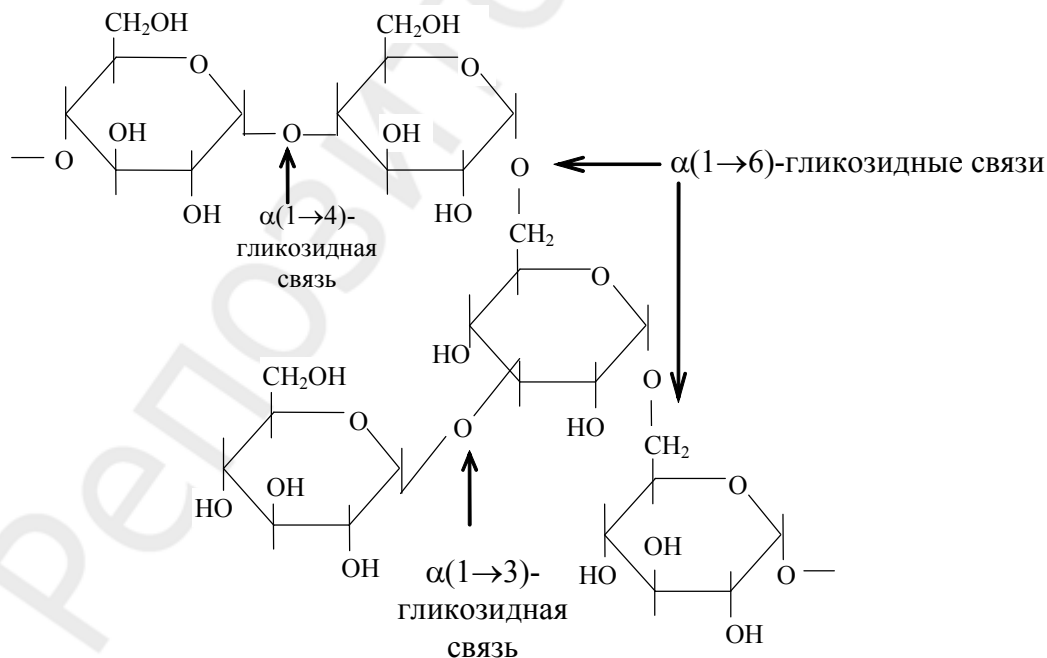
Амилопектин, в отличие от амилозы, имеет разветвлённое строение. В цепи α ,D-глюкопиранозные остатки связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями, а в точках разветвления $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -гликозидными связями. Ответвления встречаются через каждые 20–25 остатков.



В пищеварительном тракте человека происходит гидролиз крахмала под действием ферментов, расщепляющих $\alpha(1\rightarrow4)$ и $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозидные связи. Конечными продуктами гидролиза являются α, D -глюкопираноза и мальтоза.

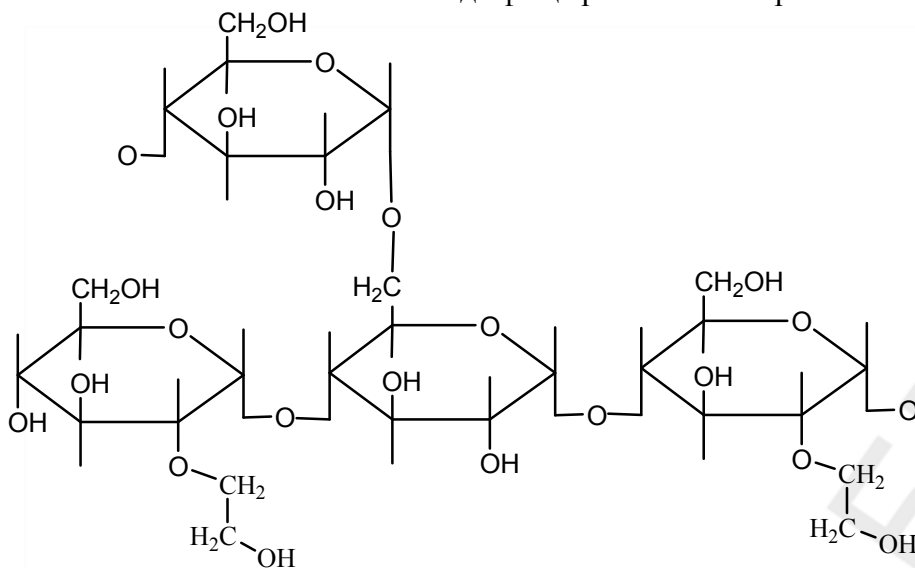
Гликоген — $(C_6H_{10}O_5)_n$ — запасной полисахарид клеток животных и человека, но встречается в грибах и некоторых растениях. У животных и человека обычно присутствует во всех клетках, но больше всего — в печени (до 20 %) и мышцах (до 4 %). Все процессы жизнедеятельности, в первую очередь мышечная работа, сопровождаются расщеплением гликогена с высвобождением α, D -глюкопиранозы. Гликоген по строению подобен амилопектину, но имеет еще больше разветвлений (через каждые 6–10 остатков); наряду с первичными, имеются и вторичные ответвления. Компактная и сильно разветвленная структура гликогена позволяет эффективно депонировать глюкозу, а также быстро и эффективно ее отщеплять от каждого из ответвлений при физических нагрузках. **Гликоген, в отличие от крахмала, дает красно-бурое окрашивание с йодом.**

Декстраны — $(C_6H_{10}O_5)_n$ — полисахариды бактериального происхождения, построены из α, D -глюкопиранозы. Их макромолекулы сильно разветвлены. Основным типом связи является $\alpha(1\rightarrow6)$, а в местах разветвлений — $\alpha(1\rightarrow4)$, $\alpha(1\rightarrow3)$ и реже $\alpha(1\rightarrow2)$ -гликозидные связи.

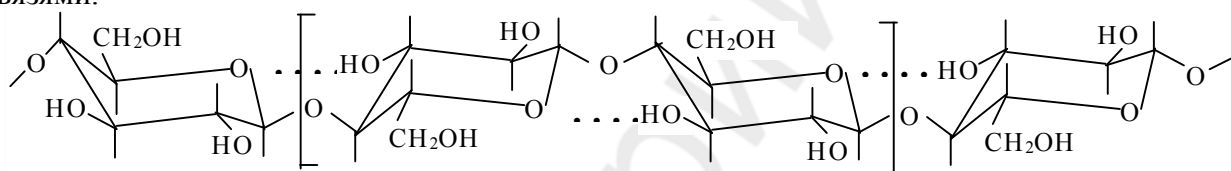


Декстран имеет молекулярную массу порядка 300 000–400 000 и используется для изготовления сефадексов, применяемых в гельфильтрации. Частично гидролизованный декстран с молекулярной массой 60 000–90 000 в изотоническом растворе NaCl (0,85 %) использовался ранее в качестве плазмозаме-

шающих растворов. В настоящее время для этой цели применяются средства, изготовленные на основе модифицированного крахмала.



Целлюлоза или **клетчатка** представляет собой линейный гомополисахарид, состоящий из остатков β ,D-глюкопиранозы, соединенных между собой β (1 \rightarrow 4)-гликозидными связями.



Структурным повторяющимся фрагментом в целлюлозе является биозный фрагмент — целлобиоза. В этом фрагменте второй моносахаридный остаток β ,D-глюкопиранозы повернут на 180° по отношению к предыдущему. Это позволяет целлюлозе иметь линейную структуру, дополнительно стабилизированную водородными связями. Водородные связи могут образовываться между кислородным атомом пиранозного цикла и спиртовым гидроксильной группой 3-го углеродного атома следующего цикла, а также между соседними цепями. Такая упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, позволяющие целлюлозе формировать клеточную стенку растений.

Клетчатка не расщепляется ферментами желудочно-кишечного тракта человека, но она должна быть обязательным компонентом пищи, поскольку создает чувство насыщения, стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта, является субстратом для бактерий желудочно-кишечного тракта, синтезирующих витамины группы B, способствует адсорбции токсических веществ в толстом кишечнике и их выведению, что снижает риск развития злокачественных новообразований толстого кишечника.

ПОНЯТИЕ О СТРУКТУРЕ ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДОВ

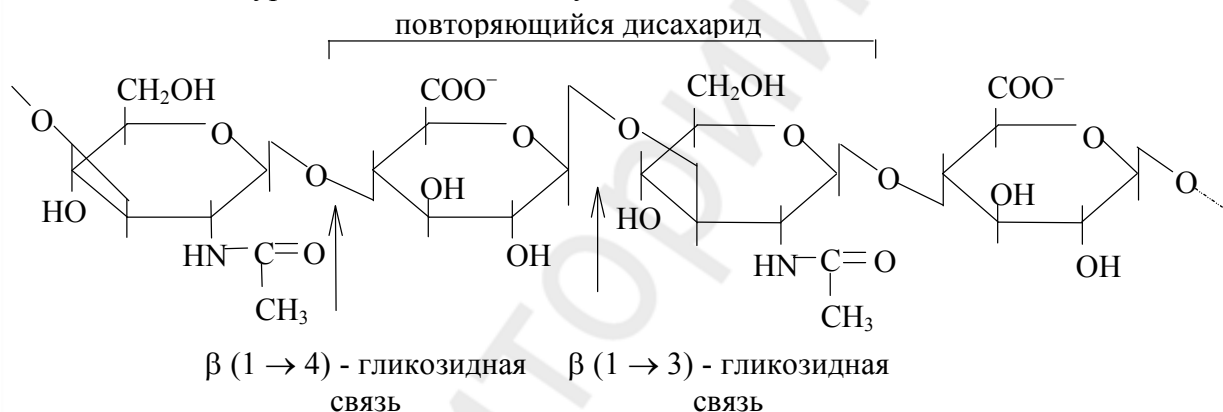
Гетерополисахариды — высшие полисахариды, при кислотном гидролизе которых образуется смесь производных моносахаридов — аминасахара и уоновые кислоты.

Гликозаминогликаны — гетерополисахариды с длинными неразветвленными цепями, состоящими из повторяющихся дисахаридных звеньев. Их называют гликозаминогликанами потому, что один из двух остатков в повторяющемся дисахариде представлен аминасахаром (N-ацетилглюкозамином или N-ацетилгалактозамином). В большинстве случаев, один

из этих аминсахаров сульфатирован (этерифицирован остатками серной кислоты), а второй представляет собой уроновую кислоту. Присутствие у многих сахарных остатков ионизированных сульфатных или карбоксильных групп придает гликозаминогликанам большой отрицательный заряд и способность притягивать множество таких осмотически активных ионов, как Na^+ . Большое количество полярных гидрофильных групп и высокая осмотическая концентрация ионов способствуют гидратации гликозаминогликанов и матрикса соединительной ткани в целом. Это создает давление набухания (тургор), позволяющее матриксу образовывать рыхлый гидратированный гель и противостоять сжимающим силам. Именно таким образом сопротивляется сжатию, например, матрикс хряща. В то же время, гелевая структура не препятствует быстрой диффузии водорастворимых молекул и миграции клеток.

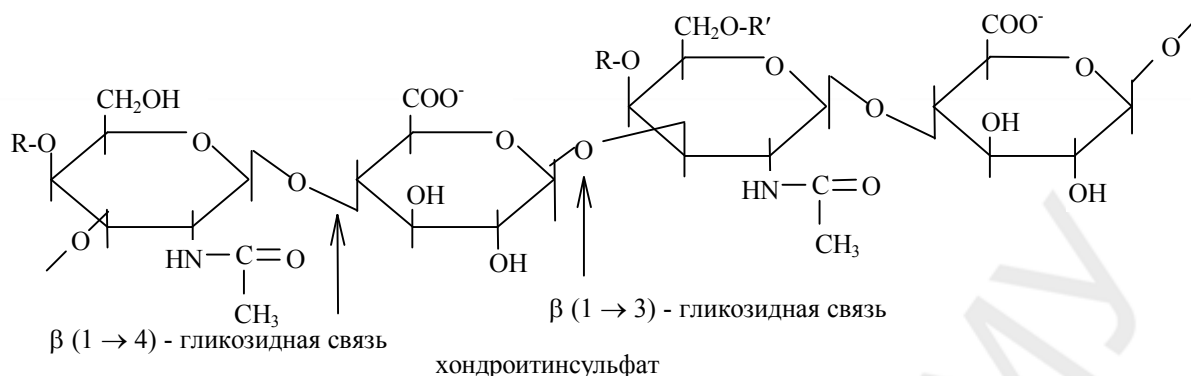
К гликозаминогликанам относятся: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, гепарин и др.

Гиалуроновая кислота является основным компонентом соединительной ткани. В больших количествах она содержится в синовиальной жидкости суставов, стекловидном теле глаза, пуповине, а также, в коже. Ее повторяющейся структурной единицей является дисахаридный фрагмент, состоящий из β ,D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил- β ,D-глюкозамина, связанных между собой $\beta(1\rightarrow3)$ -гликозидной связью. Повторяющиеся же дисахаридные фрагменты связаны друг с другом $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидными связями, образуя цепочку между полуацетальным гидроксильным группам N-ацетилглюкозамина и спиртовым гидроксильным группам у 4-го углеродного атома глюкуроновой кислоты следующей единицы.



Гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу свыше 10 млн и отличается высокой вязкостью. Гиалуроновая кислота играет важную роль в сопротивлении организма вторжению бактерий. Однако ряд бактерий, секретирующих гиалуронидазу (фермент, расщепляющий гиалуроновую кислоту), могут легко распространяться в организме, устраняя препятствие, создаваемое вязкой гиалуроновой кислотой. В соединительной ткани гиалуроновая кислота обычно связана с белками.

Хондроитинсульфаты по структуре, локализации в тканях и выполняемым функциям напоминают гиалуроновую кислоту, за тем исключением, что гексозамин представлен N-ацетил- β ,D-галактозамином, а отдельные гидроксильные группы в 4, 6 или обоих положениях N-ацетил-галактозаминного остатка этерифицированы остатками серной кислоты.

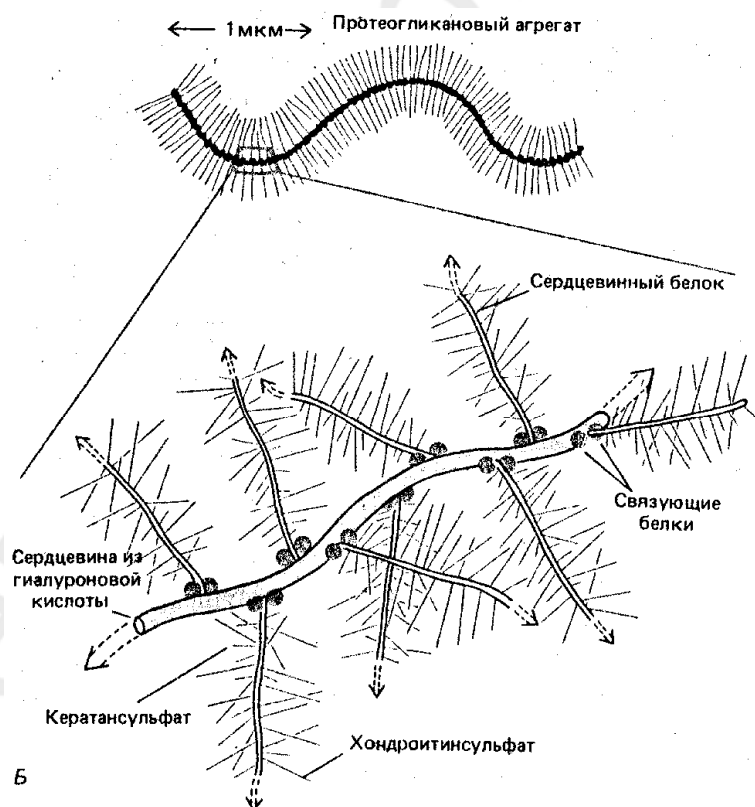


Хондроитин-4-сульфат: $R = SO_3^-$, $R' = H$; хондроитин-6-сульфат: $R = H$, $R' = SO_3^-$
 Хондроитин-4,6-дисульфат: $R = R' = SO_3^-$.

Хондроитинсульфаты обычно встречаются только в связанном с белками виде (протеогликаны). **Протеогликаны** — это группа углевод-белковых биополимеров, в которых преобладает доля углеводного компонента. Свойства протеогликанов, главным образом, определяются полисахаридными составляющими. Основным типом связей между полисахаридной и полипептидной цепями служит O-гликозидная связь.

В хрящевой и соединительной ткани хондроитинсульфаты прочно связываются с гиалуроновой кислотой с помощью связующих белков, образуя очень большие агрегаты.

Эти агрегаты можно наблюдать в электронном микроскопе.



Схематическое строение протеогликанового агрегата хрящевой ткани

В составе протеогликановых агрегатов протеогликановые молекулы выступают в роли субъединиц нековалентно связанных с помощью небольших, так называемых, связывающих белков с длинной цепью гиалуроновой кислоты. Подобные структуры придают хрящам более твёрдую консистенцию и вместе с тем — большую упругость.

Гликопротеины представляют собой смешанные биополимеры, состоящие из молекул белка, к которой ковалентно присоединены олигосахаридные цепи. В гликопротеинах преобладает доля белкового компонента.

Гликопротеины входят в состав всех органов тканей и клеток организма человека и животных; они содержатся в секреторных жидкостях и плазме крови. Функции их чрезвычайно разнообразны. Среди них встречаются ферменты, гормоны, белки иммунной системы, компоненты плазмы крови, муцины, рецепторы клеточных мембран и т. д.

СТРУКТУРА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АМИНОКИСЛОТ КАК ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель: сформировать знания стереохимического строения и реакционной способности аминокислот как гетерофункциональных соединений, являющихся структурными компонентами пептидов и белков; умения проводить качественные реакции на аминокислоты.

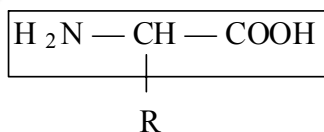
Литература

[1] С. 314–345, [2] С. 102–109, [3] С. 14–21.

Аминокислоты — гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат одновременно аминогруппу и карбоксильную группу. В зависимости от положения аминогруппы по отношению к карбоксильной группе различают α -, β -, γ -, δ -, ϵ -аминокислоты. Аминокислоты с более удалёнными друг от друга функциональными группами объединяют в обозначении ω -аминокислоты.

В зависимости от числа амино- и карбоксильных групп аминокислоты разделяют на моноаминомонокарбоновые, моноаминомонодикарбоновые, диаминомонокарбоновые.

Наиболее распространёнными в природе и биологически значимыми являются α -аминокислоты, имеющие общую формулу и отличающиеся друг от друга только строением радикала R.



В настоящее время в природных соединениях обнаружено свыше 300 аминокислот, из которых только 20 входят в состав практически всех белковых молекул, они получили название **протеиногенных**.

Протеиногенными называются 20 аминокислот, которые кодируются генетическим кодом и включаются в белки в процессе трансляции.

В номенклатуре α -аминокислот обычно используют тривиальные названия, принятые ИЮПАК. Сокращённое трёхбуквенное обозначение аминокислот используется при записи строения пептидов и белков.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

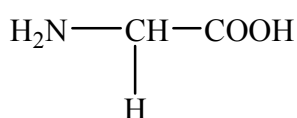
Современная классификация аминокислот основана на полярности радикалов (R), т. е. способности их к взаимодействию с водой при физиологических значениях pH (близких к pH 7,0). Выделяют две группы аминокислот:

- 1) α -аминокислоты с **неполярными** (гидрофобными) радикалами;
- 2) α -аминокислоты с **полярными** (гидрофильными) радикалами;

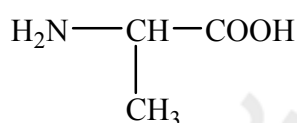
Аминокислоты с неполярными радикалами

К аминокислотам с гидрофобным радикалом относятся аминокислоты с алифатическими и ароматическими боковыми радикалами. В структуре белков эти радикалы стремятся располагаться внутри глобул и участвуют в гидрофобном взаимодействии.

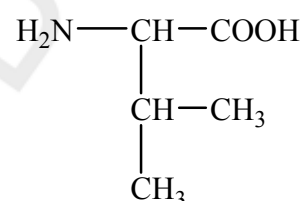
Аминокислоты с неполярным алифатическим радикалом



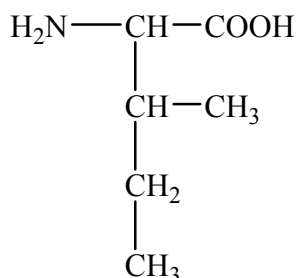
2-аминоэтановая кислота
глицин
Gly



2-аминопропановая кислота
L-аланин
Ala

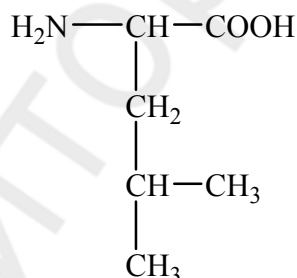


2-амино-3-метилбутановая
кислота
L-валин
Val

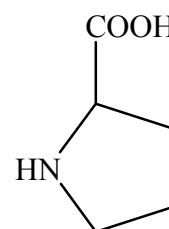


2-амино-4-метилпентановая
кислота

L-лейцин
Leu

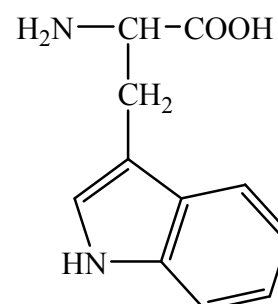
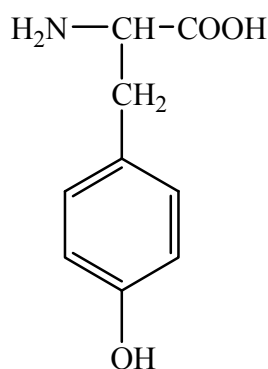
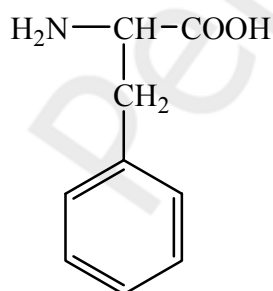


2-амино-3-метилпентановая
кислота
L-изолейцин
Ile



2-пирролидин-карбоновая
кислота
L-пролин
Pro

Аминокислоты с неполярным ароматическим радикалом



2-амино-3-фенилпропановая
кислота
L-фенилаланин
Phe

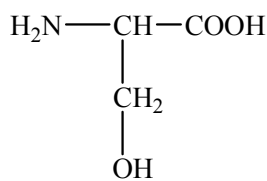
2-амино-3-(*p*-гидрокси-
фенил)-пропановая кисло-
та
L-тирозин
Tyr

2-амино-3-(3-индолил)-
пропановая кислота
L-триптофан
Trp

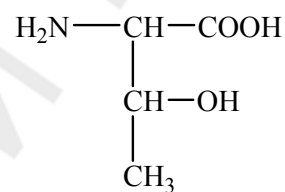
Аминокислоты с полярными (гидрофильными) радикалами

Для гидрофильных радикалов α -аминокислот характерно наличие в них функциональных ионогенных или неионогенных групп. В структуре белков ионогенные группы α -аминокислот, как правило, располагаются на поверхности макромолекулы и обуславливают электростатические (ионные) взаимодействия. В полярных неионогенных радикалах α -аминокислот содержатся либо спиртовые, либо амидные группы. Эти неионогенные радикалы могут располагаться как на поверхности, так и внутри белковых молекул, участвуя в образовании водородных связей с другими полярными группами или молекулами.

