МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Допущено Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений
по медицинским специальностям

Минск БГМУ 2008

Репозиторий БГМУ

УДК 577.1 (075.8)
ББК 28.072 я73
Р 85

А в т о р ы : И. В. Романовский, В. В. Пинчук, О. Н. Ринейская, Е. П. Захарцева

Р е ц е н з е н т ы : зав. каф. общей и биоорганической химии Гродненского государственного университета, канд. хим. наук доц. В. В. Болтромеюк; доц. каф. биохимии Белорусского государственного университета, канд. биол. наук, Н. М. Орел

Репозиторий БГМУ

Биоорганическая химия : учеб. пособие / И. В. Романовский [и др.]. – Минск :
Р 85 БГМУ, 2008. – 267 с.

ISBN 978-985-462-888-2.

Издание включает основные программные теоретические разделы биоорганической химии, рекомендации по организации самостоятельной работы, подготовке к лабораторным занятиям, а также вопросы к заключительному контролю знаний по дисциплине.
Предназначено для студентов высших учебных заведений по медицинским специальностям.

УДК 577.1 (075.8)
ББК 28.072 я73

ISBN 978-985-462-888-2

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2008

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.

Осмысление того, что «жизнь — это особая форма существования биополимерных тел (систем), характеризующихся хиральной чистотой и способностью к самоорганизации и самоpепликации в условиях постоянного обмена с окружающей средой веществом, энергией и информацией» (акад. В. Гольданский, 1986 г.), делает особо значимой фундаментальную химическую подготовку студентов медицинских вузов.

Сегодня очевидно, 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 (полипептидные гормоны, медиаторы, катехоламины), в цитоплазме (стероидные гормоны) или ядре клетки (тиреоидные гормоны) управляют биохимическими и физиологическими процессами.

Одной из динамично развивающихся и перспективных наук, занимающейся исследованием пространственной структуры (конфигурации и конформаций), спецификой и функцией биологически важных соединений является биоорганическая химия. Возникновение этой науки связывают с ее первыми достижениями — установлением структуры инсулина (Ф. Сенгер, 1953–1963 гг.), 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 — та 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 опреде-

Репозиторий БГМУ

ленными рецепторами и изменять течение биохимических и физиологических процессов в организме. Одна из основных задач биоорганической химии — создание лекарственных средств, аналогов естественных биорегуляторов или антиметаболитов, позволяющих управлять процессами жизнедеятельности.

Обучение биоорганической химии, кроме теоретического курса лекций, включает и обязательное проведение лабораторных занятий (двухчасовых). Лабораторное занятие по дисциплине включает следующие обязательные компоненты: контроль усвоения темы, лабораторную работу, контроль ее выполнения и оформление протокола о выполненных опытах.

Контроль усвоения темы осуществляется путем устного опроса или письменного программированного контроля. Цель этой части занятия — диагностика, коррекция, творческое развитие и закрепление полученных в результате самоподготовки знаний. Необходимые исходные знания студент приобретает в процессе самостоятельной работы — при изучении темы по учебнику, пособию, конспекту лекций. Организовать эту самоподготовку и призвано данное учебное пособие, в котором к каждой теме определена цель занятия, исходный уровень знаний, приведены вопросы для обсуждения и указан перечень литературы, необходимой для подготовки.

В информационной части пособия приводятся основные термины, определения и понятия по каждой теме, а также примеры типичной реакционной способности соединений данного класса, качественные реакции на функциональные группы, или определенные структурные фрагменты и их внешние проявления. В ряде случаев даются типичные обучающие задачи и эталоны их решения. Большинство занятий включает лабораторную работу, требующую постановки опытов. Цель этой части занятия — формирование умений выполнять типовые качественные реакции на некоторые функциональные группы определенные структурные фрагменты и непредельность органических соединений. Опыты проводятся в соответствии с методическими указаниями, приведенными в пособии.

В процессе самоподготовки студенту необходимо прочитать описание опытов и частично заполнить протокол лабораторной работы. В пособии приводится единая стандартная форма протокола, которая включает 7 разделов:

1) порядковый номер опыта;
2) название опыта;
3) ход выполнения опыта;
4) уравнение реакций с указанием механизма процесса;
5) условия проведения;
6) наблюдаемые изменения;
7) выводы.

Разделы 1–3 уже заполнены, студенту необходимо при самоподготовке к занятию заполнить разделы 4 и 5 по каждому из опытов. Преподаватель в начале занятия проверяет у каждого студента наличие такой заготовки протокола.