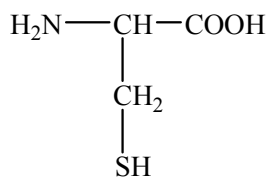
Аминокислоты с полярным неионизирующимся радикалом



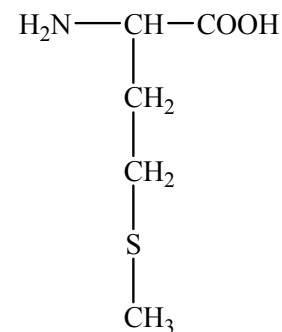
2-амино-3-гидроксипропановая кислота
L-серин
Ser



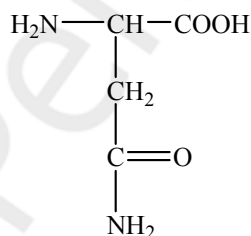
2-амино-3-гидоксибутановая кислота
L-треонин
Thr



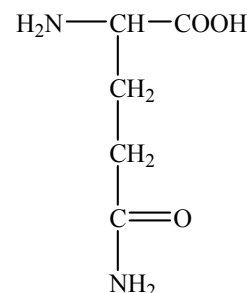
2-амино-3-меркаптопропановая кислота
L-цистеин
Cys



2-амино-4-метилтиобутановая кислота
L-метионин
Met

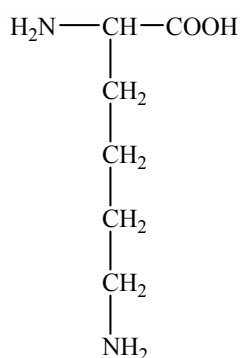


моноамид 2-аминобутандиовой кислоты
L-аспарагин
Asn

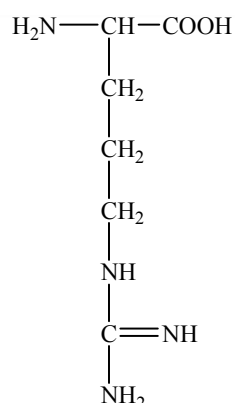


моноамид 2-аминопентандиовой кислоты
L-глутамин
Gln

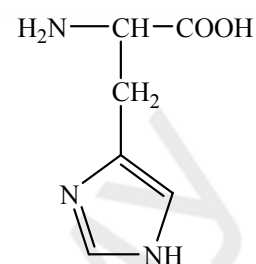
Аминокислоты с полярным ионизирующимся положительно радикалом



2,6-диаминогексановая
кислота
L-лизин Lys

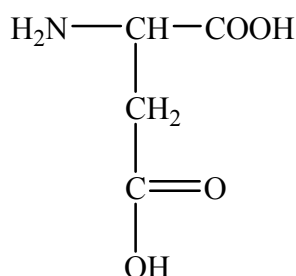


2-амино-5-гуанидилпентановая
кислота
L-аргинин Arg

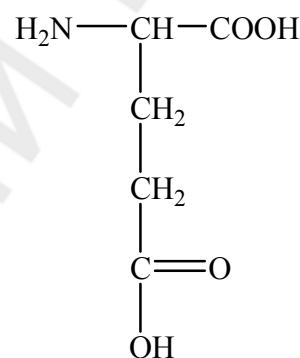


2-амино-3-(4-имидазол)-
пропановая кислота
L-гистидин His

Аминокислоты с полярным ионизирующимся отрицательно радикалом



2-аминобутандиовая кислота
L-аспарагиновая кислота
Asp



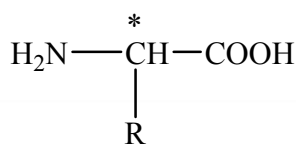
2-аминопентандиовая кислота
L-глутаминовая кислота
Glu

Многие α -аминокислоты синтезируются в организме, некоторые же необходимые для синтеза белков α -аминокислоты не синтезируются в организме и должны поступать с пищей, такие аминокислоты называют **незаменимыми**. К ним относятся: аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин. Аргинин и гистидин являются незаменимыми только для детей первого года жизни; в организме взрослого человека они синтезируются.

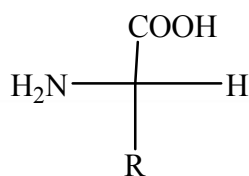
СТЕРЕОХИМИЯ АМИНОКИСЛОТ

Важнейшим свойством аминокислот, образующихся в процессе гидролиза природных белков, является их оптическая активность. Это свойство связано с наличием в молекуле всех природных аминокислот (за исключением глицина) в α -положении асимметрического атома углерода.

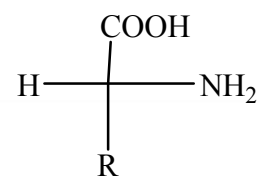
Большинство α -аминокислот содержит в молекуле один асимметрический атом углерода и существует в виде двух оптически активных энантиомеров и оптически неактивного рацемата.



α -аминокислота



L- α -аминокислота

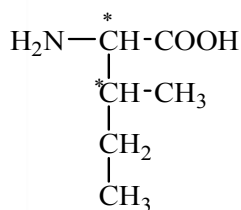


D- α -аминокислота

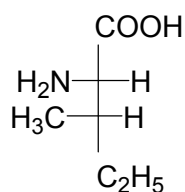
Относительная конфигурация α -аминокислот определяется по конфигурационному стандарту — глицериновому альдегиду — с использованием «гидроксикислотного ключа». Расположение в проекционной формуле Фишера аминогруппы слева соответствует L-конфигурации (подобно OH-группе в L-глицериновом альдегиде), справа — D-конфигурации хирального атома углерода.

Все аминокислоты, образующиеся при гидролизе природных белков в условиях, исключающих рацемизацию, принадлежат к L-ряду. Величина и знак оптического вращения зависят от природы радикалов аминокислот и значения pH раствора, в котором измеряют оптическую плотность.

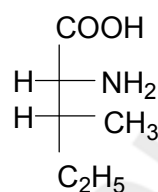
Изолейцин и треонин содержат в молекуле по два хиральных центра и могут существовать в виде четырех диастереомеров (две пары энантиомеров).



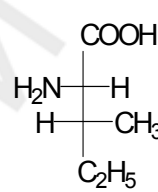
изолейцин



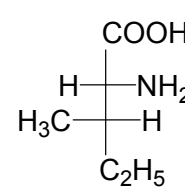
L-изолейцин



D-изолейцин



L-алло-изолейцин



D-алло-изолейцин

Из этих четырех стереоизомеров только один используется для построения белков человеческого организма. В состав белков входит L-изолейцин. В названии той пары энантиомеров, стереоизомер которой не является структурным элементом белков, используется приставка *алло*- (от греч. *allos* — другой).

В белках микроорганизмов и пептидах могут встречаться и D-аминокислоты. Так, D-изомеры глутаминовой кислоты, аланина, валина, фенилаланина, лейцина и ряда других открыты в клеточной стенке бактерий.

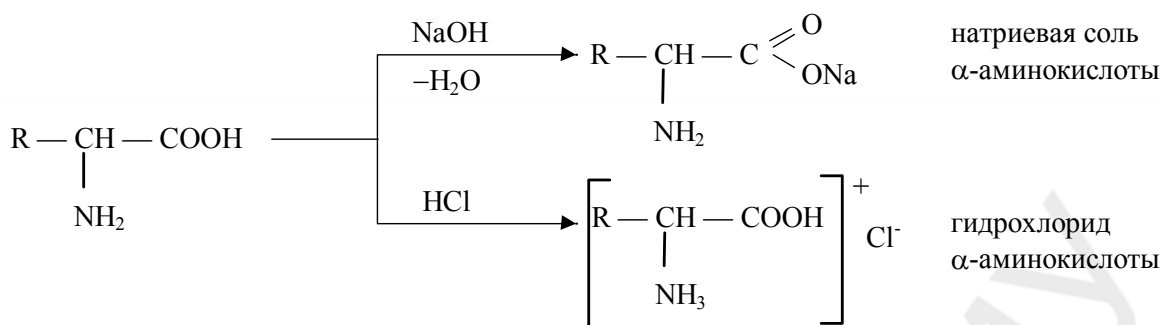
Согласно R,S-системе обозначений асимметрический атом углерода у α -аминокислот L-ряда имеет S-конфигурацию (исключение составляет цистеин).

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

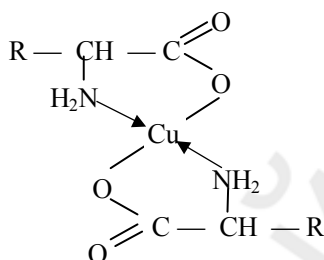
α -Аминокислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Они хорошо растворимы в воде и малорастворимы в органических (неполярных) растворителях. В большинстве случаев аминокислоты D-ряда сладкие на вкус, L-ряда — горькие или безвкусные.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ

Кислотно-основные свойства. Аминокислоты являются амфотерными соединениями, так как содержат кислотный (COOH) и основной (NH₂) центры. Поэтому α -аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и с кислотами:



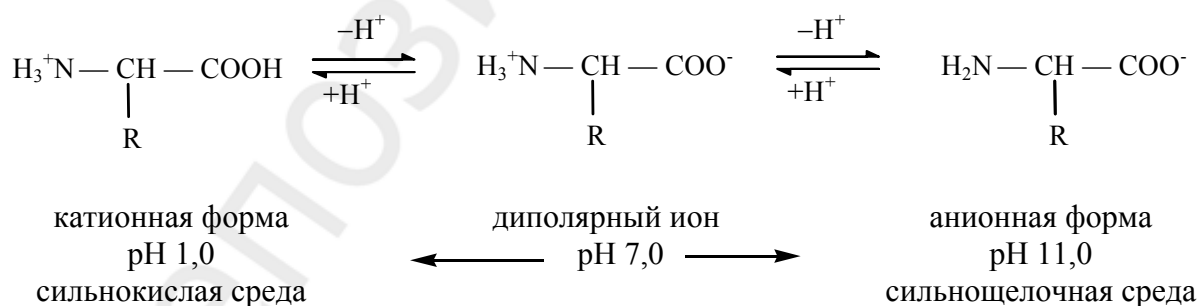
Кроме солей, которые образуют α-аминокислоты с сильными кислотами или щелочами, известны комплексные соли многих аминокислот с ионами двухвалентных металлов. Так, с гидроксидом меди (II) получаются кристаллические хелатные соли синего цвета, которые используются для выделения и очистки аминокислот:



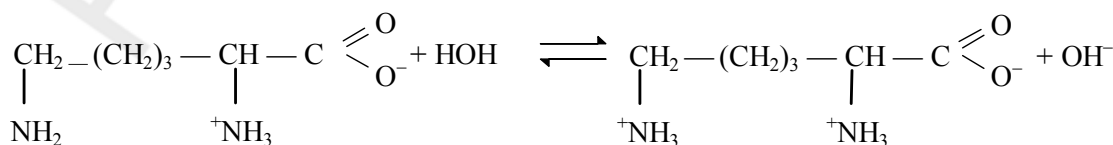
В кристаллическом состоянии α-аминокислоты существуют в виде внутренней соли — диполярного иона $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CHR}-\text{COO}^-$, называемого также цвиттер-ионом.

В водном растворе аминокислоты существуют в виде равновесной смеси диполярного иона, катионной и анионной форм. Обычно используемая запись аминокислот в недиссоциированном виде используется лишь для удобства представления, однако все аминокислоты при физиологических значениях pH имеют структуру цвиттер-иона.

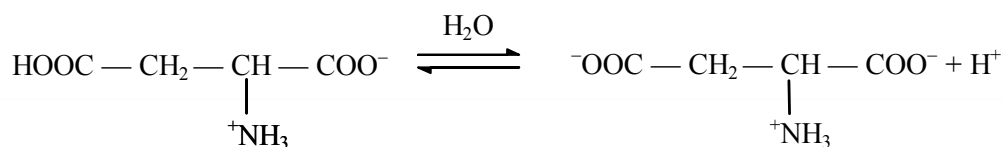
На диссоциацию аминокислот оказывает влияние pH среды. В сильноокислой среде (pH 1–2) NH_2 группа протонирована полностью, а COOH группа практически неионизирована. В сильнощелочной среде (pH > 11), напротив, свободна аминогруппа и полностью ионизирована карбоксильная. При значениях pH от 4 до 9 каждая из диссоциирующих групп находится в равновесии со своей неионизированной формой, а обе группы вместе находятся в равновесии с диполярным ионом:



Основные аминокислоты в водном растворе дают щелочную реакцию и несут положительный заряд:



Кислые аминокислоты в водном растворе проявляют кислотные свойства и обладают отрицательным зарядом:



Для каждой аминокислоты существует определенное значение рН, называемое изоэлектрической точкой (обозначается рI), при котором концентрация диполярного иона максимальна, а минимальные концентрации катионных и анионных форм равны. Значение рI определяется величинами констант диссоциации кислотной и основной функций: $\text{pI} = 0,5(\text{pK}_1 + \text{pK}_2)$.

В изоэлектрическом состоянии суммарный электрический заряд молекул равен нулю и аминокислота обладает наименьшей растворимостью и электрофоретической подвижностью. Для алифатических аминокислот это значение составляет 6,0, т. е. находится в слабокислой области. Это объясняется тем, что кислотность группы $-\text{NH}_3^+$ в диполярном ионе выше основности группы $-\text{COO}^-$.

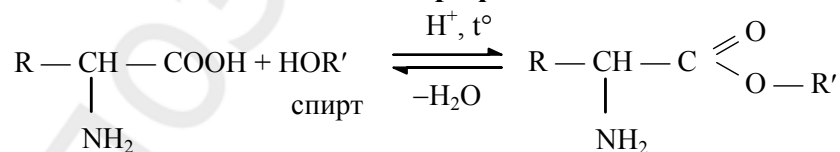
Кислотно-основные свойства аминокислот определяют многие физико-химические и биологические свойства белков. На этих свойствах основаны, кроме того, почти все методы выделения и идентификации аминокислот.

Значения рI аминокислот:

ала — 6,0
вал — 5,96
лей — 5,98
мет — 5,74
цис — 5,07
фен — 5,48
асп — 2,77
глу — 3,22
асн — 5,41
гли — 5,65
лиз — 9,74
гис — 7,59
арг — 13,76

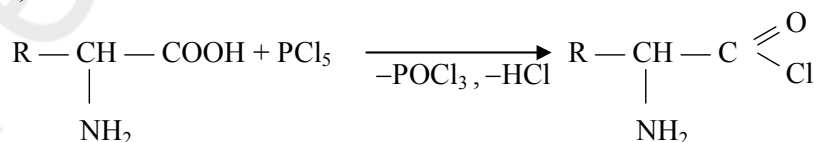
Реакции карбоксильной группы.

Реакция этерификации



Реакция используется для «защиты» карбоксильной группы при пептидном синтезе.

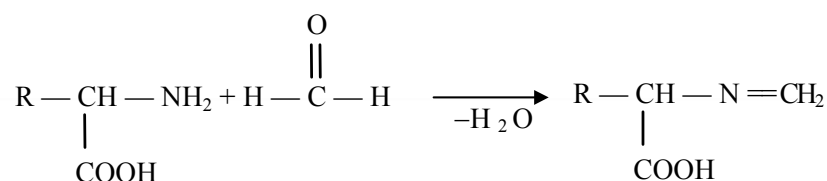
Образование галогенангидридов с галогенидами фосфора (PCl_5 , PCl_3) или тионилхлоридом (SOCl_2).



Реакция используется для активации карбоксильной группы при пептидном синтезе.

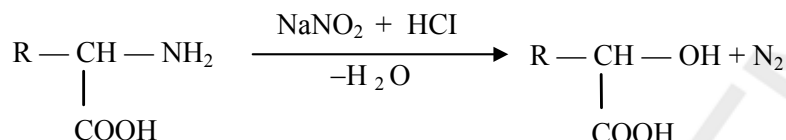
Реакции аминогруппы.

Реакция с формальдегидом.



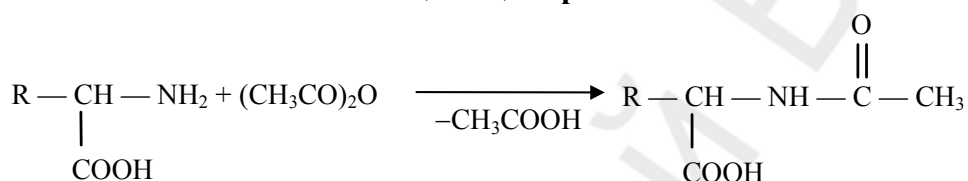
Реакция лежит в основе количественного определения α -аминокислот методом формольного титрования щелочью (метод Серенсена).

Реакция с азотистой кислотой



По объему выделившегося азота определяют количество аминогрупп в природных аминокислотах (метод Ван-Слайка).

Реакция ацилирования

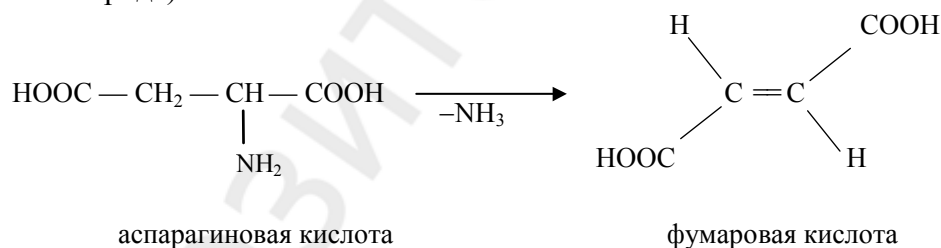


Реакция используется для «защиты» аминогрупп при пептидном синтезе.

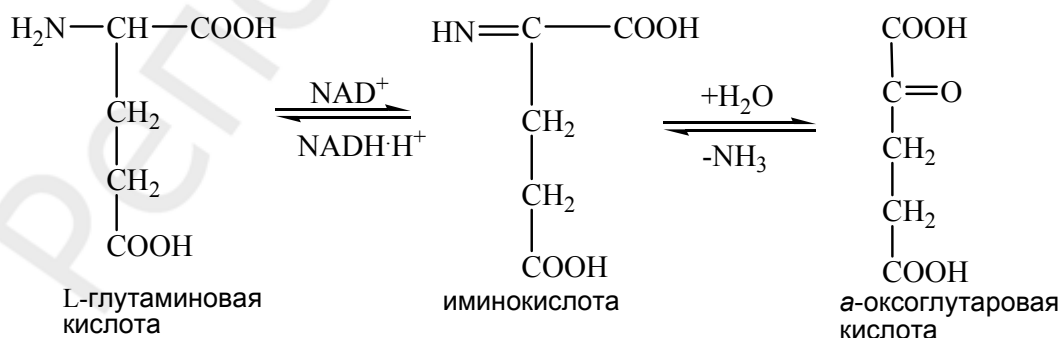
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ α -АМИНОКИСЛОТ

Ферментативное превращение аминокислот в живых организмах включает реакции дезаминирования, трансаминирования, декарбоксилирования, гидроксилирования, окисления тиольных групп.

Дезаминирование (отщепление NH_2 группы), которое может быть неокислительным (без участия кислорода):

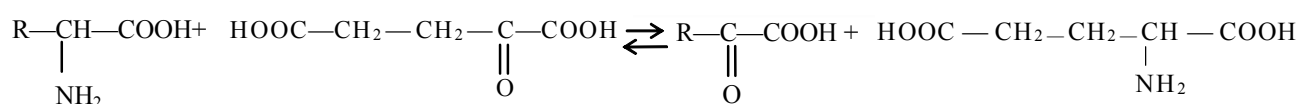


и окислительным (с участием ферментов дегидрогеназ и кофермента NAD^+ или NADP^+):



Трансаминирование (переаминирование). Под трансаминированием подразумевают реакции межмолекулярного переноса амногруппы от α -аминокислоты на α -кетокислоту. Трансаминирование основной путь биосинтеза α -аминокислот из α -оксокислот. Донором

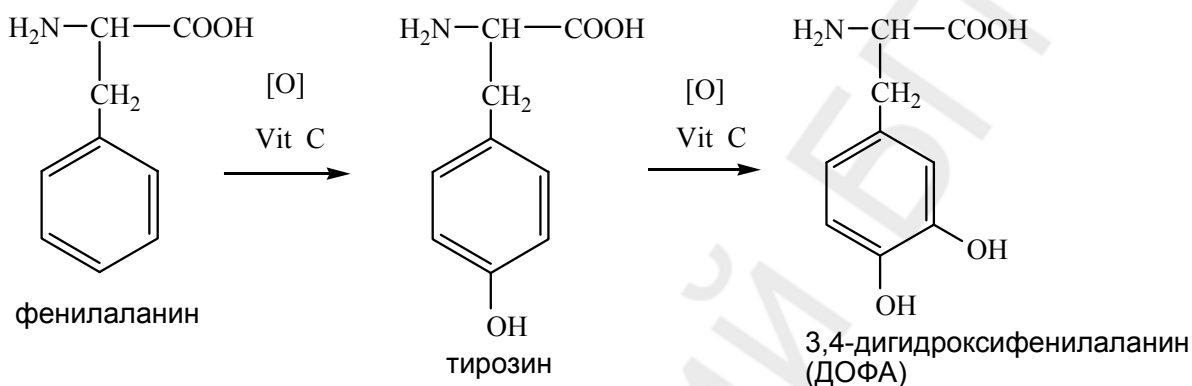
аминогруппы служит α -аминокислота, имеющаяся в клетках в достаточном количестве или избытке, а ее акцептором — α -оксокислота.



α -аминокислота α -кетоглутаровая кислота α -кетокислота глутаминовая кислота

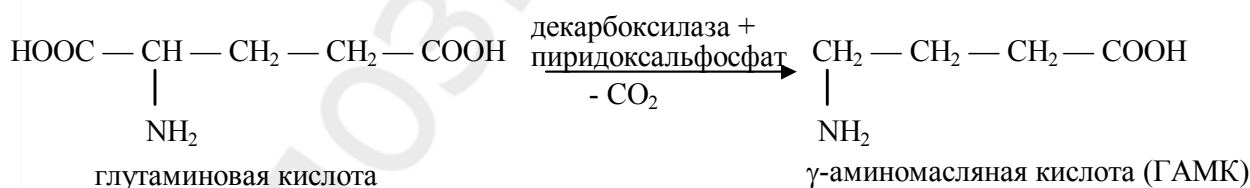
Реакции трансаминирования являются обратимыми и протекают при участии специфических ферментов (трансаминазы или аминотрансферазы) и кофермента пиридоксальфосфата.

В организме осуществляется ферментативное **гидроксилирование** некоторых аминокислот, например, гидроксилирование фенилаланина

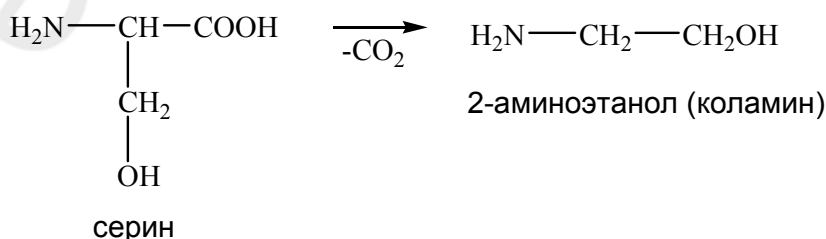


При генетически обусловленном отсутствии в организме фермента, катализирующего этот процесс, развивается тяжелое заболевание — фенилкетонурия.

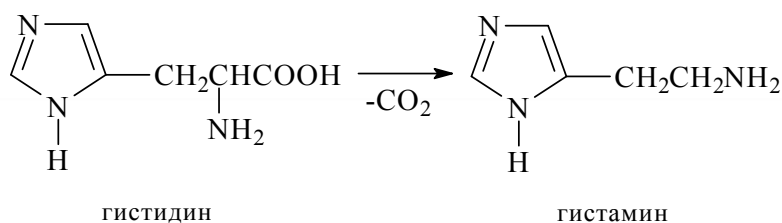
Декарбоксилирование. Процесс отщепления карбоксильной группы аминокислот в виде CO_2 получил название декарбоксилирования. Реакции декарбоксилирования в отличие от других реакций промежуточного обмена аминокислот являются необратимыми. Они катализируются специфическими ферментами — декарбоксилазами аминокислот. Образующиеся продукты реакции — биогенные амины — оказывают сильное фармакологическое действие на множество физиологических функций человека и животных. Например, γ -аминомасляная кислота принимает участие в обменных процессах, происходящих в головном мозге, является нейромедиатором, оказывает тормозящее действие на деятельность ЦНС. В медицинской практике применяется как лекарственное средство при некоторых заболеваниях ЦНС.



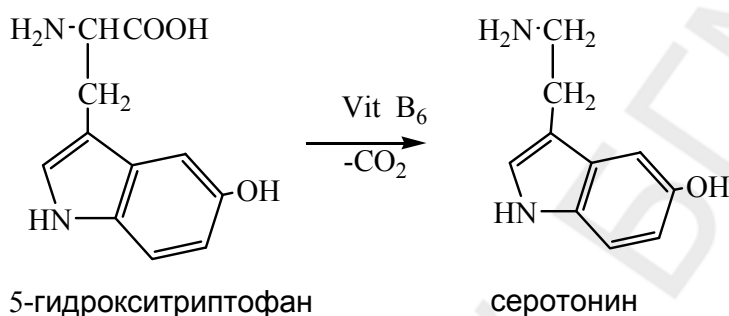
Биогенный амин этаноламин, образующийся при декарбоксилировании серина, входит в состав фосфолипидов биологических мембран.



Получающийся при декарбоксилировании гистидина биогенный амин гистамин имеет прямое отношение к воспалению и аллергии.

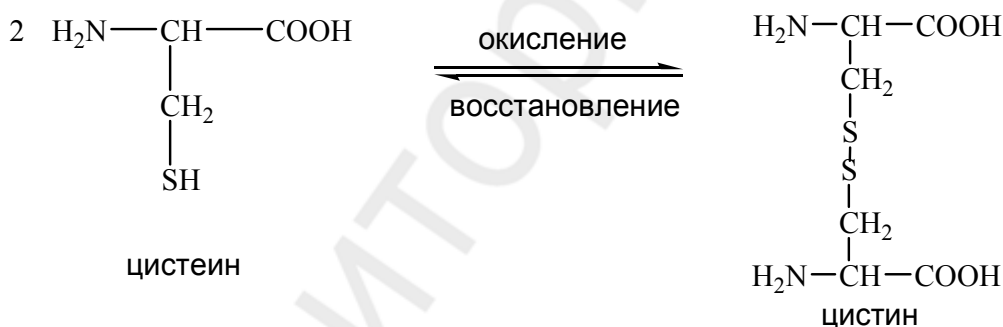


Образующийся из 5-гидрокситриптофана серотонин регулирует артериальное давление, температуру тела, дыхание, почечную фильтрацию и является медиатором нервных процессов ЦНС.



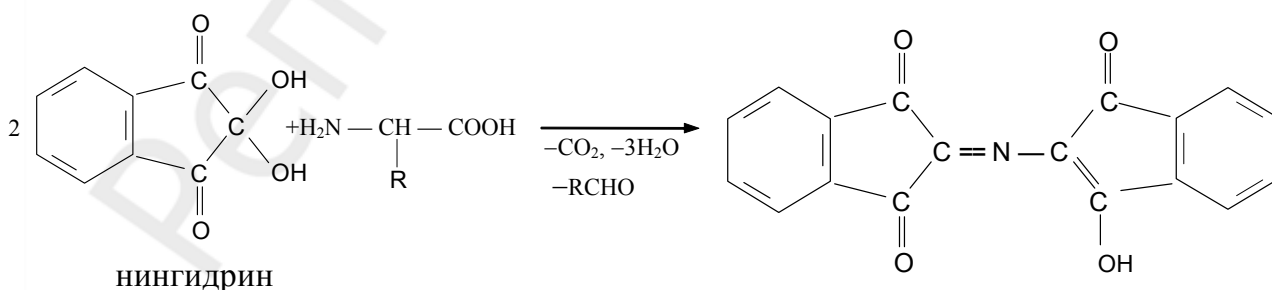
Продукт реакции декарбоксилирования 3,4-дигидроксифенилаланина дофамин является предшественником катехоламинов (норадреналина и адреналина).

Окисление тиольных групп лежит в основе взаимопревращений цистеиновых и цистиновых остатков, обеспечивающих ряд окислительно-восстановительных процессов в клетке.



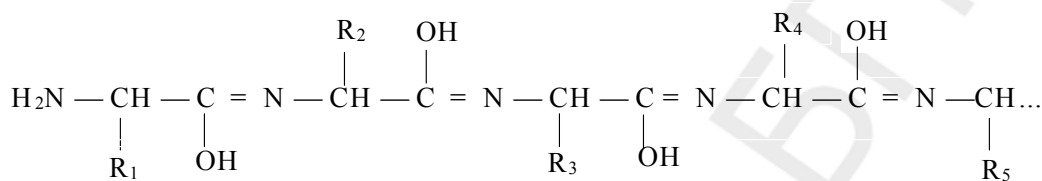
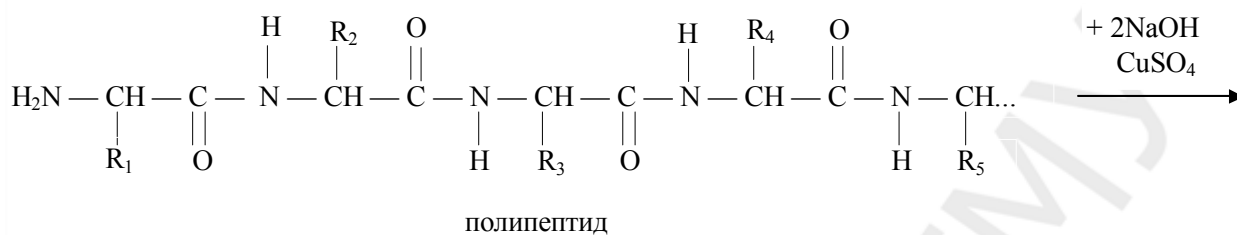
КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА АМИНОКИСЛОТЫ

Реакция с нингидрином применяется для открытия в биообъектах и количественного определения α -аминокислот.

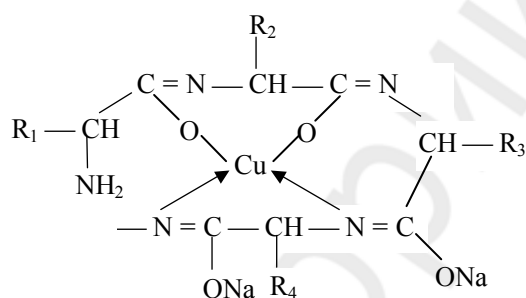


Продукт реакции имеет сине-фиолетовое окрашивание, интенсивность окраски которого (при 570 нм) пропорциональна количеству аминокислоты.

Биуретовая реакция служит для обнаружения пептидных связей в пептидах и белках. В щелочном растворе с ионами меди (II) наблюдается характерное фиолетовое окрашивание. В пептидах и белках пептидная связь обычно находится в амидной форме (или кетоформе), но в щелочной среде она переходит в иминольную (енольную).



иминольная форма полипептида



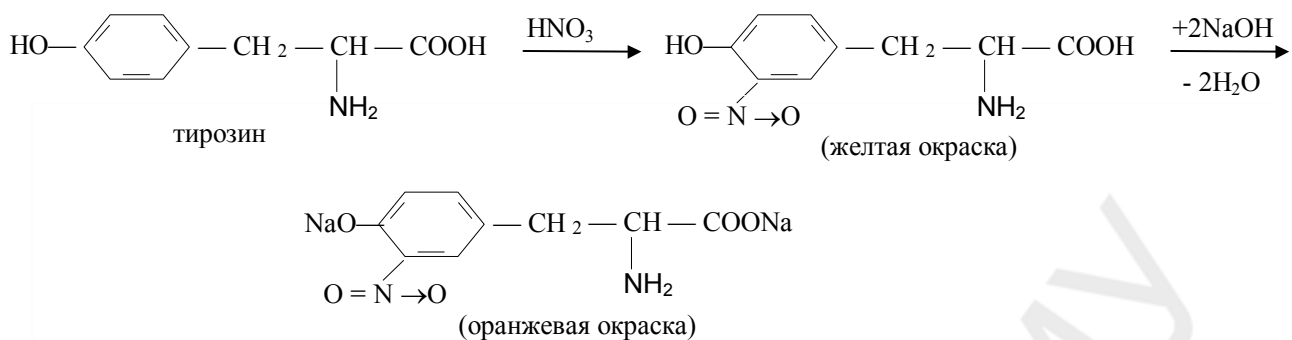
Биуретовый медный комплекс
фиолетового цвета

Реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом в среде серной кислоты используется для обнаружения триптофана (красно-фиолетовое окрашивание). Эта реакция применяется для количественного определения триптофана в продуктах расщепления белков.

Для обнаружения цистеина используется реакция с ацетатом свинца. При нагревании раствора белка с ацетатом свинца в щелочной среде образуется PbS, осадок черного цвета.

Ксантопротеиновая реакция служит для обнаружения ароматических и гетероциклических α -аминокислот (фенилаланина, тирозина, гистидина, триптофана).

При действии концентрированной азотной кислоты HNO_3 на раствор белка образуется нитросоединение, окрашенное в желтый цвет. При добавлении к нему щелочи окраска становится оранжевой в связи с ионизацией фенольной гидроксильной группы и увеличением вклада аниона в сопряжение.



ПЕПТИДЫ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ЗНАЧЕНИЕ. УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ

Цель: сформировать знания строения пептидов и уровней пространственной организации пептидов и белков во взаимосвязи с их биологическими функциями.

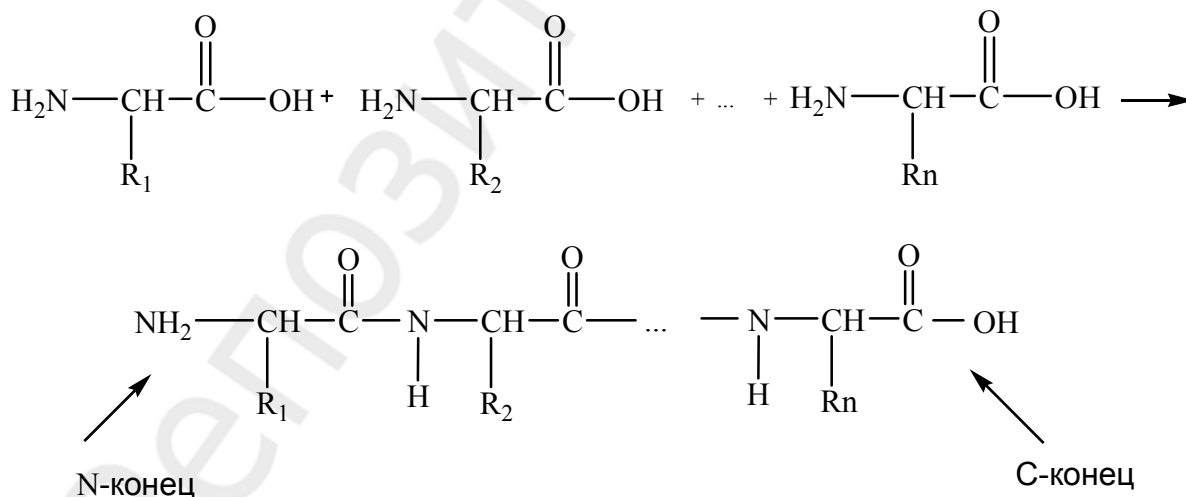
Литература

[1] С. 345–369, [2] С. 102–108, [3] С. 48–74.

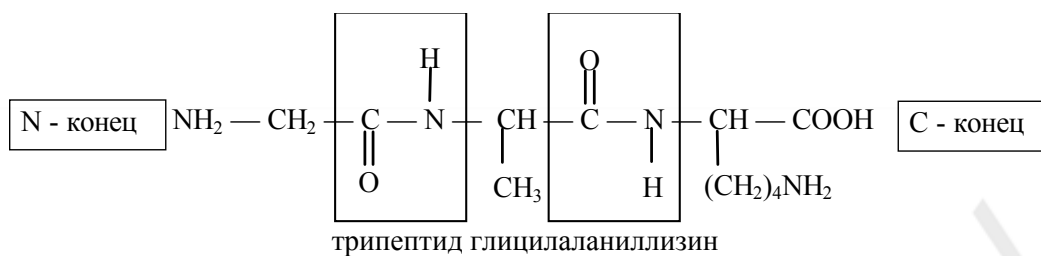
ПЕПТИДЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И НОМЕНКЛАТУРА

Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α-аминокислот, соединенных пептидной (амидной связью). Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100, а белки — более 100 аминокислотных остатков. В группе пептидов принято различать олигопептиды, содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и полипептиды в состав которых входит до 100 аминокислотных остатков.

Пептидную или белковую молекулу можно представить как продукт поликонденсации α-аминокислот, протекающей с образованием пептидной связи.



Названия пептидов строятся путем последовательного перечисления аминокислотных остатков, начиная с N-конца. При этом суффикс **-ин** заменяется на суффикс **-ил** для всех аминокислот, кроме C-концевой, для которой сохраняется ее полное название.

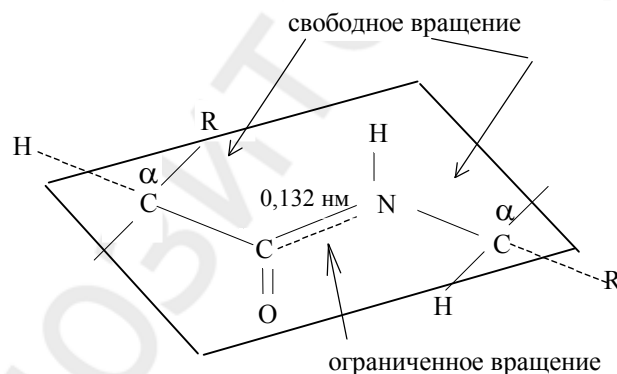


Аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования α -аминокислотных остатков называется **первичной структурой пептидов и белков**. Она детерминирована последовательностью нуклеотидов в ДНК, кодирующей данный белок и и-РНК. Первичная структура определяет и более высокие уровни организации, которые формируются самопроизвольно.

В отличие от белков пептиды имеют более разнородный аминокислотный состав, в частности, довольно часто включают аминокислоты D-ряда.

ЭЛЕКТРОННОЕ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПЕПТИДНОЙ ГРУППЫ

Пептидная связь имеет плоскостную структуру: атомы С, О и N находятся в sp^2 -гибридизации; у атома N имеется р-орбиталь с неподеленной парой электронов; образуется р- π -сопряженная система, приводящая к укорочению связи С–N (0,132 нм). Наличие плоской сопряженной системы является причиной затруднения вращения вокруг связи С–N (барьер вращения составляет ~63 кДж/моль). Таким образом, электронное строение предопределяет достаточно жесткую плоскую структуру пептидной группы. α -Углеродные атомы аминокислотных остатков располагаются в плоскости пептидной группы по разные стороны от связи С–N, т. е. в более выгодном транс-положении: боковые радикалы R аминокислотных остатков в этом случае будут наиболее удалены друг от друга в пространстве.



Полипептидная цепь имеет однотипное строение и может быть представлена в виде ряда расположенных под углом друг к другу плоскостей пептидных групп, соединенных между собой через α -углеродные атомы связями $C_{\alpha}-N$ и $C_{\alpha}-Csp^2$. Вращение вокруг этих одинарных связей весьма ограничено вследствие затруднений в пространственном размещении боковых радикалов аминокислотных остатков. Таким образом, электронное и пространственное строение пептидной группы во многом предопределяет структуру полипептидной цепи в целом.

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПЕПТИДОВ

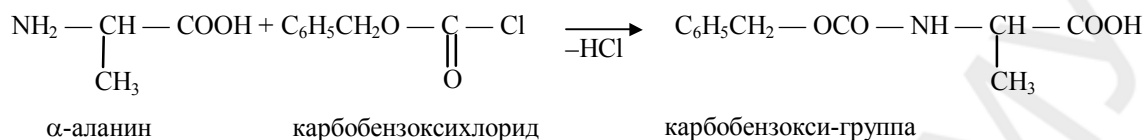
Глутатион — трипептид γ -глутамилцистеинилглицин, содержится во всех животных и растительных клетках, бактериях.

Активными должны быть функциональные группы, образующие амидную связь, т. е. карбоксильная группа одной аминокислоты и аминогруппа другой аминокислоты.

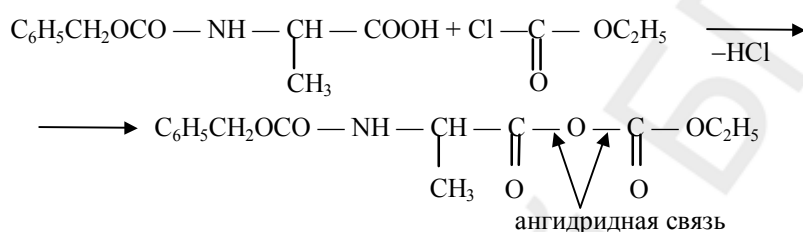
Схема синтеза дипептида аланилвалина

1-й КОМПОНЕНТ — АЛАНИН

защита NH₂-группы

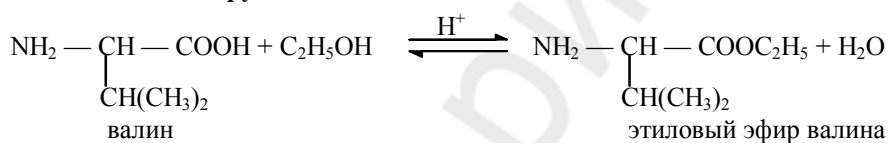


активация COOH-группы



2-й КОМПОНЕНТ — ВАЛИН

защита COOH-группы



образование амидной связи

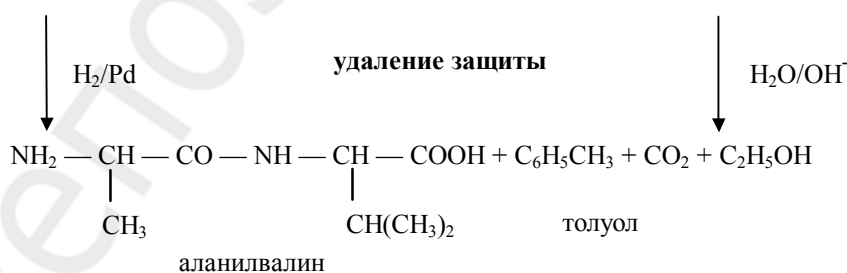
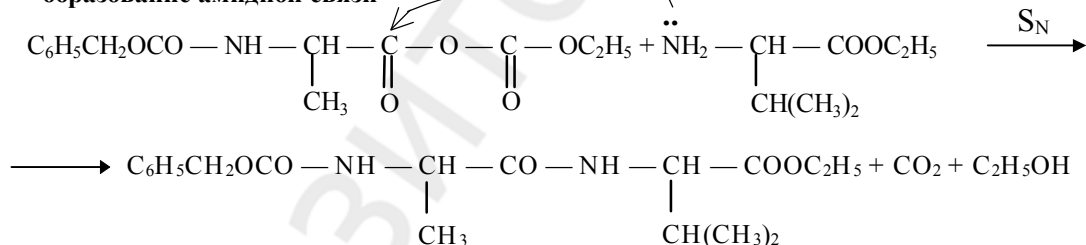
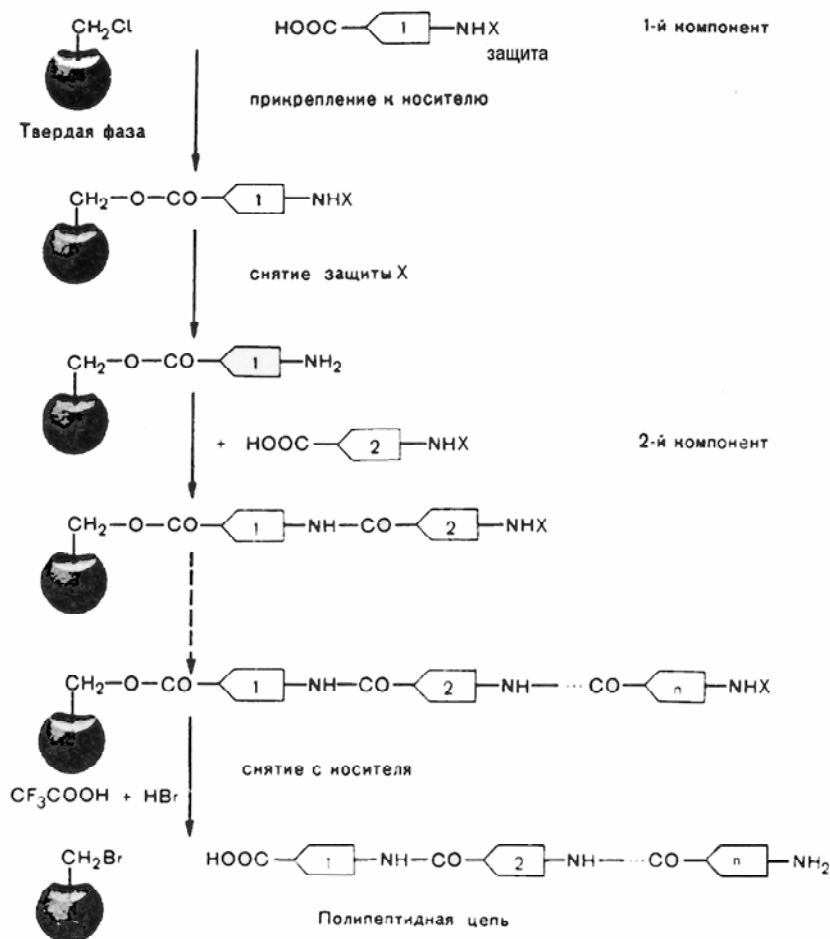


Схема твердофазного синтеза полипептидов:



Твердофазный синтез пептидов по Меррифилду проводится на твердом полимерном носителе, к которому первая аминокислота прикрепляется карбоксильной группой. В дальнейшем осуществляют наращивание длины полипептидной цепи. Отмывание от примесей производят прямо на носителе и после окончания синтеза полипептид снимают с носителя. Все экспериментальные операции автоматизируются, что сокращает время синтеза пептидов.