По ходу выполнения опытов студент фиксирует в протоколе наблюдаемые изменения и записывает вывод по каждому из опытов. Правильно сделанный вывод свидетельствует об осознанном и прочном усвоении учебного материала.

После выполнения всех опытов и оформления протокола студент делает общее заключение, в котором должен отразить типичную реакционную способность данного класса соединений, обосновать, почему таким соединениям присущ именно данный механизм реакций. В выводах желательно отразить биологическое и медицинское значение той или иной реакции или соединения.

Оформив протокол, студент представляет пробирки с результатами опытов преподавателю, отвечает на 1–2 вопроса по выводам и заключению. Если преподаватель засчитывает данную тему, он подписывает протокол.

В конце занятия студенты моют использованную химическую посуду и приводят в порядок рабочее место, сдавая его лаборанту.

Репозиторий БГМУ

В результате изучения дисциплины «биоорганическая химия» студент и будущий специалист должен знать:

– электронное и пространственное строение основных функциональных групп природных гетерофункциональных соединений, участвующих в процессах метаболизма;

– основные механизмы химических превращений, идущих с участием радикалов и функциональных групп природных соединений (свободнорадикальные S_R, A_R и ионные — A_E, S_E, A_N и S_N);

– особенности пространственного строения (хиральность, конфигурация, конформации) гетерофункциональных соединений;

– закономерности во взаимосвязи между электронным, пространственным строением и реакционной способностью природных и синтетических органических соединений (высшие жирные кислоты, аминоспирты, гидрокси- и кетокислоты, аминокислоты, моносахариды, гетероциклические азотистые основания, нуклеотиды, витамины, гормоны, лекарственные вещества, пестициды, полимеры и др.);

– основные факторы, влияющие на термодинамическую (сопряжение, ароматичность), конформационную (торсионное, вандерваальсово, угловое напряжение, водородные связи, 1,3-диаксиальное взаимодействие) и конфигурационную устойчивость органических молекул и уметь их использовать для объяснения принципов самоорганизации биологических макромолекул и их функционирования.

Студент должен уметь:

– классифицировать органические соединения по строению углеродного скелета и природе функциональных групп;

– пользоваться правилами химической номенклатуры и на основании структурной формулы составлять название и по названию писать структурную формулу основных представителей биологически важных классов органических, в том числе и гетерофункциональных соединений;

– определять в структуре молекул наличие реакционных центров, устанавливать их характер (кислотный, основной, электрофильный, нуклеофильный), качественно оценивать физико-химические свойства (кислотность, основность, полярность, растворимость и др.), реакционную способность, токсичность и возможные механизмы превращений органических соединений;

– писать проекционные формулы Фишера хиральных гетерофункциональных соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности (аминокислот, гидроксикислот, моносахаридов и др.), называть их по D-, L-номенклатуре, понимать принципы R-, S-номенклатуры.

Приобрести навыки:

– проведения качественных реакций на важнейшие функциональные группы, непредельность, кислотно-основные и восстановительные свойства органических молекул;

– использования справочников физико-химических величин и табличных данных;

– проведения простейших химических экспериментов с последующим анализом и оформлением результатов в виде протокола;

– проведения термически инициируемой свободно-радикальной полимеризации акриловых полимеров;

– безопасной работы в химической лаборатории.

Репозиторий БГМУ

Занятие № 1.
Тема: Введение в практикум. классификация и номенклатура органических соединений. Пространственное строение органических молекул. Конфигурация и конформации

Цель занятия:

Сформировать знания основных принципов классификации и номенклатуры органических соединений и умений использовать их при составлении названий и написании формул органических соединений; представление о единстве строения, конфигурации и конформации органических молекул как основы для дальнейшего понимания связи пространственного строения с биологической активностью.

Литература для подготовки

1. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 9–24, 50–64.
2. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 9–17, 23–34.

Исходный уровень

1. Основы теории строения органических соединений А. М. Бутлерова.
2. Основные правила международной номенклатуры органических соединений.
3. Электронное строение атома углерода.
4. Понятие о гибридизации атомных орбиталей.