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ

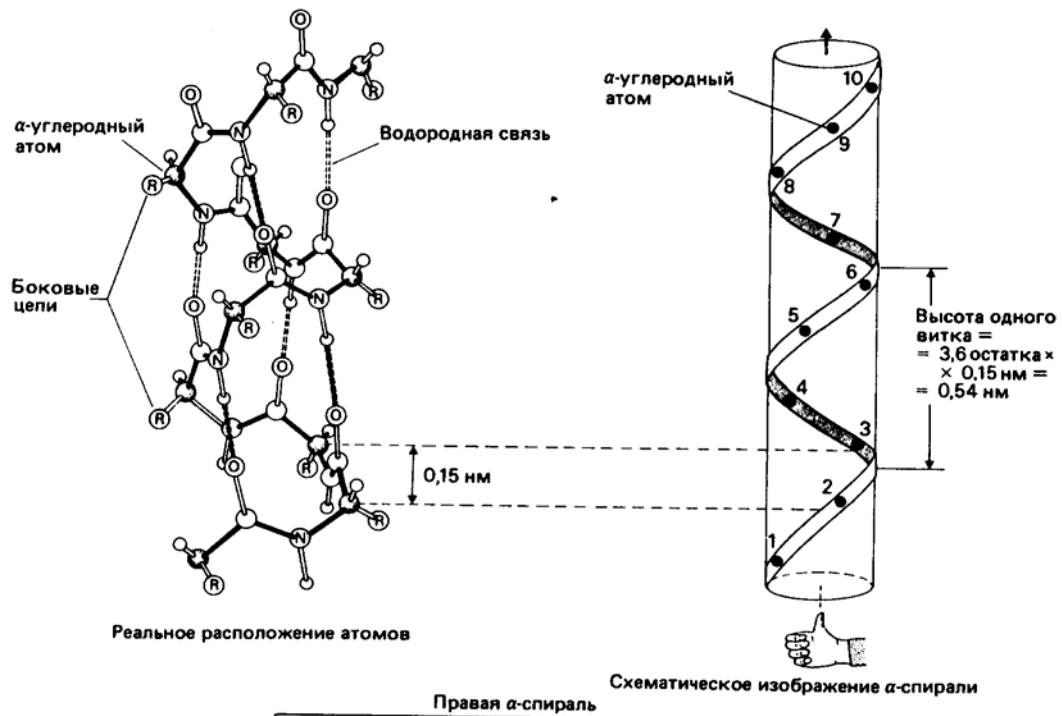
Первичная структура пептидов и белков — это аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования α -аминокислотных остатков.

Для высокомолекулярных полипептидов и белков наряду с первичной структурой характерны более высокие уровни организации, которые принято называть *вторичной*, *третичной* и *четвертичной* структурами.

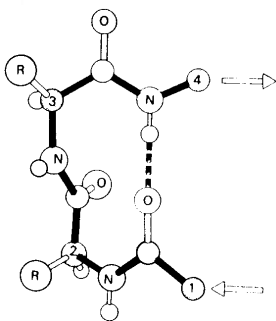
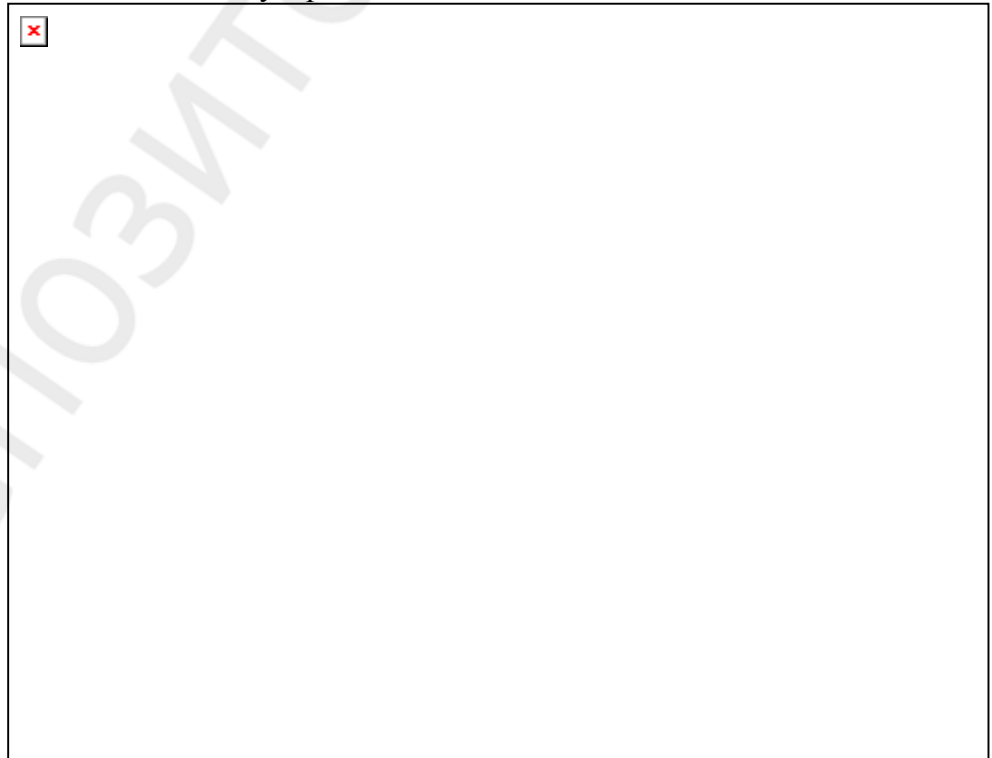
Вторичная структура — локальная конформация определенного участка полипептидной цепи, возникающая в результате вращения по σ -связям α -углеродных атомов полипептидной цепи и приводящая к высокой упорядоченности и стабилизации. Наиболее изученными вторичными структурами полипептидной цепи являются **α -спираль**, **β -структура** и **β -поворот**.

α -Спираль представляет собой правозакрученную, регулярную спиральную структуру. Правый ход спирали связан с тем, что в ее образовании принимают участие остатки L- α -аминокислот. На виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка. Высота одного витка 0,54 нм. α -Спираль стабилизируется водородными связями между NH- и CO-группами основной цепи. CO-группа каждой аминокислоты соединяется водородной свя-

зью с NH-группой аминокислоты, расположенной в линейной последовательности на 4 остатка впереди.



β-Структура образуется из довольно вытянутых полипептидных цепей. β-Структура бывает двух видов: а) параллельный β-складчатый слой, если направление полипептидных цепей одинаково; б) антипараллельный, если полипептидные цепи направлены противоположно. Этот тип конформации стабилизирован водородными связями между NH- и CO-группами разных полипептидных цепей в фибриллярных белках или различными участками одной и той же полипептидной цепи в глобулярных белках.



β-Изгиб.

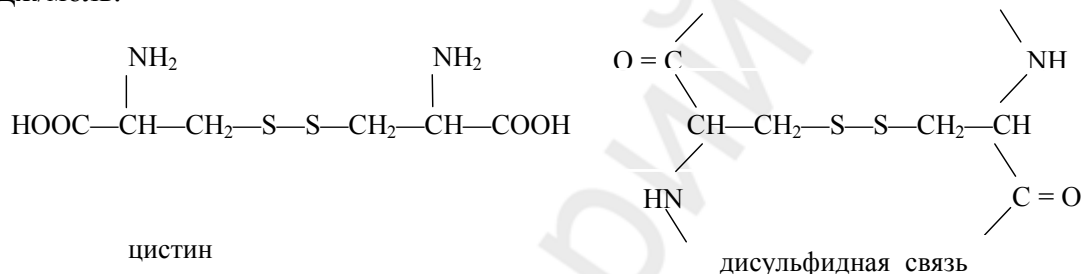
β-Поворот формируется в участке полипептидной цепи, где она, стремясь приобрести компактную сферическую форму, меняет

направление на 180°. Этот поворот, имеющий вид «шпильки», образуется в результате того, что СО-группа остатка **n** в полипептидной цепи присоединяется водородной связью к NH-группе **n+3** остатка аминокислоты. β-Поворот обычно включает 4 аминокислотных остатка (наиболее часто в этих областях находятся остатки пролина и глицина) и стабилизируется межцепочечными водородными связями.

ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА

Полипептидная цепь, включающая элементы той или иной вторичной структуры, способна вся целиком укладываться определенным образом в пространстве, т. е. приобретает **третичную структуру**. При этом во взаимодействие вступают боковые радикалы α-аминокислотных остатков, находящиеся в линейной полипептидной цепи на значительном удалении друг от друга, но сближенные в пространстве за счет изгибов цепи. В стабилизации третичной структуры принимают участие различные типы связей и взаимодействий.

Ковалентная **дисульфидная связь** образуется между цистеиновыми остатками одной и той же или разных белковых цепей. Энергия дисульфидной связи составляет около 293 кДж/моль.



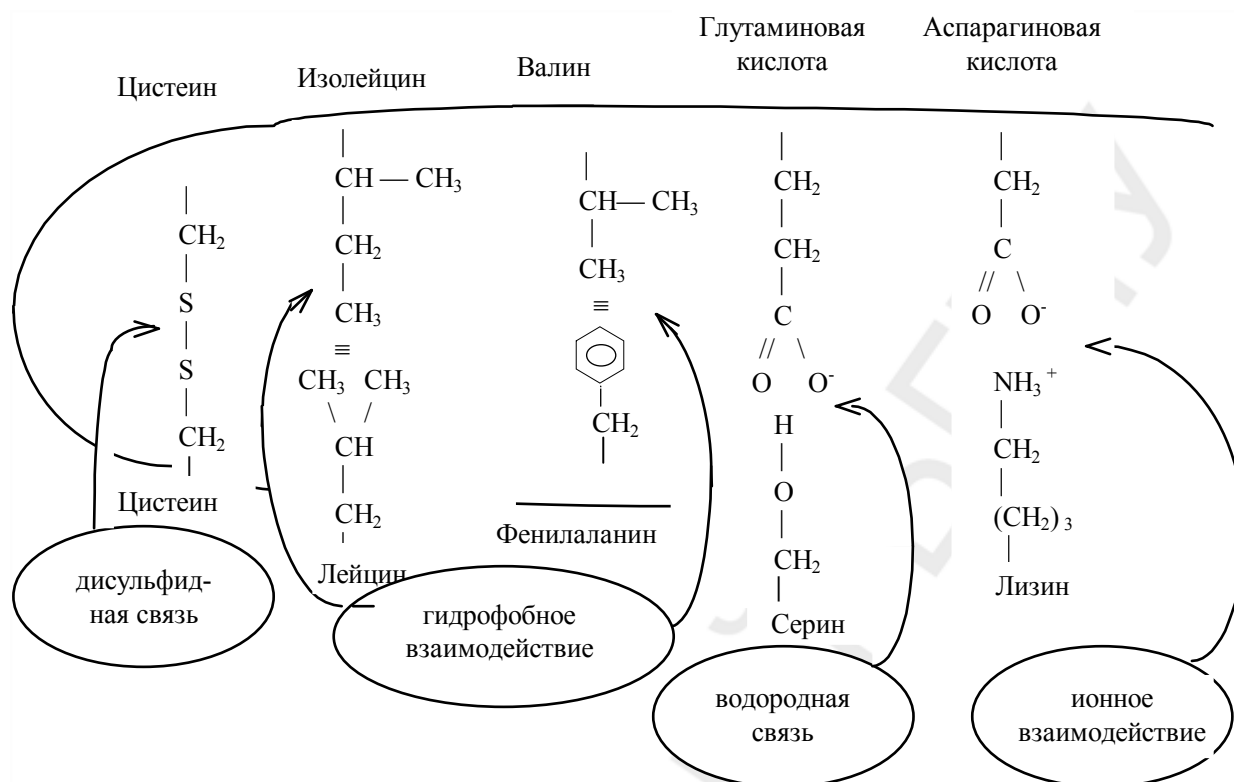
Большое значение для формирования третичной структуры имеют водородные связи, а также ионное и гидрофобное взаимодействия. Нековалентные связи очень слабы, но благодаря большому числу индивидуальных слабых взаимодействий определяют пространственную форму и стабильность белковой молекулы.

Водородные связи, как правило, образуются между подвижным атомом водорода, несущим частичный положительный заряд (кислотный центр), например, –ОН, –NH, –SH и парой электронов гетероатома (основной центр), чаще всего атомом кислорода или азота. Водородная связь имеет донорно-акцепторную природу. Наибольшее значение в формировании и стабилизации пространственной структуры белков имеют водородные связи между СО- и NH-группами спирализованной или складчатой полипептидной цепи. В неполярном окружении энергия водородной связи СО ... NH составляет около 16,7 кДж/моль, а повышение полярности среды снижает эту энергию (в водном окружении до 5–6 кДж/моль). Возможно образование водородных связей с участием функциональных групп боковых радикалов, например, ОН группы серина, треонина или тирозина, SH группы цистеина, NH₂-группы лизина, аргинина, карбоксильной группы аспарагиновой или глутаминовой кислот.

Гидрофобные взаимодействия имеют энтропийную природу и связаны с тем, что неполярные (гидрофобные) заместители выталкиваются из воды и стремятся внутрь белковой молекулы, ограничивая свой контакт с водой. При этом формируются гидрофобные кластеры, обладающие минимумом энергии. Энергия такого взаимодействия составляет примерно 6,5 кДж/моль.

Ионное (электростатическое) взаимодействие — взаимодействие между ионизированными и имеющими противоположный заряд полярными радикалами аминокислотных

остатков. Энергия этого взаимодействия в гидрофобном окружении может достигать 35–40 кДж/моль. Однако число таких взаимодействий в белковой молекуле невелико.



Свойственный белкам способ организации пространственной структуры — формирование гидрофобного ядра и мозаичной поверхности, содержащей как гидрофильные, так и гидрофобные элементы, ограничивает размер глобулы. Начиная с молекулярной массы примерно 14–16 кДа, прослеживается тенденция к формированию белковой молекулы из двух (и более) в той или иной мере независимо образованных глобул, каждая из которых имеет свое гидрофобное ядро. Такие глобулы — домены — формируются различными отрезками одной и той же полипептидной цепи.

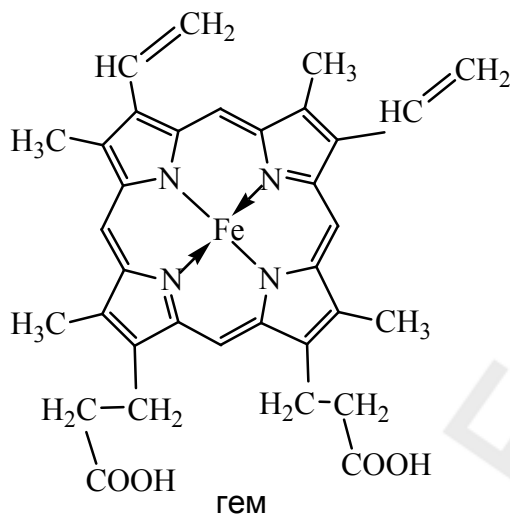
Таким образом, **доменами** называют области в третичной структуре белка, которым свойственна определенная автономия структурной организации. Домены составляют подуровень структурной организации белка на пути от вторичной к третичной структуре, и свертывание достаточно крупных белковых глобул при биосинтезе белка проходит, вероятно, через стадию формирования доменов.

ПОНЯТИЕ О ЧЕТВЕРТИЧНОЙ СТРУКТУРЕ. ГЕМОГЛОБИН

Под **четвертичной структурой** подразумевают способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей (одинаковых или разных) с третичной структурой, приводящий к формированию единого в структурном и функциональном отношениях макромолекулярного образования. Каждая отдельная полипептидная цепь в структуре мультимера называется протомером или субъединицей. Самостоятельный протомер чаще всего не обладает биологической активностью. Протомеры комплементарны и связываются в единую надмолекулярную структуру водородными и гидрофобными связями.

Примером белка с четвертичной структурой может служить гемоглобин; многие фермента также обладают четвертичной структурой, например, фосфоорилаза α , лактатдегидогеназа и др. К настоящему времени субъединичная структура обнаружена у нескольких сотен белков. Однако только для немногих белков, в том числе для молекулы гемоглобина, методом рентгеноструктурного анализа расшифрована четвертичная структура.

Главная функция гемоглобина (основного компонента эритроцитов) состоит в переносе кислорода из легких к тканям организма (транспортная функция). Его четвертичная структура представляет собой образование из четырех полипептидных цепей (субъединиц), каждая из которых содержит гем.



Координационное число железа в геме равно шести. Ион Fe^{2+} образует четыре связи с атомами азота пиррольных колец. Пятой координационной связью железо связано с белком. Шестая координационная связь предназначена для присоединения кислорода (образуется оксигемоглобин); в отсутствии кислорода это место занимает молекула воды.

ДЕНАТУРАЦИЯ

Пространственная структура белков способна нарушаться под влиянием ряда факторов — повышенной температуры, изменения рН среды, облучения ультрафиолетовым светом или рентгеновскими лучами, механическом воздействии (например, сильном перемешивании растворов), действии химических агентов (мочевины, хлорида гуанидиния, меркаптоэтанола, додецилсульфата натрия, солей). Разрушение природной, нативной макроструктуры белков называется **денатурацией**.

При денатурации разрушаются, как правило, нековалентные взаимодействия, стабилизирующие структуру белка. Первичная структура при денатурации сохраняется.

У денатурированных белков снижается растворимость, а главное — исчезает биологическая активность. Денатурация может быть обратимой или необратимой. При обратимой денатурации, удалив диализом денатурирующие агенты, можно вновь получить активный (ренатурированный) белок.

ПУРИНОВЫЕ И ПИРИМИДИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ. НУКЛЕОЗИДЫ. НУКЛЕОТИДЫ

Цель: сформировать знания строения и свойств нуклеотидов, их роли в метаболизме; первичной и вторичной структуры нуклеиновых кислот.

Литература

[1] С. 420–444, [2] С. 109–115.

Нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу наследственной информации, непосредственно участвуют в механизмах реализации этой информации путем программированного синтеза всех клеточных белков. Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых колеблется в пределах от 25 тыс. до 1 млн дальтон и более. Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из мономерных единиц — нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют полинуклеотидами. Существуют два типа нуклеиновых кислот — ДНК и РНК, различающиеся по молекулярной массе, составу азотистых оснований, сахаров, устойчивости и функциям.

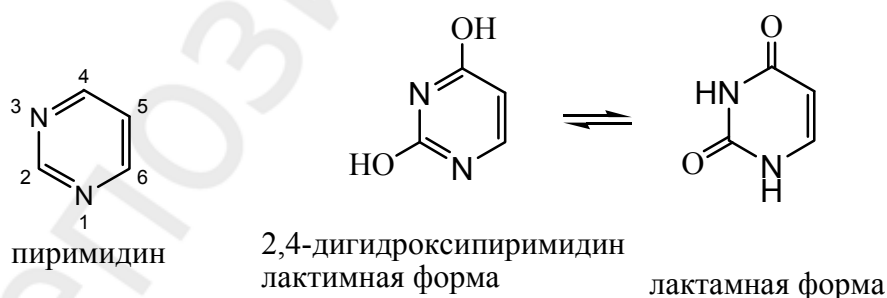
Нуклеиновые кислоты обладают выраженными кислотными свойствами (обусловленными наличием остатков ортофосфорной кислоты в их составе) и при физиологических значениях рН несут отрицательный заряд. Этим объясняется одно из важных свойств нуклеиновых кислот — взаимодействовать с основными белками (гистонами). Нуклеиновые кислоты также образуют ионные связи с катионами металлов, преимущественно с Mg^{2+} .

При полном гидролизе нуклеиновых кислот (нагревании в присутствии хлорной кислоты) в гидролизате обнаруживаются пуриновые и пиримидиновые основания, углеводы (рибоза и дезоксирибоза) и фосфорная кислота:

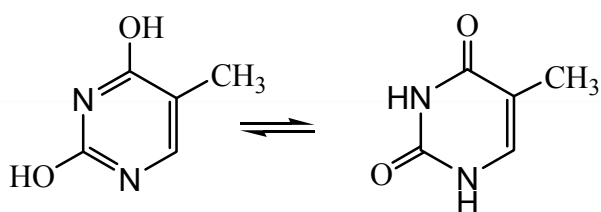
ДНК	РНК
H_3PO_4	H_3PO_4
<i>Дезоксирибоза</i>	<i>Рибоза</i>
Аденин	Аденин
Гуанин	Гуанин
Цитозин	Цитозин
<i>Тимин</i>	<i>Урацил</i>

НУКЛЕИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ, ИХ ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ

Пиримидиновые основания являются производными пиримидина. В основе **пуриновых оснований** лежит пурин. Для всех азотистых оснований характерна таутомерия. Таутомерные формы образуются в результате перехода протона от кислотного центра (ОН- или NH_2 группа) к основному центру ($:N$). К пиримидиновым основаниям относятся урацил, тимин, цитозин. Для урацила и тимина возможна **лактим-лактаминная** таутомерия. А для цитозина — **лактамин-лактимная** и **амино-иминная**.



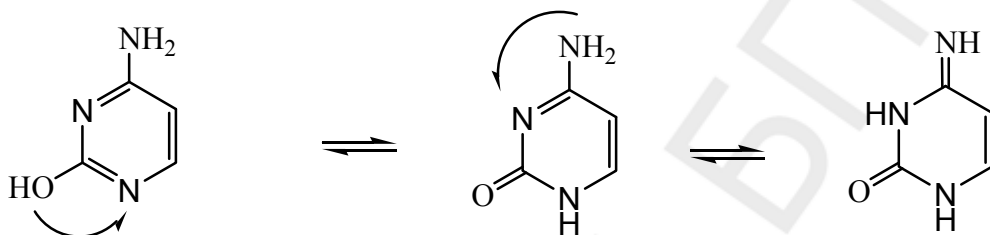
УРАЦИЛ



2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин
лактимная форма

лактаманная форма

ТИМИН



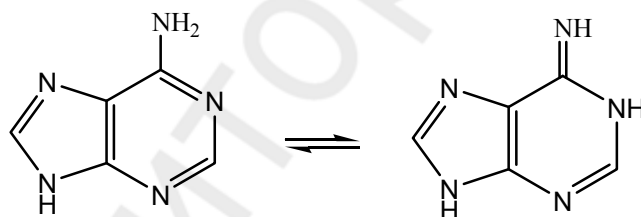
4-амино-2-гидроксипиримидин
лактимная форма
аминная форма

лактаманная форма
аминная форма

лактаманная форма
иминная форма

ЦИТОЗИН

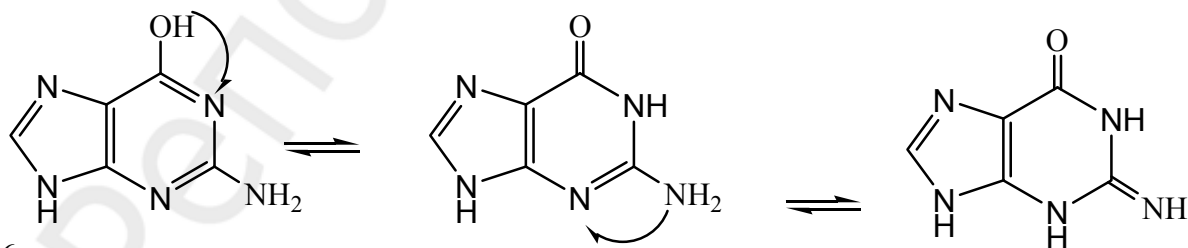
К пуриновым основаниям относятся аденин и гуанин. Для аденина характерна **амино-иминная** таутомерия. А для гуанина — **лактаман-лактимная** и **амино-иминная**.



6-аминопуридин
аминная форма

иминная форма

АДЕНИН



6-аминопуридин
лактимная форма
аминная форма

лактаманная форма
аминная форма

лактаманная форма
иминная форма

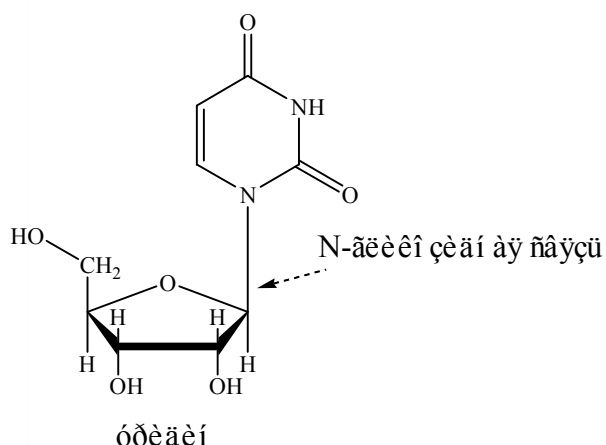
ГУАНИН

При физиологических условиях нуклеиновые основания существуют только в **лактаманной** и **аминной** формах.

Пиримидиновые и пуриновые основания проявляют **ароматический** характер: имеют плоскостную структуру, так как входящие в их состав атомы С и N находятся в sp^2 -гибридизации, замкнутую сопряженную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $(4n+2)$ π -электронов. Ароматичность гетероциклов лежит в основе их высокой термодинамической стабильности.

Нуклеиновые основания растворимы в воде, их растворы имеют слабощелочную реакцию среды (рН 8–9).

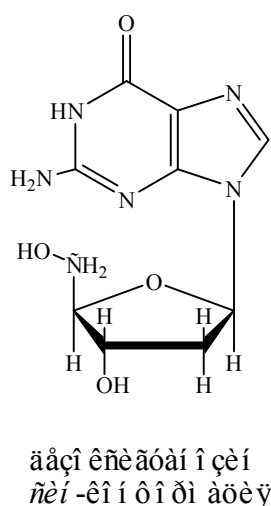
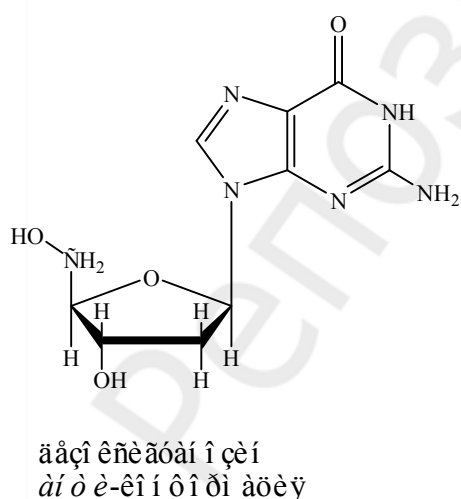
НУКЛЕОЗИДЫ



Нуклеозиды представляют собой N-гликозиды, образованные гетероциклическими азотистыми основаниями и полуацетальным гидроксилем рибозы или дезоксирибозы. D-рибоза и 2-дезоксид-рибоза в состав природных нуклеозидов входят в фуранозной форме (атомы углерода в них нумеруют **цифрой со штрихом**). Гликозидная связь осуществляется между аномерным атомом углерода C_1 рибозы или дезоксирибозы и атомом азота N_1 пиримидинового и N_9 пуринового оснований. Природные нуклеозиды всегда являются **β -N-гликозидами**.

Названия нуклеозидов строятся как для гликозидов, например, N- β ,D-рибофуранозиладенин. Однако, чаще используются названия, производимые от тривиального названия соответствующего нуклеинового основания с суффиксами **-идин** у пиримидиновых и **-озин** у пуриновых нуклеозидов.

Цитозин + Рибоза → Цитидин
 Цитозин + Дезоксирибоза → Дезоксицитидин
 Аденин + Рибоза → Аденозин
 Аденин + Дезоксирибоза → Дезоксиаденозин



Вокруг N-гликозидной связи возможно вращение, с чем связано существование син- и антиконформаций нуклеозидов. В антиконформации шестичленное кольцо пурина или атом кислородо оксогруппы пиримидиновых оснований направлены от сахара, тогда как в синконформации они нависают над пентозным циклом, либо направлены в его сторону. Обычно

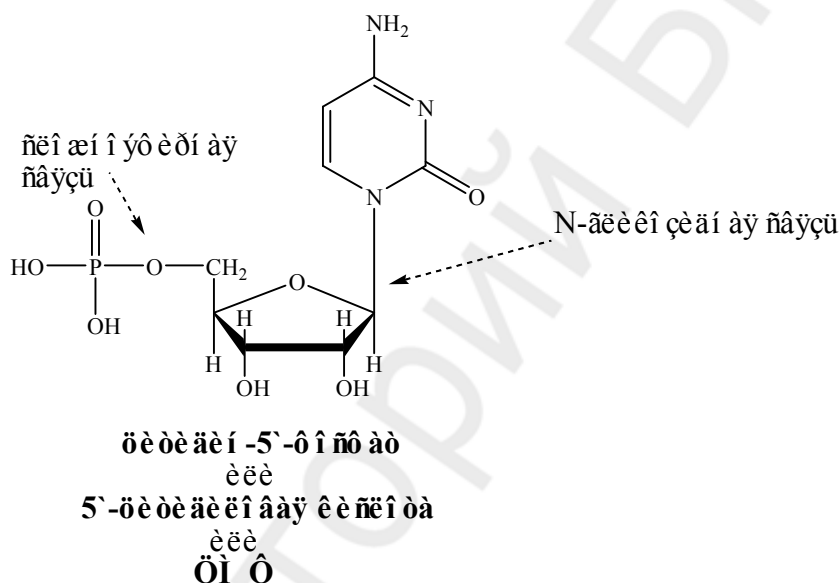
природные нуклеозиды представлены антиконформациями. Являясь N-гликозидами, нуклеозиды устойчивы к гидролизу в щелочной среде, но расщепляются в **кислой**. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые — труднее.

НУКЛЕОТИДЫ

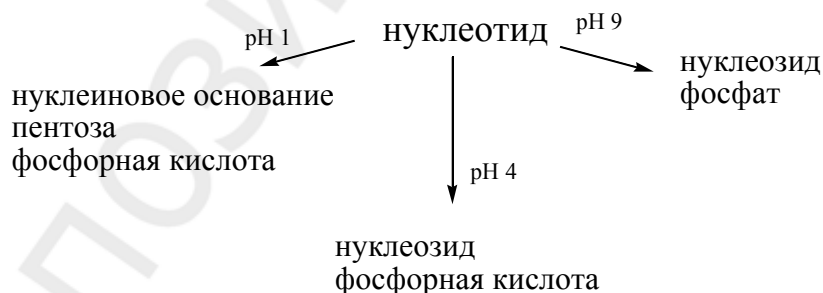
Нуклеотиды — это фосфорные эфиры нуклеозидов, являющиеся структурными единицами нуклеиновых кислот. Они образуются в реакции фосфорилирования, протекающей по типу нуклеофильного замещения, приводящей к формированию сложноэфирной связи.

Остатки рибозы могут фосфорилироваться по трем положениям: C_2' , C_3' и C_5' , а дезоксирибозы — по двум: C_3' и C_5' .

За счет фосфатного остатка нуклеотиды проявляют свойства двухосновной кислоты и при физиологических значениях pH (7,34) полностью ионизированы. Для нуклеотидов используют два вида названий. Одно включает наименование нуклеозидов с указанием положения в нем фосфатного остатка (например, цитидин-5'-фосфат), другое строится с добавлением суффикса **-иловая кислота** к названию остатка пиримидинового основания (например 5'-уридилловая кислота) или пуринового основания (например 5'-аденилловая кислота).

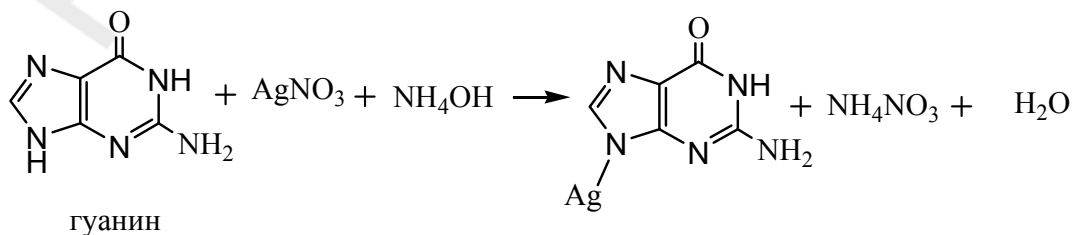


Нуклеотиды способны гидролизоваться в кислой и щелочной среде.



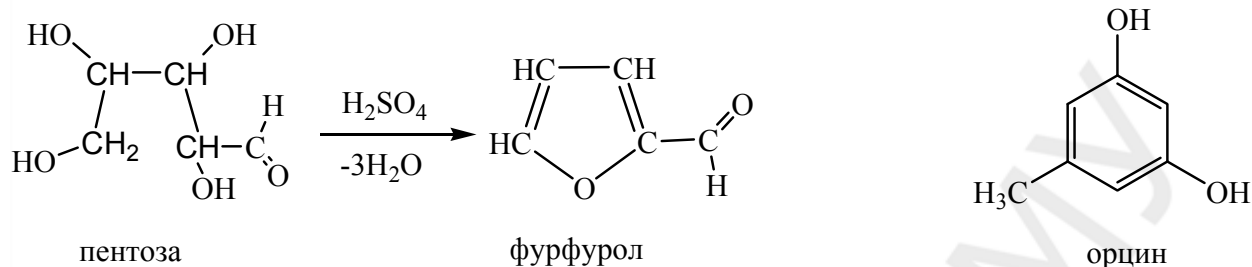
Гидролизу могут подвергаться как N-гликозидная, так и сложноэфирная связи, и в зависимости от pH среды могут образовываться или нуклеозиды или компоненты нуклеотида.

Обнаружить в продуктах гидролиза нуклеотидов пуриновые основания можно при помощи «**серебряной пробы**».



В ходе реакции образуется светло-коричневый осадок серебряных солей пуриновых оснований.

Пентозы обнаруживают с помощью **реакции Биля**.



Фурфурол далее конденсируется с орцином, о чем свидетельствует появление синезеленой окраски.

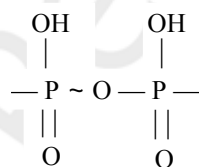
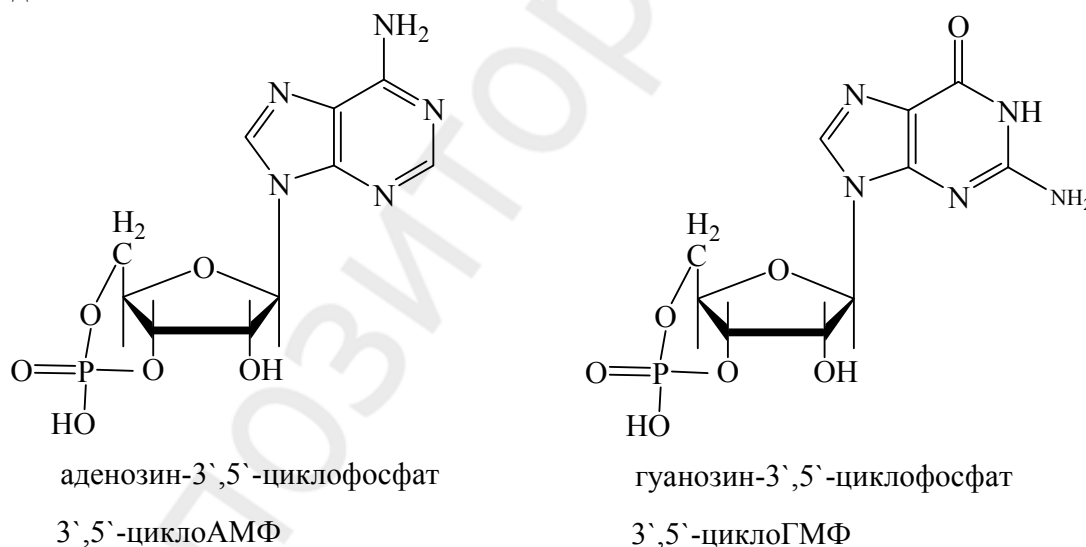
Фосфорную кислоту можно обнаружить при помощи **молибденового реактива**.



Образующийся фосфорномолибденовокислый аммоний — осадок желтого цвета.

Нуклеотиды входят в состав нуклеиновых кислот; но, кроме того, они встречаются в клетке в свободном состоянии, выполняя энергетическую и регуляторную функции. К наиболее важным из них относятся циклические нуклеотиды, аденозинтрифосфат и гуанозинтрифосфат.

Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата — **3',5'-циклический АМФ** и **3',5'-циклический ГМФ**. Циклические нуклеотиды являются вторичными посредниками (мессенджерами) в действии полипептидных гормонов, катехоламинов и простагландинов.

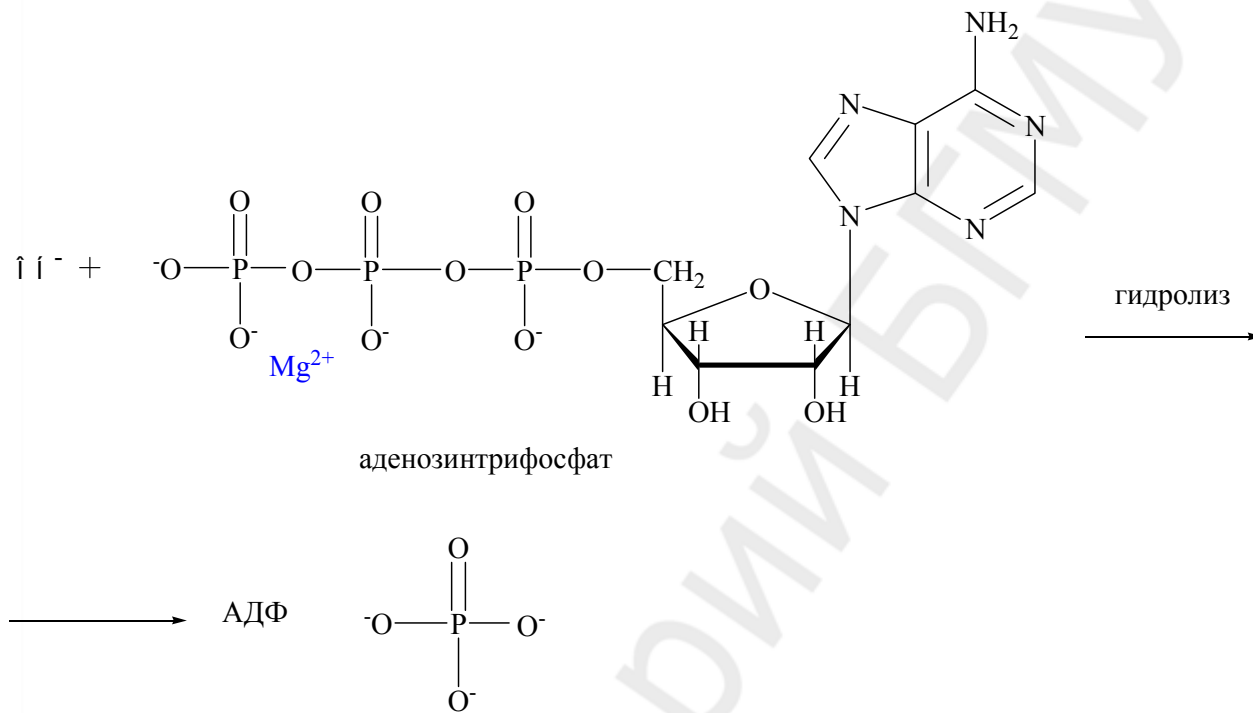


ангидридная (макроэргическая) связь

Циклофосфаты образуются из мононуклеотидов путем формирования фосфодиэфирной связи между 3' и 5' углеродными атомами пентозного цикла под действием ферментов аденилат- и гуанилат-циклаз и участвуют вместе с соответствующими протеинкиназами в фосфорилировании внутриклеточных белков (ферментов), изменяя их конформацию и активность.

Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. **Нуклеозидтрифосфаты** выполняют роль аккумуляторов энергии в клетке.

Они содержат две ангидридные связи, называемые **макроэргическими**. При расщеплении макроэргической связи P~O (обозначаеваемой волнистой линией) выделяется ~32 кДж/моль. С этим связана важнейшая роль АТФ как «поставщика» энергии во всех живых клетках. Нуклеозидная часть молекулы важна для узнавания и связывания с различными ферментами, использующими АТФ или ГТФ.

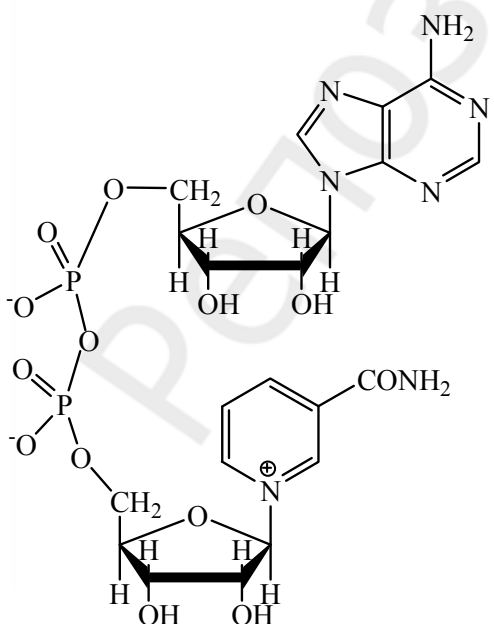


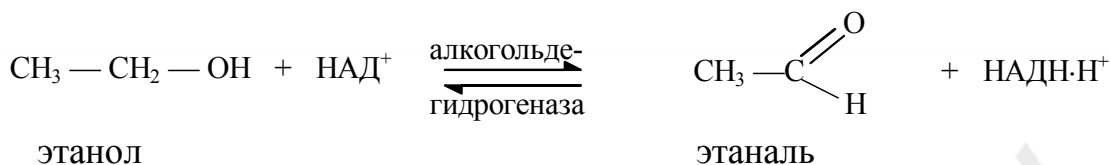
При физиологических значениях pH АТФ находится в ионизированном состоянии и в клетке связывается с ионами двухвалентных металлов (Mg^{2+} , Ca^{2+}). Такое связывание частично нейтрализует общий отрицательный заряд и облегчает гидролиз АТФ под действием нуклеофилов (OH^- , H_2O). АТФ способен переносить потенциальную энергию на множество важных биологических соединений. Так, с участием АТФ осуществляется активный транспорт ионов через биологические мембраны, активирование аминокислот перед их связыванием с т-РНК, синтез полинуклеотидных цепей, образование пептидных связей в белках и т. д.

НИКОТИНАМИДНУКЛЕОТИДЫ

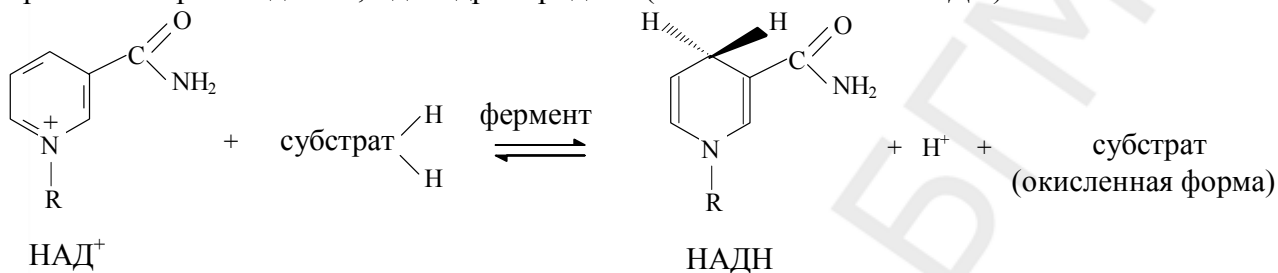
Наиболее важными представителями этой группы соединений являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и его фосфат (НАДФ). Эти соединения выполняют роль коферментов большого числа ферментов дегидрогеназ и, следовательно, являются участниками окислительно-восстановительных реакций. В соответствии с этим они могут существовать как в окисленной ($НАД^+$, $НАДФ^+$), так и восстановленной ($НАДН$, $НАДФН$) формах.

Структурным фрагментом $НАД^+$, $НАДФ^+$ является никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В организме человека с участием $НАД^+$ происходит окисление гидроксилсодержащих соединений, например, этанола в ацетальдегид.





В ходе дегидрирования, являющегося одним из видов биологического окисления, субстрат теряет два атома водорода, т. е. два протона и два электрона ($2\text{H}^+ + 2\text{e}$) или протон и гидрид-ион (H^+ и $:\text{H}^-$). Кофермент НАД^+ является акцептором гидрид-иона, превращаясь при этом в производное 1,4-дигидропиридина (восстановленный НАДН).



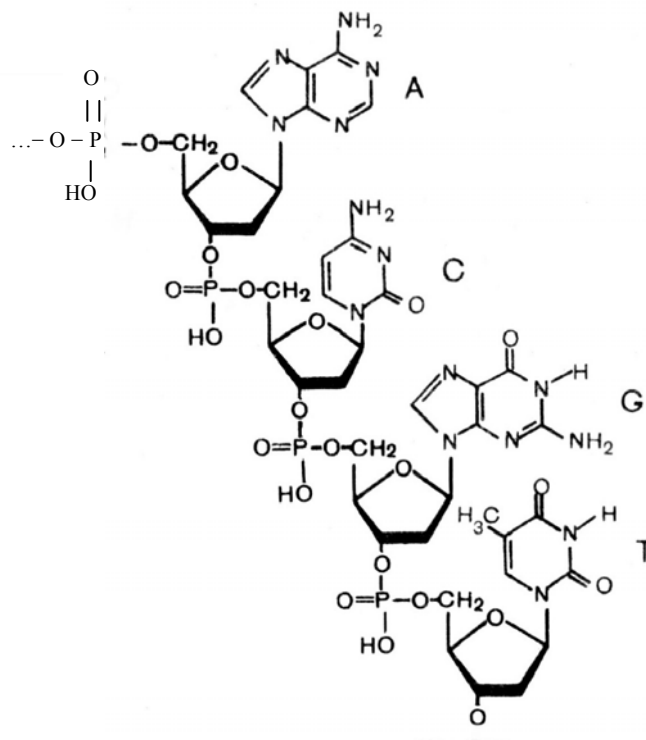
Ароматический пиридиновый цикл в НАД^+ в результате окисления гидроксилсодержащего субстрата восстанавливается и переходит в менее стабильное неароматическое состояние в восстановленной форме НАДН , т. е. энергия НАДН будет выше, чем у НАД^+ . Повышение энергии в молекуле НАДН происходит за счет части энергии, выделяющейся в результате окисления молочной кислоты. Таким образом НАДН запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нуклеиновые кислоты представляют собой макромолекулы, построенные из нуклеотидов, соединенных в линейную последовательность фосфодиэфирными связями. Рибонуклеотиды образуют РНК, дезоксирибонуклеотиды — ДНК.