Вопросы для обсуждения

1. Классификация органических соединений:
   а) по строению углеродной цепи
   б) по наличию функциональных групп.
2. Номенклатура органических соединений:
   а) тривиальная номенклатура
   б) систематическая номенклатура ИЮПАК (IUPAC).
3. Пространственное строение sp^3-гибридизованного атома углерода. Понятие о конфигурации органических молекул. Стереохимические формулы.
4. Молекулярные модели.
5. Конфигурация и конформации этана, торсионное напряжение. Проекционные формулы Ньюмена.
6. Конформации бутана. Виды взаимодействий, определяющие энергетическую характеристику конформаций бутана.
7. Конформации соединений с длинной углеродной цепью.
8. Конформации карбоциклических соединений, угловое напряжение. Устойчивость циклов с различным числом атомов углерода.
9. Конформации циклогексана. Циклогексановое кольцо в биологически важных соединениях.

Информационная часть занятия

Правила по технике безопасности при работе в химической лаборатории

Приходить на занятия в химическую лабораторию студенты обязаны в хлопчатобумажных халатах. За студентами закрепляются постоянные рабочие места, которые они должны содержать в порядке. Во время выполнения эксперимента каждый студент должен находиться на своем рабочем месте. Во время работы в лаборатории следует соблюдать тишину, порядок и чистоту, не допускать торопливости.

Репозиторий БГМУ

Категорически запрещается:

– выполнение экспериментов, не связанных с выполнением учебного практикума;
– работать с реактивами в отсутствие преподавателя;
– принимать пищу в лаборатории;
– пробовать химические вещества на вкус.

Окончив эксперимент, каждый студент должен отчитаться за проделанную работу, после чего вымыть посуду, убрать рабочее место и сдать его дежурному, который назначается старостой группы до начала занятия.

Обязанности дежурного студента

– получать у дежурного лаборанта необходимое оборудование;
– следить за порядком в лаборатории;
– дежурный студент должен уходить из лаборатории последним, получив разрешение у дежурного лаборанта.

Меры предосторожности при работе со спиртовками

Небрежная работа со спиртовкой может привести к возникновению пожара, поэтому при работе необходимо выполнять следующие требования:

– фитиль спиртовки должен плотно входить в отверстие металлической втулки, сверху должен быть выдвинут на 1 см и распушен;
– втулка должна плотно закрывать отверстие спиртовки, которая заполняется спиртом не более чем на 2/3 объема;
– зажигать спиртовку только спичками, категорически запрещается зажигать спиртовку от спиртовки, так как при наклоне втулка может сдвинуться и выходящие пары спирта могут воспламениться;
– в зажженном состоянии спиртовка должна находиться на удобном для работы месте;
– гасить пламя спиртовки можно, только накрывая его колпачком;
– нагревать вещества в стеклянной посуде необходимо только в верхней или средней части пламени, не касаясь фитиля, так как фитиль всегда холодный, и горячее стекло при контакте с ним лопается.

Меры предосторожности при работе со стеклянной посудой

Нагревание веществ в стеклянной посуде следует производить постепенно, слегка вращая ее и, время от времени, осторожно встряхивая содержимое. При нагревании пробирки с жидкостью на открытом огне возможно выбрасывание жидкости из нее. В связи с этим, отверстие пробирки надо направлять в сторону от себя и от соседей. Особенно надо остерегаться попадания брызг в глаза, поэтому нельзя наклоняться и смотреть в пробирку. При нагревании пробирка должна находиться в наклонном положении (45°), тогда брызги будут ударяться о стенки посуды и не будут выбрасываться наружу.

При работе с газоотводной трубкой нужно следить, чтобы конец газоотводной трубки находился в жидкости, через которую проходит газ. Убирать спиртовку из-под пробирки с реакционной смесью можно только после того, как нижний конец газоотводной трубки удален из жидкости. Если жидкость начинает подниматься по газоотводной трубке, надо немедленно опустить пробирку, чтобы уровень жидкости в ней стал ниже конца газоотводной трубки, и продолжать нагревать до тех пор, пока выделяющийся газ не вытолкнет жидкость из газоотводной трубки.

Меры предосторожности при работе с химическими реактивами

Необходимые для работы реактивы, кроме легко воспламеняющихся жидкостей, сильнодействующих и токсических веществ, находятся на рабочем столе и помещаются в штативах с пронумерованными гнездами. Такой же номер и на бутылочке с соответствующим реактивом. Бутылочки с жидкостями закрыты резиновыми пробками, в которые вмонтированы пипетки. Вынимать бутылочки из гнезд штатива не рекомендуется. Для набора вещества ле-

Репозиторий БГМУ

вой рукой следует прижать бутылочку ко дну гнезда, а правой осторожно вынуть пробку с пипеткой, набрать нужное количество реактива пипеткой и закрыть бутылочку этой же пробкой. Для набора кристаллических реактивов в пробку вмонтирован шпатель (стеклянная лопаточка).

Меры предосторожности при работе с легковоспламеняющимися жидкостями (ЛВЖ)

ЛВЖ (диэтиловый эфир, спирт, толуол, ацетон, ацетоуксусный эфир) находятся в небольших количествах в вытяжном шкафу. Работы с этими веществами проводятся под тягой, вдали от открытого огня и включенных плиток. При воспламенении ЛВЖ в сосуде его следует быстро накрыть противопожарным одеялом. Если горящая жидкость разлилась, ее тушат песком, который затем убирают. Если на человеке загорелась одежда, то его быстро и плотно закутывают в противопожарное одеяло.

Меры предосторожности при работе с кислотами и щелочами

Концентрированные растворы азотной, серной, хлороводородной кислот, нитрующая смесь находятся в вытяжном шкафу. Все работы с концентрированными кислотами и щелочами проводятся только в вытяжном шкафу. Разбавлять концентрированные кислоты можно только путем приливания кислоты к воде, а не наоборот. Случайно пролитые на пол кислоты и щелочи необходимо засыпать песком и после этого провести уборку.

Меры предосторожности при работе с токсическими веществами

Токсические органические вещества — анилин, метиламин, толуол, пикриновая кислота находятся в вытяжном шкафу. Необходимо осторожно обращаться с этими веществами, не вдыхать их пары, избегать попадания на руки, так как они могут проникать через кожу. Если эти вещества попадают на руки, следует быстро вымыть руки теплой водой с мылом. При вдыхании паров — немедленно выйти на свежий воздух.

Оказание первой помощи при несчастных случаях

– при порезе рук стеклом надо, прежде всего, удалить пинцетом кусочки стекла из раны, затем обработать рану спиртовым раствором йода и наложить повязку.

– при термических ожогах обожженное место следует обработать 70%-ным раствором этилового спирта.

– при ожогах растворами кислот, щелочей нужно быстро промыть пораженный участок водой, наложить асептическую повязку.

– при попадании кислот или щелочей в глаза, их следует тщательно промыть водой и направить пострадавшего в поликлинику.

– при ожогах кожи бромом следует быстро смыть его этиловым спиртом и нанести на пораженное место противоожоговую эмульсию.

– при ожогах горячими органическими жидкостями необходимо промыть обожженное место этиловым спиртом.

– при ожогах жидким фенолом следует растереть побелевший участок кожи глицерином, пока не восстановится нормальный цвет кожи, затем промыть водой и наложить марлевую повязку, смоченной раствором глицерина.

– после оказания первой помощи, при необходимости, следует обратиться в здравпункт университета или поликлинику.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