Мононуклеотиды в структуре нуклеиновых кислот связываются друг с другом через остатки фосфорной кислоты, которые образуют две сложноэфирные (фосфодиэфирные) связи: с $\text{C}3'$ предыдущего нуклеотидного звена и с $\text{C}5'$ последующего нуклеотидного звена. Полимерная цепь нуклеиновых кислот состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозным остаткам. Концы линейной полинуклеотидной цепи обозначают: $5'$ -конец (слева) и $3'$ — конец (справа). Написание цепи обычно начинают с $5'$ -конца. В этом случае общее направление образования фосфодиэфирных связей в цепи обозначается $5' \rightarrow 3'$. На $5'$ -конце находится фосфатная группа, и такой конец цепи сокращенно обозначают буквой «Р». На другом конце цепи в пентозном остатке сохраняется свободной гидроксильная группа у $\text{C}3'$, и поэтому этот конец цепи обозначают как ОН -конец. На рисунке приведено строение участка цепи ДНК, включающего четыре нуклеотида.

Принцип построения цепи РНК такой же, как и у ДНК, с двумя исключениями: пентозным остатком в РНК является D -рибоза, и в наборе гетероциклических оснований используется не тимин, а урацил. Таким образом, первичная структура нуклеиновых кислот — это линейная последовательность нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными фосфодиэфирными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.



ПОНЯТИЕ О ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ ДНК

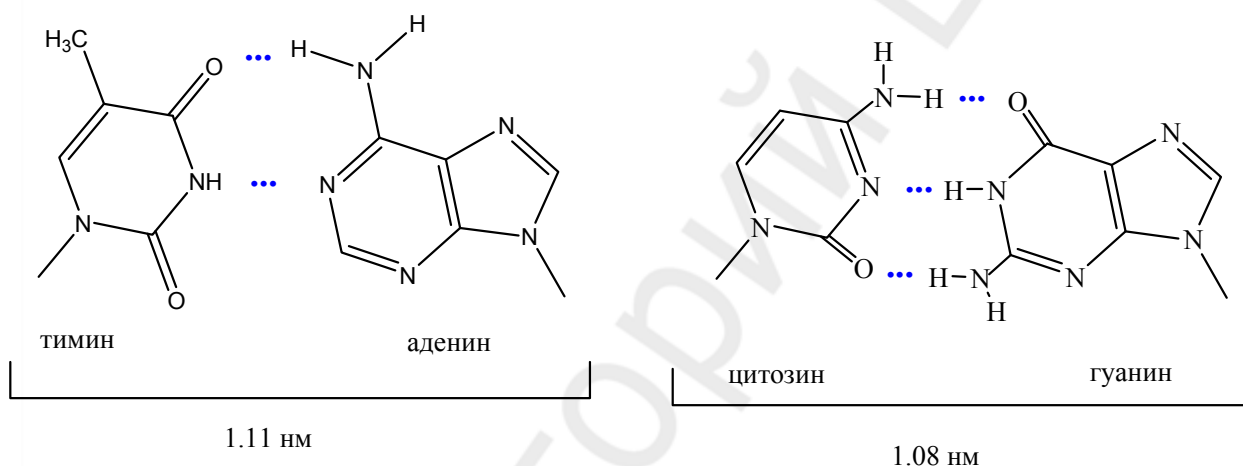
Вторичная структура ДНК — это пространственная организация полинуклеотидных цепей в ее молекуле. Согласно модели Дж. Уотсона и Ф. Крика, молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали, имеющей диаметр 1,8–2,0 нм. Эти две полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу, т. е. направления образования фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи 5'–3', в другой 3'–5'.

В формировании и стабилизации этой жесткой спиралевидной вторичной структуры основную роль играют **вертикальные** взаимодействия между соседними основаниями, располагающимися друг над другом в виде стопок. Этот тип связи получил название **стэкинг-взаимодействия**. Решающим в формировании этого взаимодействия являются особенности строения азотистых оснований нуклеотидов. Благодаря плоскостной жесткой структуре полярные заместители одного основания ($-\text{NH}_2$, $-\text{N}-$, $=\text{O}$) нависают над ароматическим кольцом соседнего основания. Диполь, образовавшийся в одной группе атомов, приводит к поляризации π -электронной системы соседних атомов или молекул, индуцируя тем самым образование параллельно ориентированных диполей, которые притягиваются друг к другу. Поскольку основания обладают и собственным дипольным моментом, два типа электронных эффектов — лондоновские дисперсионные силы (обусловленные индуцированными диполями) и взаимодействие между постоянными диполями дают весьма заметный эффект. В олиго- и полинуклеотидах стэкинг-взаимодействие между соседними основаниями приводит к формированию стабильной одноцепочечной правой спиральной структуры. В водных растворах полинуклеотидов и нуклеиновых кислот в формировании стэкинг-взаимодействия принимают участие и гидрофобные силы. Если растворенные молекулы агрегируют друг с другом, то суммарная поверхность, контактирующая с водой, уменьшается. Это приводит к высвобождению молекул структурированной воды, к увеличению ее энтропии и к стабилизации агрегатов.

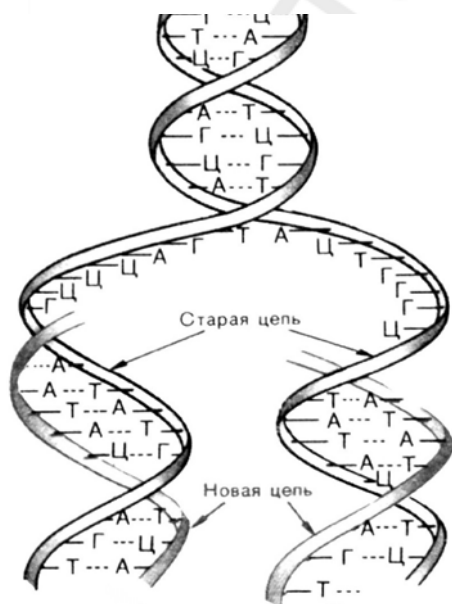
Стэкинг-взаимодействия между основаниями стабилизируют спиральную структуру, преодолевая силы электростатического отталкивания между отрицательно заряженными фосфатными группами. Эта энергия стабилизации может быть равна или превышать энергию связывания цепей водородными связями. Построение молекулярных моделей показывает, что именно в правой спирали взаимодействие между нуклеотидами оптимально.

Водородные связи между комплементарными основаниями — это один из видов взаимодействия, стабилизирующих двойную спираль. Данный вид взаимодействия называют «поперечным» в отличие от «вертикального» (стэкинг-взаимодействия). Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны друг другу. Это означает, что первичная структура, т. е. нуклеотидная последовательность, одной цепи предопределяет первичную структуру второй цепи.

Пуриновые и пиримидиновые основания нуклеотидных звеньев направлены внутрь двойной спирали. Между пуриновым основанием со стороны одной цепи и пиримидиновым основанием со стороны другой цепи образуются водородные связи. Эти основания, связанные водородными связями составляют комплементарные пары.



Водородные связи возникают между аминогруппой (кислотный центр) одного основания и кетогруппой или пиридиновым атомом азота (основной центр) другого $\text{NH} \dots \text{O} = \text{C}$ или $\text{NH} \dots \text{N}$. Например, адениновому основанию в одной цепи будет соответствовать тиминовое в другой цепи. Таким образом, А и Т, а также Г и Ц являются парами комплементарных оснований. В основе комплементарности лежит принцип максимума водородных связей. Между Г и Ц образуются три водородные связи ($\text{Г} \equiv \text{Ц}$), а между А и Т — две ($\text{А} = \text{Т}$). По этой причине пара ГЦ несколько прочнее и более компактна.



Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейших функций ДНК — хранения и передачи наследственных признаков. При делении клеток двойная спираль ДНК раскручивается и разделяется на две части. На каждой отдельной цепи, как на матрице, происходит биосинтез новой цепи ДНК с учетом принципа комплементарности. Вновь образовавшаяся цепь не идентична, но комплементарна исходной матрице. В результате воссоздаются две новые двойные спирали ДНК. Такой процесс называется репликацией, и он лежит в основе обеспечения дочерних клеток молекулами ДНК, идентичных с ДНК родительских клеток. Аналогичным образом на депирализованном участке цепи ДНК в ядре происходит

синтез молекулы матричной (информационной) РНК (и-РНК), которая затем сама служит матрицей для биосинтеза белка в цитоплазме. Возникающая цепь и-РНК комплементарна той цепи ДНК, на которой она синтезируется. При этом адениновому основанию в ДНК будет соответствовать урациловое основание в РНК, а в качестве углеводного остатка в цепи РНК будет использоваться рибоза. Синтез и-РНК является по существу переписыванием, транскрипцией генетической информации с ДНК на и-РНК. Генетическая информация, т. е. информация о синтезе определенных белков, закодирована в нуклеотидной последовательности ДНК. Одну аминокислоту кодирует трехнуклеотидная последовательность, поэтому код называют триплетным. Три нуклеотида, контролирующие включение данной аминокислоты в определенный белок в процессе его биосинтеза, называются кодоном.

Третичная структура ДНК. Выделить и изучить нативную молекулу ДНК из ядер эукариотических организмов чрезвычайно трудно, так как молекулы ДНК разрушаются нуклеазами тканей и подвергаются деструкции в условиях выделения.

К настоящему времени удалось выделить в неповрежденном виде ДНК вирусов, митохондрий, некоторых бактерий. Оказалось, что двойная спираль ДНК на некоторых участках может подвергаться дальнейшей спирализации с образованием суперспирали или открытой кольцевой формы.

Суперспирализованная структура обеспечивает экономичную упаковку огромной молекулы ДНК в хромосоме. У человека ДНК клетки организовано в 23 пары хромосом. Средняя протяженность ДНК хромосомы, включающая 130 млн пар оснований, имеет среднюю длину 5 см. Понятно, что уместить такой длины ДНК в ядре можно лишь путем ее определенной упаковки. Многократная спирализация ДНК, сопровождающаяся образованием комплексов с белками, и представляет собой ее третичную структуру. В результате образования такой структуры происходит уменьшение размеров ДНК в 100 тысяч раз. Основным компонентом клеточного ядра является хроматин. Фибриллы хроматина представляют собой структуры, напоминающие бусы на нитке: небольшие, около 10 нм глобулы, связанные друг с другом отрезками ДНК длиной около 20 нм. Эти глобулы получили название **нуклеосом**. Нуклеосомы состоят из ядра, представленного 8 молекулами гистонов и навитой на него по поверхности молекулы ДНК, делающей 1,75 оборота. Структура нуклеосомы поддерживается гистонем H1. Количество таких частиц в гаплоидном наборе ДНК человека может составлять величину равную $1,5 \times 10^7$. Одновременно были обнаружены и фибриллы хроматина с диаметром 25–30 нм, которые могут обратимо превращаться в фибриллы диаметром 10 нм. Полагают, что нить плотно упакованных нуклеосом диаметром 10 нм, образует в свою очередь спиральные витки с шагом спирали около 10 нм. На один виток такой суперспирали приходится 6–7 нуклеосом.

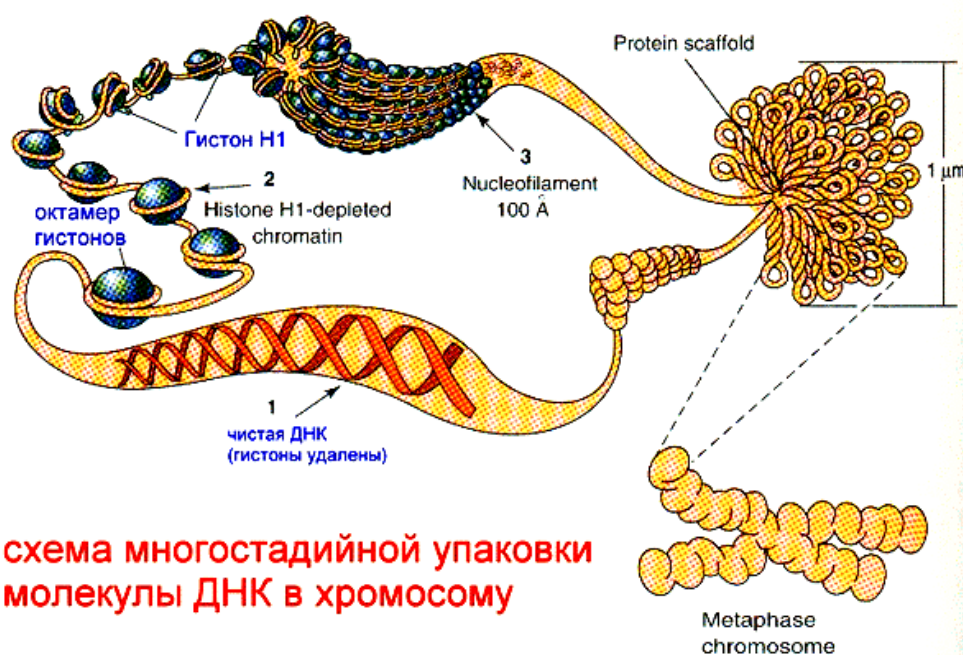


схема многостадийной упаковки молекулы ДНК в хромосому

Такие 25–30-нанометровые глобулы получили название **нуклеомеров**. Нуклеомерный уровень укладки хроматина обеспечивает 40-кратное уплотнение ДНК.

Как нуклеосомный, так и нуклеомерный уровни компактизации ДНК хроматина осуществляются за счет гистоновых белков, которые соединяются неспецифически с ДНК в бороздках. В ДНК встречаются положительные и отрицательные супервитки, образованные за счет скручивания по часовой или против часовой стрелки двойной спирали. Дальнейшие более высокие уровни организации хроматина, приводящие к еще большей компактизации, связаны со специфическим взаимодействием особых участков ДНК с белками негистоновой природы. Это специфическое связывание приводит к дальнейшему формированию в этих участках больших петель или доменов, на электронных микрофотографиях они выглядят в виде розеткообразных образований. Эти образования, состоящие из многих петель 30-нанометровых фибрилл, соединяющихся в общем плотном центре, получили название **хромомер**. Размер отдельной петли совпадает с размером средних репликаонов (единиц репликации ДНК) и может соответствовать одному или нескольким генам. На хромосому в среднем приходится более 2000 таких петельных доменов ДНК. В своих основаниях петли ДНК связаны негистоновыми белками ядерного матрикса. В их состав могут входить как ферменты репликации ДНК, так и транскрипции.

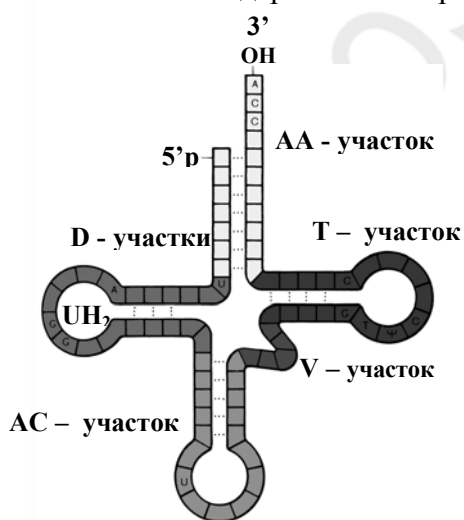
Такая петельно-доменная структура хроматина обеспечивает не только компактизацию хроматина, но и организует функциональные единицы хромосом — репликаоны и транскрибируемые гены.

ВИДЫ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Известны несколько видов клеточных РНК: транспортная РНК (т-РНК), информационная РНК (и-РНК), рибосомная РНК (р-РНК), siРНК и другие. Они различаются местоположением в клетке, составом и размерами, а также своими функциями. В составе нуклеопротеинов ядра и цитоплазмы обнаруживаются небольшие, стабильные молекулы РНК. Кроме клеточных РНК, имеются вирусные РНК, входящие в состав многих вирусов животных и растений.

На долю т-РНК приходится 10–20 % от суммы клеточных РНК; их молекулярная масса 30 000, цепь включает 75–90 нуклеотидных звеньев. Основная роль т-РНК состоит в том, что они транспортируют аминокислоты из цитоплазмы к месту синтеза белка — в рибосомы. Число т-РНК превышает число α -аминокислот, участвующих в построении белков.

Это обусловлено тем, что некоторые α -амино-кислоты переносятся не одной, а несколькими т-РНК. т-РНК состоит из одной полинуклеотидной цепи, в которой встречаются не только 4 стандартных типа рибонуклеотидов (А, Г, Ц, У), но и около 10 %, так называемых, минорных оснований. Характерной вторичной структурой для т-РНК является структура, напоминающая по форме «клеверный лист».



Структура «клеверного листа» тРНК

Характерной вторичной структурой для т-РНК является структура, напоминающая по форме «клеверный лист». Основной элемент этой вторичной структуры — сравнительно короткие двойные спирали, образованные комплементарными участками одной и той же цепи — «стебли», в то время как другие участки остаются одностебельными, формируя «петли». Так в структуре т-РНК имеются 4 «стебля» и 3 «петли». Стебли носят следующие названия: акцепторный, антикодонный, D- и T-стебли. Акцепторный стебель содержит 3'- и 5'-концы полинуклеотидной цепи. 5'-Концевой участок заканчивается, как правило, у всех т-РНК остатком гуаниловой кислоты. 3'-Концевой участок представлен конечным тринуклеотидом ЦЦА. Именно к концевой 3'-гидроксильной группе аденилового нуклеотида т-РНК с помощью сложноэфирной связи присоединяется спе-

цифическая аминокислота. D- и T-стебли названы так потому, что соответствующие петли содержат дигидроуридин (D) и риботимидин (T). Антикодоновая петля, включает специфический для каждой т-РНК тринуклеотид, называемый антикодоновым. Именно антикодоновым участком т-РНК, связанная с аминокислотой, узнает свой кодон в и-РНК в рибосомах, и, в результате, формируется генетически запрограммированная первичная структура белка. В основе узнавания лежит также принцип комплементарности.

В класс малых siРНК (small interfering — малые интерферирующие РНК) включают молекулы, содержащие от 20 до 30 нуклеотидов. Особенностью этих молекул является то, что они, в отличие от большинства других клеточных РНК, состоящих всего из одной цепи нуклеотидов, являются двунитчатыми. Нуклеотиды противоположных цепей siРНК соединяются друг с другом по тем же принципам комплементарности, которые формируют двухцепочечные структуры ДНК в хромосомах. Кроме того, по концам каждой из цепей siРНК всегда остается два неспаренных нуклеотида. В 2002 г. была установлена их способность подавлять экспрессию генов у животных.

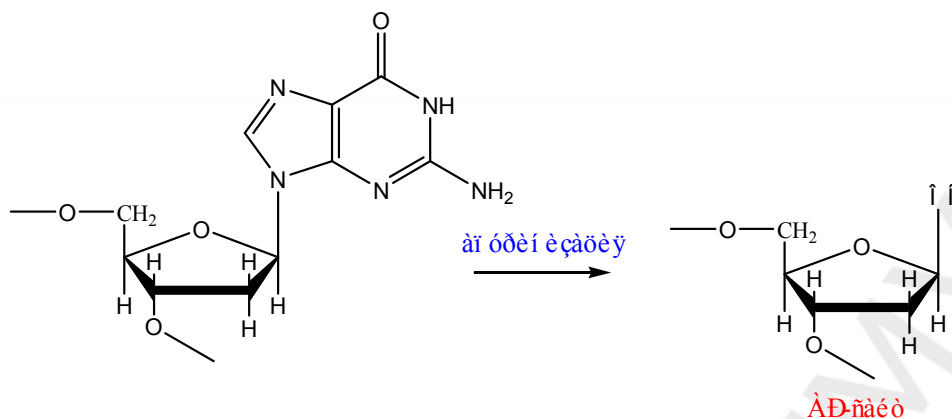
В 2006 г. за исследование механизма действия siРНК, выражающегося в нейтрализации отдельных генов на этапе передачи генетической информации и синтеза белка, двум американским ученым Эндрю Файеру и Крейгу Мелло была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины. Это достижение открывает заманчивые перспективы в использовании данной технологии в геномной инженерии при изучении роли отдельных генов, путем их «выключения», а также лечении ряда вирусных, эндокринных и других заболеваний.

НАРУШЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ДНК ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

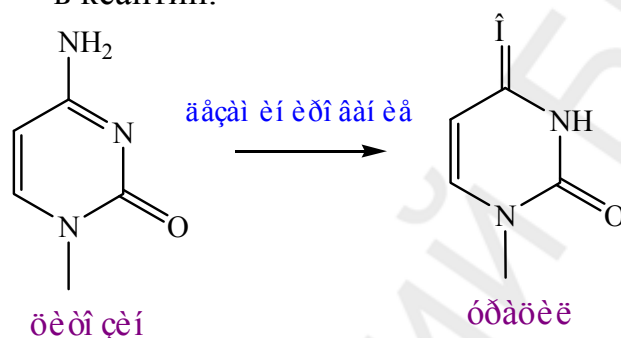
Уже на ранних стадиях эволюции, очевидно, ДНК заменила РНК в качестве носителя генетической информации. Это обусловлено большей устойчивостью ДНК, связанной с заменой рибозы на дезоксирибозу, и двухцепочечным строением ДНК. Благодаря гидрофобным взаимодействиям и водородным связям между двумя комплементарными полинуклеотидными цепями ДНК, реакционноспособные азотистые основания, последовательность которых кодирует информацию, становятся менее доступными.

Однако, несмотря на свои особенности строения, ДНК постоянно подвергается химическим изменениям, как спонтанным, так и индуцируемым мутагенами и даже клеточными метаболитами. Еще одной причиной повреждения ДНК являются радиация и ультрафиолетовое облучение. Большинство изменений ДНК несовместимо с нормальным функционированием клеток: они либо приводят к вредным мутациям, либо блокируют репликацию ДНК и вызывают гибель клеток. Поэтому все клетки имеют специальные системы репарации ДНК.

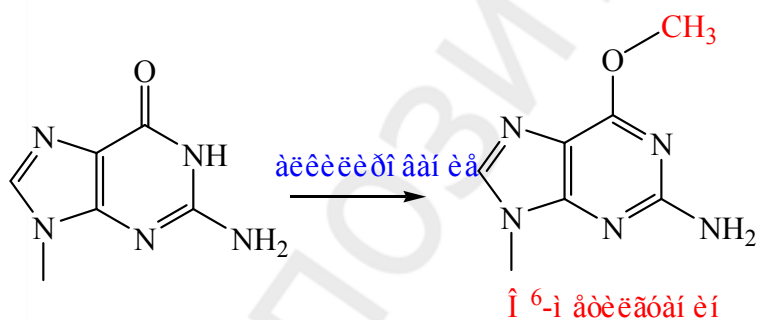
В ДНК сравнительно часто и спонтанно происходят **апуринизация** и **дезаминирование** оснований. Так, ДНК каждой клетки человеческого организма ежедневно теряет около 5000 пуринов. Результатом апуринизации является AP-сайт (англ. Apurinic-apyrimidinic) — дезоксирибоза, лишенная основания.



При дезаминировании цитозин превращается в урацил, аденин — в гипоксантин, а гуанин — в ксантин.



Наиболее существенные нарушения считывания информации происходят при дезаминировании цитозина и аденина: обе реакции после репликации приводят к мутациям. Чаще всего дезаминируется цитозин; в ДНК каждой клетки за день происходит около 100 таких событий. При дезаминировании азотистых оснований, содержащих аминогруппу, образуются основания, не характерные для ДНК. Это обстоятельство позволяет репаративной системе клетки узнавать продукт дезаминирования и удалять его. Очевидно, что именно поэтому в ДНК, в отличие от РНК, вместо урацила присутствует тимин: урацил неотличим от продукта спонтанного дезаминирования цитозина.

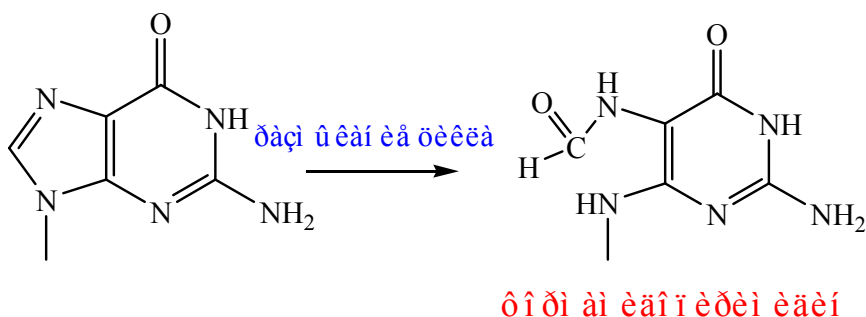


спонтанного дезаминирования цитозина.

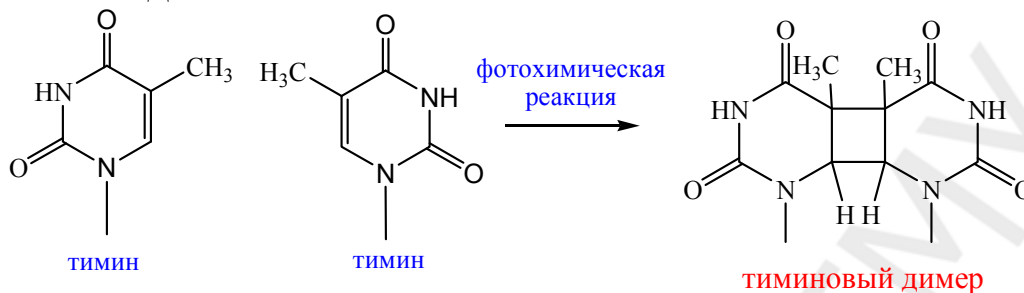
Многие вещества, обладающие канцерогенным действием, **алкилируют**, например, метилируют, основания ДНК. Наиболее частые продукты этих реакций — O⁶-метилгуанин, 7-метилгуанин и 3-метиладенин. Первое из этих изменений мутагенно. А два других делают более лабильной N-гликозидную связь и могут способствовать апуринизации.

более лабильной N-гликозидную связь и могут способствовать апуринизации.

При ряде воздействий может происходить **размыкание имидазольного цикла пуринового основания**. Образующийся при этом продукт — формамидопиримидин создает затруднения для репликации ДНК.



Основным нарушением, возникающим под действием **ультрафиолетового излучения**, является насыщение двойных связей азотистых оснований, нарушение ароматичности и плоскостной структуры. В результате образуются пиримидиновые димеры из двух соседних пиримидинов цепи ДНК.



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. СТЕРОИДЫ. АЛКАЛОИДЫ

Цель: сформировать знания принципов строения, стереохимии, свойств стероидов и алкалоидов как биологически активных веществ.

Литература

[1] С. 464–498, [2] С. 116–120, [3] С. 37–74.

К биологически активным соединениям относятся гетерофункциональные органические вещества, способные избирательно взаимодействовать со специфическими рецепторами на поверхности клеток, в их цитоплазме или ядре, вызывая определенный биологический эффект. Это гормоны, нейромедиаторы, витамины и другие соединения, в том числе, лекарственные средства.

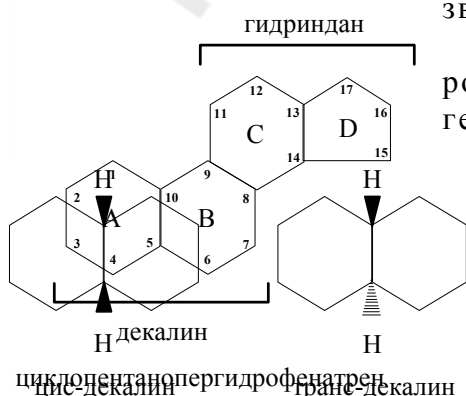
Клеточный рецептор — участок плазматической мембраны, как правило, белковой природы, молекулярная структура которого характеризуется избирательным сродством к определенным химическим веществам, способный вступать с ним в химическое взаимодействие, вызывая специфические биологические эффекты, т. е. принятый сигнал преобразуется в определенное изменение метаболизма клетки-мишени.

Биорегуляторы обычно содержат асимметрические атомы и комплементарны своим рецепторам. Место действия биорегулятора (на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре) зависит от его свойств: способности к ионизации, липофильности, размера и пространственной структуры молекулы и других.

Изучение свойств и стереохимии естественных биорегуляторов и их синтетических модифицированных аналогов во взаимосвязи с их биологическими эффектами является тем перспективным путем, который позволит получать лекарственные средства с избирательным действием.

СТЕРОИДЫ. ОСНОВЫ СТЕРЕОХИМИИ СТЕРОИДОВ

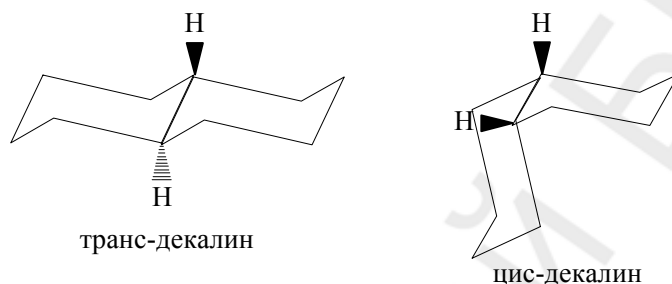
К стероидам относятся биологически активные соединения, главным образом, животного происхождения, являющиеся производными полициклического углеводорода гонана (старое название — стеран, систематическое название — циклопентанпергидрофенантрен).



Ядро гонана представляет собой конденсированную систему, состоящую из трех ядер циклогексана — А, В, С и ядра циклопентана — D. В функциональном плане в этой системе можно выделить два фрагмента: 1) система декалина,

состоящая из ядер А и В; 2) система гидриндана, состоящая из циклов С и D. Нумерацию атомов в ядре гонана осуществляют последовательно, вначале в декалиновом фрагменте, а затем в гидриндановом. Ядро гонана содержит 6 асимметрических атомов углерода, следовательно, можно предполагать существование 64 стереоизомеров. Для анализа структуры гонана рассмотрим вначале стереохимию декалина и гидриндана.

Существуют два изомера декалина, которые отличаются конфигурацией общих углеродных атомов — это цис- и транс-декалины. В цис-декалине атомы водорода у С-5 и С-10 находятся по одну сторону от воображаемой плоскости колец, а в транс-декалине — по разные стороны. Следует заметить, что цис- и транс-декалины не являются конформерами, так как не могут переходить друг в друга путем вращения вокруг связи С–С. Они — диастереомеры, каждый из которых характеризуется своими свойствами.



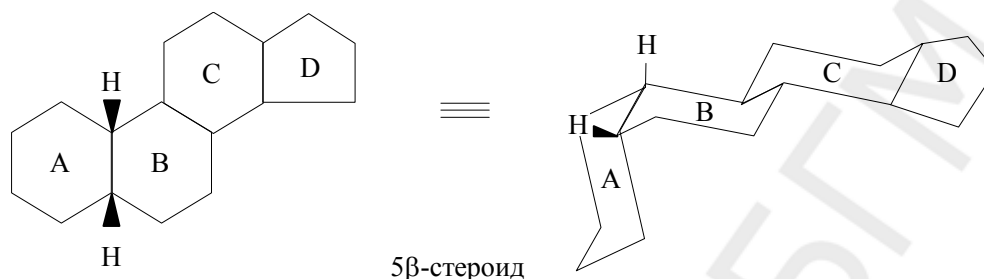
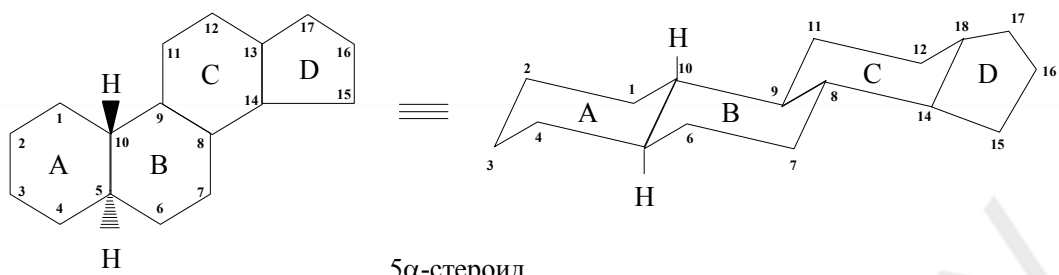
В декалине циклогексановые ядра присутствуют в виде наиболее выгодных конформеров кресла. В транс-декалине сочленение колец осуществляется с участием двух экваториальных связей, в цис-декалине — с участием экваториальной и аксиальной связей. Этановый фрагмент (общие углеродные атомы) в транс-декалине соответствует заторможенной, а в цис-декалине — скошенной конформации. Поэтому цис-декалин на 11,3 кДж/моль менее стабилен, чем транс-декалин. В большинстве природных стероидов (кроме желчных кислот) декалиновый фрагмент присутствует в виде транс-стереоизомера.

Аналогично стереоизомерам декалина, существуют и два стереоизомера гидриндана: цис- и транс-, в которых ядро циклогексана присутствует в виде конформера «кресла», а ядро циклопентана в виде конформера «полукресло».



Разница в энергии между стереоизомерами гидриндана не столь велика, однако более выгодным является транс-гидриндан, и именно он присутствует в структуре природных стероидов.

Пространственная структура ядра гонана образуется за счет сочленения стереоизомеров декалина и гидриндана. Из 64 возможных стереоизомеров гонанового ядра в структуре природных стероидов чаще всего встречаются два стереоизомера, различающиеся характером сочленения колец А и В:



Это 5 α - и 5 β -стероиды. Согласно стереохимической номенклатуре стероидов все заместители (H, CH₃, OH и др.) обозначаются буквой β , если в проекционной формуле они расположены перед плоскостью проекции, и буквой α , если они находятся за плоскостью проекции. Связи с β -заместителями изображаются утолщенными линиями (клиньями), с α -заместителями — заштрихованными. Конфигурация заместителей у C₅ углеродного атома определяет принадлежность стероидов к 5 α - и 5 β -стереохимическим рядам.

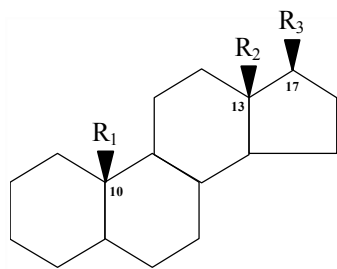
5 α -Конфигурация стероида соответствует транс-сочленению между всеми 4-мя циклами и является наиболее термодинамически выгодной. 5 β -Конфигурация соответствует цис-сочленению между ядрами А и В и встречается в желчных кислотах. В/С-цис-сочленение в стероидах не встречается, поскольку при этом возникают существенные пространственные затруднения — молекула должна скручиваться в клубок.

Циклический скелет стероидов относительно жесткий, и для него не характерны конформационные превращения, меняющие пространственное расположение заместителей. Один и тот же заместитель, располагающийся в экваториальном или аксиальном положении, будет иметь разную реакционную способность, спектральные характеристики, а соединения в целом — различную биологическую активность.

КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА СТЕРОИДОВ

Согласно существующей систематической номенклатуре названия стероидам даются исходя из тривиального названия насыщенного углеводорода стеранового ряда, лежащего в основе данного стероида. Таких родоначальных углеводородов стеранового ряда 5: **эстран**, **андростан**, **прегнан**, **холан** и **холестан**. Они отличаются числом углеродных атомов и, соответственно, радикалами в положении 10—R₁, в положении 13—R₂ и положении 17—R₃ кольца гонана.

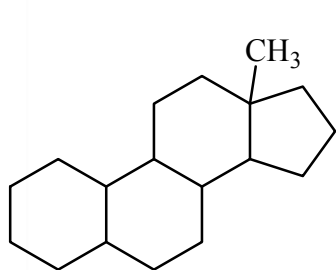
Структуры родоначальных углеводов стероидов



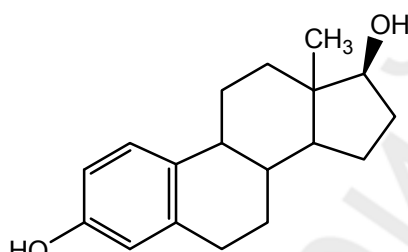
Название	Число атомов С	R ₁	R ₂	R ₃
Эстран	18	H	CH ₃	H
Андростан	19	CH ₃	CH ₃	H
Прегнан	21	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₃
Холан	24	CH ₃	CH ₃	
Холестан	27	CH ₃	CH ₃	

Ядро эстрана лежит в основе женских половых гормонов эстрогенов, андростана — мужских, прегнана — кортикостероидов и гестагенов, холана — желчных кислот, холестана — холестерина.

ПРОИЗВОДНЫЕ ЭСТРАНА



ýñòðàí



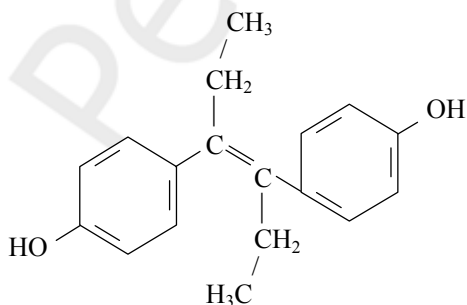
ýñòðàäèë ì-17β

Эстрановые стероидные гормоны, в основе которых лежит ядро С₁₈-стерана — эстрана, являются представителями женских половых гормонов. Наиболее важны эстрон и эстрадиол, которые синтезируются в яичниках, а также в плаценте (при беременности). Некоторое количество эстрадиола образуется интерстициальными клетками семенников.

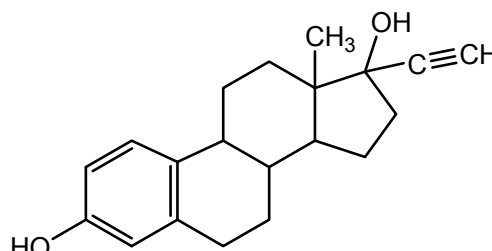
Характерные черты химической структуры эстрогенов — 18-членный углеродный скелет молекулы, ароматический характер кольца А. Наличие ОН-группы в 3-м положении необходимо для эффективного связывания эстрогенов с их рецепторами. Однако наибольшую эффективность стероид-рецепторного взаимодействия обуславливает сочетание общих для всех природных эстрогенов структурных свойств с наличием 17-β-гидроксигруппы.

Вследствие того, что в структуру молекулы эстрогенов входит фенольное кольцо (А), эти гормоны, в отличие от других стероидных гормонов, обладают слабокислотными свойствами.

Наряду с природными эстрогенами высокой эстрогенной активностью обладают и некоторые синтетические нестероидные соединения — производные стилибена: диэтилстильбэстрол, синэстрол. Не являясь стероидами, они обладают рядом структурных свойств, близких к свойствам эстрадиола. Указанные структурные свойства обуславливают пространственную конфигурацию молекулы, обеспечивающую сродство к эстрогенным рецепторам и их специфическую гормональную активность.



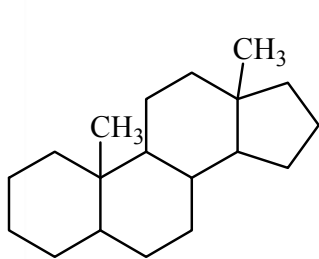
диэтилстильбэстрол



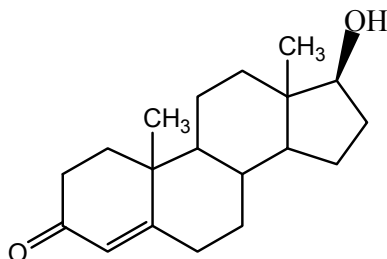
этинилэстрадиол

Синтетический аналог эстрадиола этинилэстрадиол нашел применение в качестве эстрогенного компонента в составе пероральных противозачаточных средств. Он подобен по структуре эстрадиолу, но имеет у 17-го углеродного атома этинильную группу в α -положении (за плоскостью проекции).

ПРОИЗВОДНЫЕ АНДРОСТАНА



àí äđì ñòàì

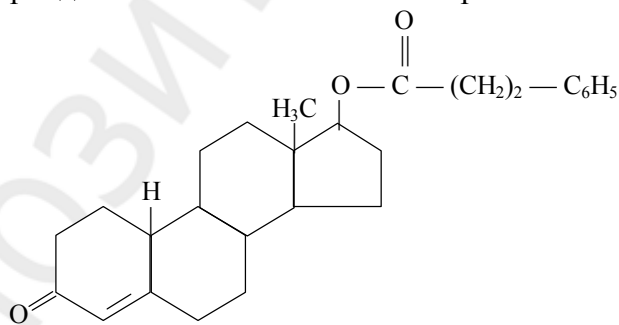


òãñòì ñòäðì í

в неароматическом (содержит одну двойную связь) кольце А и гидроксилем у C_{17} , расположенном в β -положении (17 α -форма биологически неактивна).

Основное место образования и секреции тестостерона — интерстициальные клетки семенников (клетки Лейдига). Кроме того, определенные, но значительно меньшие количества этого гормона могут синтезировать яичник, плацента и, возможно, кора надпочечников. В периферических тканях может происходить активация тестостерона путем ферментативного превращения в 5 α -дигидротестостерон, обладающего значительно большей андрогенной активностью.

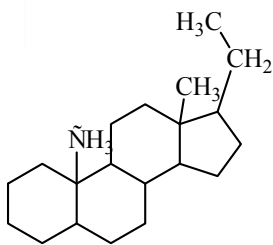
Следует отметить, что тестостерон, наряду с андрогенными эффектами (развитие мужского полового аппарата, вторичных мужских половых признаков, регуляция сперматогенеза и др.), способен оказывать мощное анаболическое действие, т. е. увеличивать в них синтез белка. На основе тестостерона синтетически был получен ряд препаратов, у которых андрогенные свойства были резко ослаблены, а анаболические — почти полностью сохранены или усилены. Такие соединения получили название анаболических стероидов. Типичным представителем таких стероидных анаболиков является нероболит.



нероболит

Подавление андрогенной активности и одновременно усиление анаболической эффективности обычно достигается введением углеводородных радикалов (этила, пропила и др.) в 17 α -положение, образованием сложноэфирной связи по 17 β -гидроксилу, отщеплением C_{19} -метильного радикала и введением еще одной двойной связи в кольцо А между 1 и 2 атомами углерода. Эти препараты нашли широкое применение в клинике при лечении кахексии, миодистрофии, гипопитарной карликовости, ожогов, различных травм, анемий.

ПРЕГНАНОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

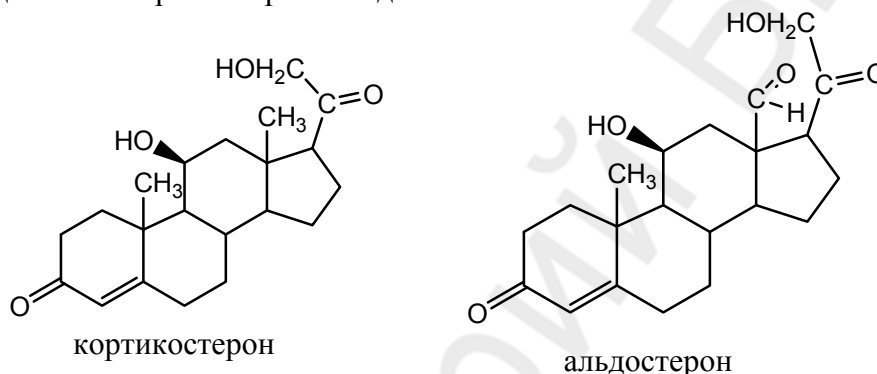


í ðããì àí

Прегнановые стероидные гормоны можно рассматривать как производные C_{21} -стерана — прегнана. Это семейство гормонов состоит из двух основных групп: кортикостероидов (гормонов коры надпочечников) и прогестинов (гормонов яичников и плаценты).

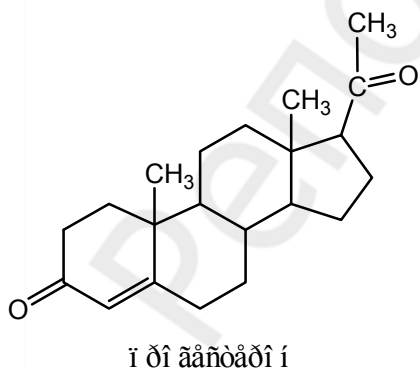
Кортикостероиды — C_{21} -стероиды, характеризующиеся наличием в кольце А одной двойной связи в положении 4, оксогруппы в 3-м и 20-м положениях и гидроксильной группы в 21-м положении. Для проявления их специфической гормональной активности доминантное значение имеет 17 β -оксиацетонная цепь. Значение второй доминантности, резко усиливающей свойства всех кортикостероидных гормонов, видимо, имеет 11-гидроксигруппа. Кроме того, в молекулах кортикостероидов могут присутствовать гидроксилы в положениях 17 α , 1 α , 18 β и альдегидная группа в 13-м положении. За усиление специфической биологической активности и обеспечение высокой степени сродства гормонов к соответствующим клеточным рецепторам ответственны, помимо 17 β -гидрооксиацетонной и 11-гидроксигруппы, 13-альдогруппа и, вероятно, строение кольца А.

По биологической активности эти соединения делят на две группы: глюкокортикоиды и минералокортикоиды.



Представителем глюкокортикоидов является кортикостерон. Глюкокортикоиды — мощные регуляторы углеводного и белкового обменов. Кроме того, они повышают устойчивость организма к различным раздражителям, а также в больших дозах оказывают противовоспалительное и антиаллергическое действие.

Типичным представителем **минералокортикоидов** является альдостерон. Минералокортикоиды стимулируют задержку Na^+ в крови и выведение K^+ и H^+ . Альдостерон в норме является единственным секретируемым корой надпочечников минералокортикоидом. Предполагают, что образование альдостерона надпочечниками в процессе эволюции произошло вследствие усиления минералокортикоидных свойств кортикостерона путем введения в его структуру 13-альдо-группы.