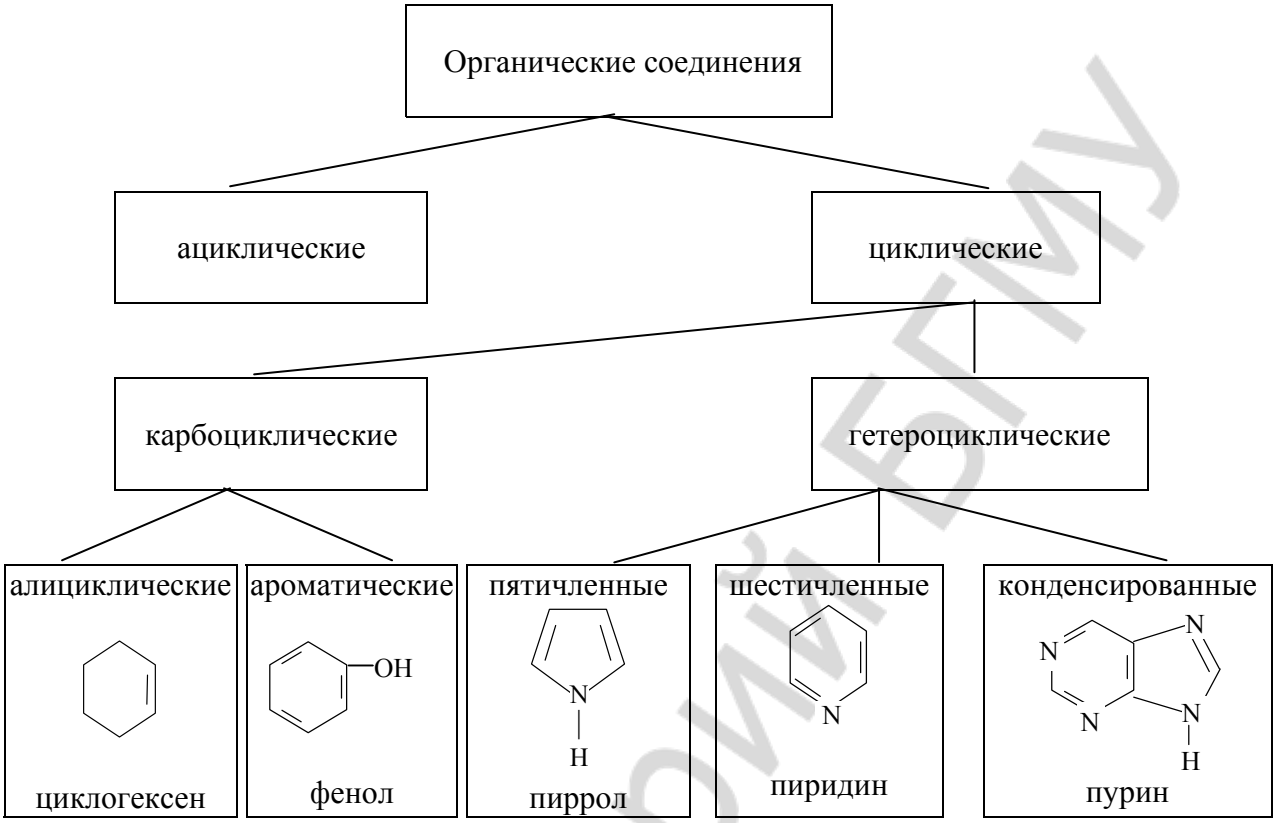
В настоящее время известно более 10 млн органических соединений. Для того чтобы такое количество органических веществ можно было изучать, необходимо их классифицировать. В основе классификации могут лежать следующие принципы:

– строение углеродной цепи;

Репозиторий БГМУ

– 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.

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	—C(=O)—OH	карбокси-	-карбоновая кислота
Сульфоновые кислоты	—SO3H	сульфо-	сульфоновая кислота
Сложные эфиры	—C(=O)—OR	R-оксикарбонил-	R…карбоксилат
Ацилгалогениды	—C(=O)—Hal	галоформил-	-оилгалогенид
Амиды	—C(=O)—NH_2	карбамоил-	-амид

Репозиторий БГМУ

Окончание табл. 1

	Класс соединения	Функциональная группа	Название в префиксе	Название в суффиксе
Убывание старшинства ↓	Нитрилы	— (C) ≡ N	—	-нитрил
	Нитрилы	— C ≡ N	циано-	-карбонитрил
	Альдегиды	O || — (C) — H	оксо-	-аль
	Альдегиды	O || — C — H	формил-	-карбальдегид
	Кетоны	O || — (C) —	оксо-	-он
	Спирты, фенолы	— OH	гидрокси	-ол
	Тиолы	— SH	меркапто-	-тиол
	Амины	— NH2	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.

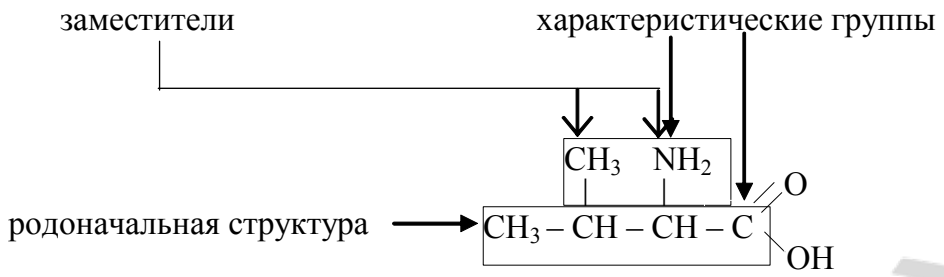
Органический радикал — это остаток органической молекулы, из которой формально удалили один или несколько атомов водорода, оставив свободными одну или несколько валентностей.

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.

Репозиторий БГМУ



Наиболее широко в правилах систематической номенклатуры IUPAC представлена 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 обозначаются в виде приставок.