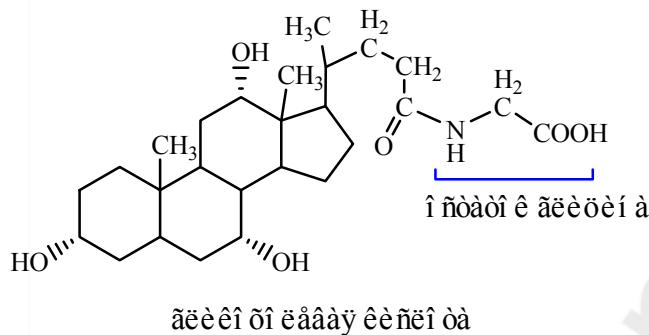
Прогестины (гестагены) — женские половые гормоны, участвующие в регуляции менструального цикла у женщин, индукторы созревания ооцитов, а также регуляторы развития беременности. Главным гестагенным гормоном является прогестерон. Для него характерно наличие в кольце А прегнана двойной связи между 4 и 5 атомами углерода и оксогрупп у C_3 и C_{20} в боковой цепи. В отличие от кортикостероидов прогестины не имеют гидроксильных групп у 21-го и 11-го углеродных атомов. Синтетические аналоги гестагенов, имеющие пространственную конфигурацию, близкую к прогестерону, вместе с эстрогенами широко используются как пероральные контрацептивы.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХОЛАНА. ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Желчные кислоты являются производными углеводорода холана, у которого C₂₄ окислен до карбоксильной группы. Все желчные кислоты относятся к 5β-стероидам, т. е. кольца А и В имеют цис-сочленение.



Наиболее распространенной является **холевая кислота**: содержит 3 гидроксильные группы у C₃, C₇ и C₁₂ и располагающиеся в α-положении. Другие холевые кислоты отличаются отсутствием одной или двух HO-групп у C-7 и C-12. В организме желчные кислоты на-



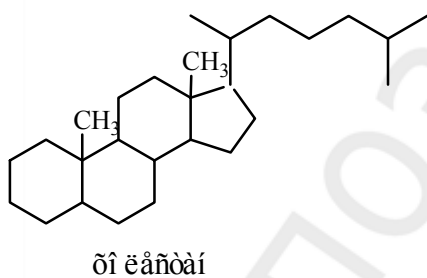
ходятся обычно в виде производных — амидов по COOH группе с аминокислотами глицином (гликохолевая кислота) и таурином — H₂N-CH₂-CH₂-SO₃H (таурохолевая кислота).

Благодаря наличию гидрофобного стеранового кольца и гидрофильных полярных групп (OH, COOH, SO₃H), они обладают поверхностно-активными свойствами, эмульгируют жиры.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХОЛЕСТАНА

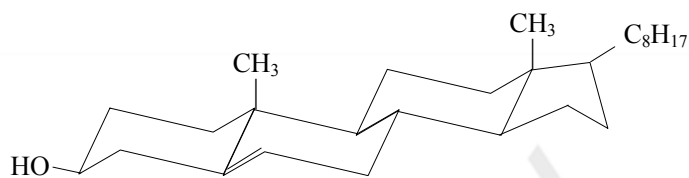
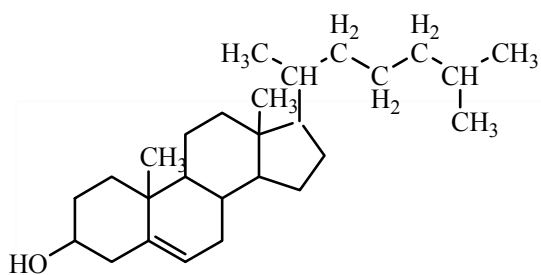
Стерины — это производные холестана, в качестве обязательного заместителя содержащие гидроксильную группу у C₃, т. е. являются вторичными спиртами.

Холестерол — наиболее распространенный представитель стеринов, присутствующий во всех тканях животных организмов.



В основе холестерина лежит ядро холестана, алифатический радикал у C₁₇ включает 8 атомов углерода. Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце В между C₅-C₆ и спиртовой группы у C₃. Относится к 5α-стероидам. При гидрировании холестерина образуется холестанол (5α-стероид) и копростанол (5β-стероид).

Очищенный холестерол — белое, кристаллическое, оптически активное вещество, нерастворимое в воде, хорошо растворяющееся в хлороформе, ледяной уксусной кислоте. В организме встречается как в свободном виде, так и в виде сложных эфиров с высшими жирными кислотами (этерифицированный холестерол). В организм поступает с животными жирами, а также синтезируется из уксусной кислоты (ацетилCoA).

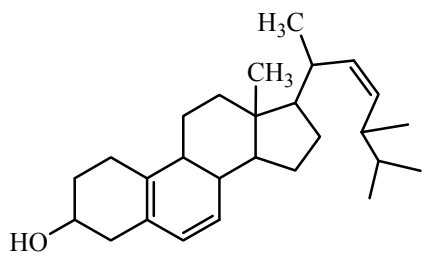


холестерол

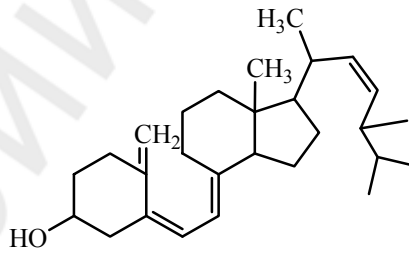
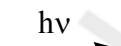
Холестерол — важный компонент биологических мембран тканей животных организмов, является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов, витамина D₃.

Нарушение обмена холестерина, приводящее к повышению его уровня в крови и тканях, является фактором риска развития атеросклероза.

Витамины группы D, являющиеся производными холестана, относятся к жирорастворимым витаминам и выполняют роль регуляторов кальциевого и фосфорного обменов. Недостаток этих витаминов является причиной рахита. Первым из охарактеризованных витаминов этой группы был **витамин D₂ или кальциферол**, производное эргостерина — стерина растительного происхождения.

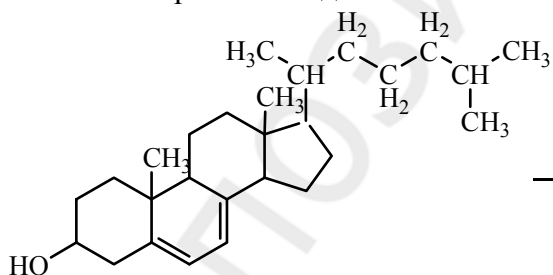


эргостерин

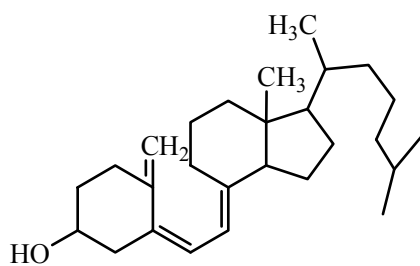
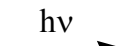


кальциферол
витамин D₂

Затем был выделен **витамин D₃ или холекальциферол**, производное холестерина. С химической точки зрения холекальциферол отличается от холестерина раскрытым кольцом В и наличием сопряженных двойных связей.

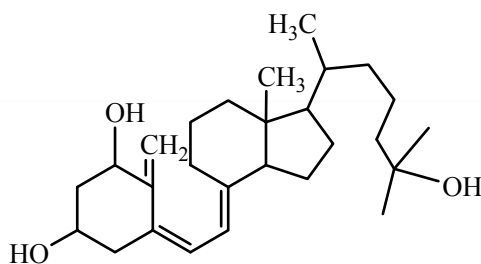


7-дегидрохолестерол



холекальциферол
витамин D₃

Он является предшественником для синтеза гормонально-активной формы витамина D₃ — **1,25-дигидроохолекальциферола**, образующегося в печени и почках в результате гидроксирования.



1,25-дигидроксиголекальциферол

АЛКАЛОИДЫ

Алкалоиды — азотсодержащие гетероциклические органические основания природного (преимущественно растительного) происхождения с молекулярной массой 300–400.

Как правило, алкалоиды представляют собой третичные амины, поэтому в растениях они содержатся чаще всего в виде солей органических кислот (лимонной, яблочной, винной, щавелевой и др.).

Содержание алкалоидов в растениях невелико (0,001–2 %), однако известны уникальные растения, в которых оно достигает 10–18 % (например, кора хинного дерева, листья табака и др.). Часто алкалоиды локализуются лишь в определенных органах растений, например, в листьях, семенах, клубнях, коре. Химическая структура и содержание алкалоидов в растениях обычно сильно зависит от периода вегетации растения, места и условий его произрастания.

Обычно алкалоидам присваивают тривиальные названия, используя видовые или родовые названия растений алкалоидоносцев с прибавлением суффикса «ин», например, атропин (выделен из растения *Atropa belladonna*), стрихнин (выделен из *Strychnos nux Vomica*).

Физические свойства. Большинство алкалоидов — бесцветные кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса, практически нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях: хлороформе, эфире, спирте, бензоле и др. Ряд алкалоидов, например никотин, в виде основания при комнатной температуре является жидким и обладает сильным, неприятным запахом. Большинство алкалоидов оптически активно, так как содержат в своей структуре хиральные центры и синтезируются в растениях в виде определенного энантиомера.

Биосинтез алкалоидов в растениях в основном осуществляется из аминокислот: лизина, аргинина, тирозина, орнитина, аспарагиновой кислоты или их производных, например, дофамина и др. Основными реакциями при биосинтезе большинства алкалоидов являются реакции декарбоксилирования и окислительного дезаминирования, переаминирование, метилирование, а также циклизация до карбо- и гетероциклических структур с последующей конденсацией циклов.

По вопросу о роли алкалоидов в жизнедеятельности растений долгое время не было единого мнения. Согласно одной из точек зрения алкалоиды представляют собой конечные продукты регрессивного обмена веществ, в виде которых растительные организмы освобождаются от избыточного азота. По мнению других авторов, алкалоиды являются защитными веществами, направленными против вредителей данного растения. Действительно, большинство алкалоидов являются сильными ядами.

В последнее время большинство исследователей склоняется к единому мнению о том, что алкалоиды являются активными участниками обмена веществ в растениях, выполняя функцию биорегуляторов, позволяющих им активно приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды. Содержание алкалоидов и их спектр в растениях различны в раз-

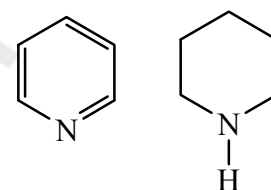
ные периоды года, зависят от температуры окружающей среды, освещенности, влажности, микроэлементного состава почвы, от периода вегетации.

Алкалоиды являются токсичными для человека и возможны отравления ими, но в малых дозах очень многие алкалоиды обладают выраженным физиологическим действием и применяются как лекарственные средства.

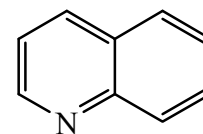
Классификация алкалоидов. Первоначально алкалоиды классифицировали по филогенетическому признаку, объединяя в одну группу все соединения, выделенные из растений одного рода (например, алкалоиды опийного мака, красавки, хинного дерева, ипекакуаны и другие).

После установления химической структуры алкалоидов была принята химическая классификация алкалоидов, основанная на строении углеродно-азотного скелета молекулы. Согласно этой классификации, алкалоиды делят на следующие группы:

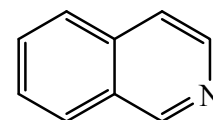
1. Производные пиридина и пиперидина (никотин, лобелин и его спутники)



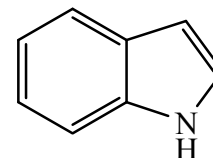
2. Производные хинолина (хинин, хинидин, цинхонин)



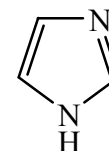
3. Производные изохинолина (морфин, папаверин, и сальсолиндин)



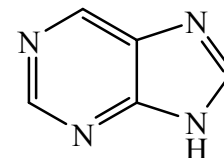
4. Производные индола (гармин, эзерин, стрихнин)



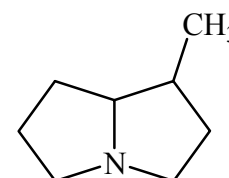
5. Производные имидазола (пилокарпин)



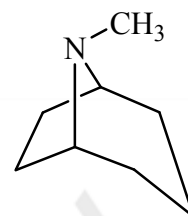
6. Производные пурина (кофеин, теобромин, теofilлин)



7. Производные 1-метилпирролизидина (платифиллин, саррацин)



8. Производные тропана (атропин, гиосциамин, скополамин, кокаин)



9. Ациклические алкалоиды и алкалоиды с экзоциклическим атомом азота (эфедрин, сферофизин, колхицин)

Для обнаружения алкалоидов в том или другом объекте применяют **общие реакции**, присущие целой группе алкалоидов, и **частные реакции**, специфичные определенного алкалоида.

Общие реакции основаны на способности алкалоидов, как оснований, давать простые или комплексные соли с различными, чаще комплексными кислотами, солями тяжелых металлов, комплексными иодидами и другими веществами. Продукты взаимодействия этих реактивов с алкалоидами, как правило, нерастворимы в воде, поэтому такие реакции называют реакциями осаждения.

1. Реакция с таннином. Таннин относится к дубильным веществам и является производным дигалловой кислоты и глюкозы. При добавлении к раствору соли алкалоида свежеприготовленного раствора таннина выпадает осадок белого или желтоватого цвета. Эта реакция лежит в основе оказания первой помощи больному при отравлении алкалоидами. Больному дают пить раствор таннина (или крепкую заварку чая, где также содержится таннин и другие дубильные вещества). В результате в пищеварительном тракте алкалоид выпадает в виде нерастворимого осадка, и последующее промывание желудка позволяет удалить невсосавшийся алкалоид из организма.

2. Реакция с раствором йода в йодиде калия (реактив Люголя). С подкисленным водным раствором солей алкалоидов этот реактив дает бурый осадок.

3. Реакция с пикриновой кислотой (1%-ный водный раствор). Почти со всеми алкалоидами, кроме кофеина, морфина, колхицина и теобромона, образуются пикраты — осадки желтого цвета.

4. Реакция с фосфорномолибденовой кислотой (реактив Зонненштейна):



Эта реакция является одной из наиболее чувствительных на алкалоиды. При добавлении к раствору алкалоида данного реактива образуются аморфные осадки желтоватого цвета, которые вследствие восстановления молибденовой кислоты через некоторое время приобретают сине-зеленое окрашивание.

5. Реакция с фосфорновольфрамовой кислотой (реактив Шейблера):

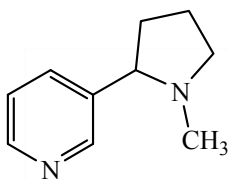


Почти все алкалоиды с данным реагентом образуют аморфные осадки белого цвета.

6. Алкалоиды образуют также нерастворимые в воде комплексные соли при взаимодействии с сулемой, иодидом ртути, иодидом висмута.

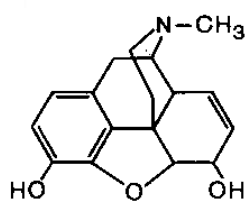
Кроме реакций осаждения, для открытия алкалоидов используют и **реакции окрашивания**, которые основаны либо на химической реакции дегидратации в присутствии концентрированной H_2SO_4 , либо на окислении алкалоидов, либо на конденсации с альдегидами в присутствии концентрированных кислот (H_2SO_4 , HNO_3). Эти реакции базируются на особенностях химической структуры молекул алкалоидов, присутствии определенных функциональных групп. В ряде случаев они могут быть специфическими.

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ АЛКАЛОИДОВ

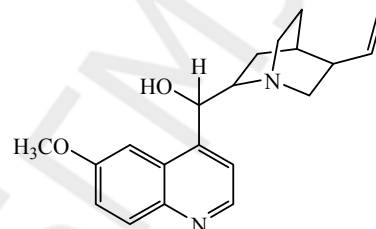


Никотин — один из самых известных алкалоидов табака (*Nicotiana tabacum*). В своей структуре содержит ядро **пиридина** и полностью гидрированное ядро **пиррола** — пирролидин. По атому азота пиридинового ядра проявляет основные свойства. Никотин и его некоторые производные — это ганглиоблокаторы, действующие на Н-холинорецепторы центральной и периферической нервной системы, активируя их в малых и угнетая в больших дозах. При остром отравлении никотином наблюдается тошнота, рвота, брадикардия, а затем тахикардия, судороги и угнетение дыхания.

Хинин — алкалоид, выделенный из коры хинного дерева. По химической структуре является производным **хинолина** и **хинуклидина**. Хинин и его производные обладают жаропонижающим и антималярийным действием — губительно действует на гаметоцитные формы малярийных плазмодиев в эритроцитах.

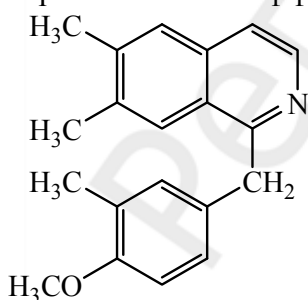


Морфин — главный алкалоид, получаемый из опия — высохшего на воздухе млечного сока незрелых плодов снотворного мака. Там он находится наряду с папаверином, кодеином, тебаином и десятками других алкалоидов. По строению углеродно-азотистого скелета молекулы морфин относится к алкалоидам группы изохинолин-фенантрена. Основным фармакологическим эффектом в действии морфина является болеутоляющий, складывающийся в основном из двух компонентов. Реализация болеутоляющего действия морфина обусловлена его взаимодействием с **опиатными рецепторами** — рецепторами, с которыми связываются эндогенные опиатные пептиды — **эндорфины** и **энкефалины**. Одним из типичных проявлений психотропного действия морфина является вызываемое им состояние эйфории, проявляющееся повышением настроения, ощущением душевного комфорта, положительным восприятием окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от реальной действительности. При многократном применении морфина формируется зависимость, когда прекращение инъекций морфина вызывает состояние абстиненции или «ломки». Оно проявляется угнетенным состоянием и сильнейшими болями в мышцах, костях и суставах. Морфин относится к группе наркотических анальгетиков.



Еще одним алкалоидом группы морфина является кодеин — метиловый эфир морфина. Он обладает слабым наркотическим действием и используется как препарат против кашля.

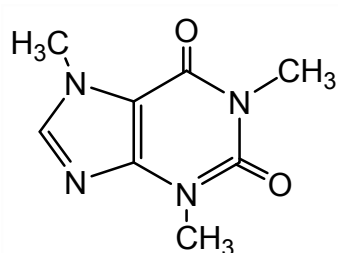
Среди искусственно полученных производных морфина следует упомянуть героин (диацетилморфин) — один из наиболее распространенных наркотиков со значительно более сильным наркотическим действием, чем морфин, а также соединение Бентли. Эти препараты не только оказывают болеутоляющие наркотические эффекты, но и вызывают серьезные нарушения дыхания.



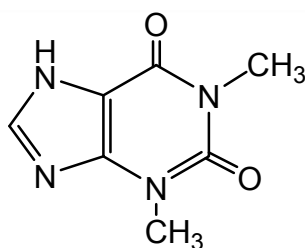
Интересно, что простое производное N-деметилированного морфина — налорфин (N-аллилнорморфин) является конкурентным антагонистом морфина и других наркотических анальгетиков и часто применяется для лечения наркомании.

Папаверин также является алкалоидом опиумного мака, но отличается от морфина по химической природе и является производным изохинолина. Он обладает спазмолитическим и умеренным сосудорасширяющим действием и применяется при лечении гипертонии, стенокардии, спазмах сосудов мозга, гладкой мускулатуры органов брюшной полости. Среди синтетических аналогов папаверина широко известны но-шпа и дибазол.

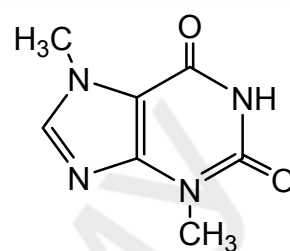
Кофеин, теofilлин, теобромин относятся к алкалоидам группы пурина. В основе их строения лежит ядро ксантина — 2,6-дигидроксипурина.



кофеин
1,3,7-триметилксантин



теofilлин
1,3-диметилксантин

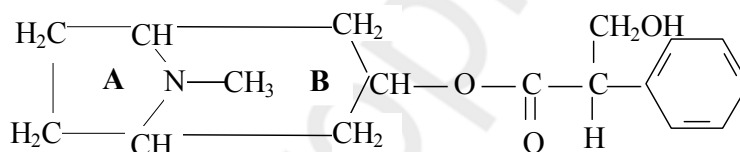


теобромин
3,7-диметилксантин

Основными природными источниками пуриновых алкалоидов являются листья чая, зерна кофе, бобы какао. Медицинское применение этих алкалоидов основано на их стимулирующем действии на центральную нервную систему и сердце. Действие на сердце и скелетные мышцы особенно сильно выражено у кофеина. Теобромин и теofilлин являются мочегонными и расширяющими коронарные сосуды сердца средствами. Они входят в состав антигипертензивных, антиастматических и других средств.

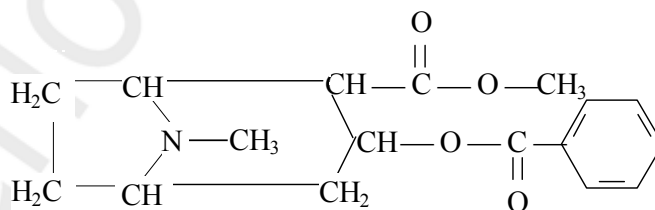
В основе структуры алкалоидов **атропина** и **кокаина** лежит ядро тропана, представляющего собой конденсированную бициклическую систему, образованную пирролидином (**A**) и пиперидином (**B**).

Атропин содержится в корнях, листьях и семенах растений семейства пасленовых — белладонны, дурмана, белены:



По строению атропин является сложным эфиром спирта тропина и троповой кислоты. Атропин обладает холинолитическим и спазмолитическим действием, кроме того, расширяет зрачок, уменьшает секрецию слюнных, желудочных, потовых и поджелудочной желез, а также снимает тонус гладкомышечных органов. Его используют в качестве противоядия при отравлениях ацетилхолином, фосфорорганическими соединениями.

Кокаин — алкалоид, содержащийся в листьях коки (до 1,5 %). Является сложным эфиром оксикислоты — эгонины и бензойной кислоты.



Кокаин ранее использовался в качестве местноанестезирующего средства. Однако последнее время не применяется из-за возможности развития зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тюкавкина, Н. А.* Биорганическая химия : учебник для вузов / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. 4-е изд. стереотип. М. : Дрофа, 2005. 542 с.
2. *Романовский, И. В.* Стереохимия гетерофункциональных органических соединений : учеб.-метод. пособие / И. В. Романовский, О. Н. Ринейская. Минск : БГМУ, 2009. 75 с.

Репозиторий БГМУ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Классификация и номенклатура органических соединений.....	4
Стереизомерия органических соединений	8
Строение химических связей и взаимное влияние атомов в органических молекулах	22
Кислотно-основные свойства органических соединений. Реакции окисления	30
Классификация органических реакций. Реакционная способность углеводородов	42
Биологически важные реакции альдегидов и кетонов	59
Карбоновые кислоты и их функциональные производные	66
Поли- и гетерофункциональные соединения алифатического ряда	75
Биологически активные гетерофункциональные соединения бензольного и гетероциклического рядов	84
Липиды. Пероксидное окисление липидов	90
Углеводы. Моносахариды	99
Олиго- и полисахариды	110
Структура и реакционная способность аминокислот как гетерофункциональных соединений.	119
Пептиды, строение, свойства, значение. Уровни организации белковых молекул.....	130
Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды. Нуклеотиды	139
Биологически активные природные и синтетические органические соединения. Стероиды. Алкалоиды	152
Литература	164

Учебное издание

Романовский Иосиф Витольдович
Ринейская Ольга Николаевна
Пинчук Валентина Владимировна

КРАТКИЙ ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КУРС БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Ринейская
В авторской редакции
Компьютерный набор Р. П. Морозовой
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 24.06.10. Формат 60×84/8. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 19,53. Уч.-изд. л. 11,73. Тираж 220 экз. Заказ 563.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.