Таблица 2

Характеристические группы, указываемые только в префиксах

Класс соединений	Группа	Префикс
Галогенопроизводные	— Br, — I, — F, — Cl	Бромо-, 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 окончания, либо в форме приставки, в зависимости от их относительного старшинства (см. табл. 1).

Название соединения состоит из приставки (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. Необходимо 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.

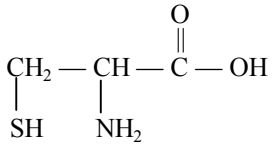
3. Пронумеровать родоначальную структуры так, чтобы старшая характеристическая группа получила наименьший номер.

4. Обозначение заместителей 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 предельный углеводород с тем же числом атомов углерода, что и главная цепь (метан, этан и т. д.) или цикл. Кратные связи обозначить в суффиксе с указанием количества (ди-, три-...) перед суффиксом и их положения (цифрами) после суффикса.

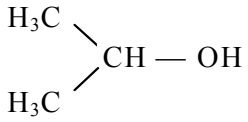
Репозиторий БГМУ

6. Старшую характеристическую группу обозначить окончанием.
Например:



2-амино-3-меркаптопропановая кислота

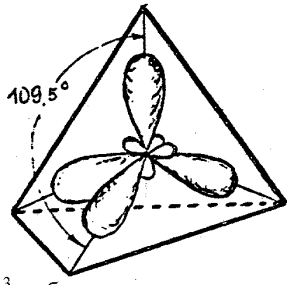
Радикально-функциональная номенклатура применяется для названия простых моно- и бифункциональных соединений, некоторых классов природных соединений. Для построения названий используются те же принципы, что и в заместительной номенклатуре. Разница заключается лишь в том, что для отражения в названии старшей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



изопропиловый спирт

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

При sp^3-гибридизации (первое валентное состояние) 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, так что их оси симметрии направлены к вершинам правильного тетраэдра под углом 109,5° 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.



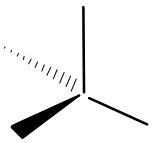
sp^3-гибридизация атома углерода

σ-Связи образуются при перекрывании двух s-орбиталей, s-орбитали и гибридизованной орбитали, а также двух гибридизованных 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-гибридизированные 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, связанных σ-связью, равно 0,109 нм, энергия связи С–Н равна 414 кДж/моль.

Репозиторий БГМУ

Для 

стереохимическая формула метана

Конфигурация молекулы – это порядок взаимного расположения ее атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг одинарных связей. изображения на плоскости тетраэдрической конфигурации атома углерода используются стереохимические формулы — структурные формулы с внесенными в них элементами, отражающими пространственное расположение атомов. 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.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МОДЕЛИ

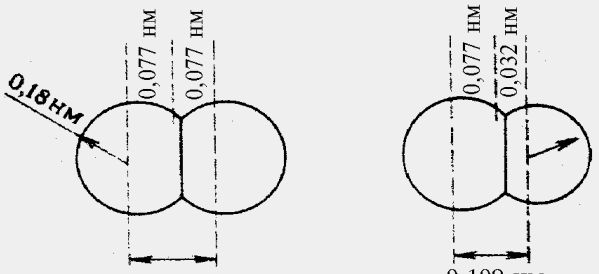
Для наглядного представления пространственной структуры органических молекул широко используются молекулярные модели. Известно несколько типов моделей, самыми простыми из которых являются шаростержневые. В этих моделях атомы представлены сферами одинакового радиуса, но разного цвета: углерод — черный, водород — белый, кислород — красный, азот — синий, хлор — зеленый и т. д. Химические же связи представлены стержнями. Молекулярные модели этого типа наглядно отражают взаимное расположение атомов в пространстве, валентные углы, но не дают правильного представления об истиной форме молекулы, заполнении пространства внутри ее.

Молекулярные модели этана

Заполненность внутримолекулярного пространства, истинную форму молекул хорошо передают модели Стюарта-Бриглеба. Эти модели называют полусферическими, так как атомы в них изображаются в виде сфер, с радиусом, пропорциональным их вандерваальсову радиусу. Вандерваальсов радиус характеризует «размер» данного атома по отношению к другим атомам, с которыми он не связан химическими связями. Для sp^3-гибридизованного атома углерода вандерваальсов радиус равен 0,18 нм. В сфере срезаны симметрично 4 сегмента на расстоянии, пропорциональном ковалентному радиусу атома. Ковалентный радиус соответствует половине длины ковалентной связи между двумя одинаковыми атомами. Ковалентный радиус атома углерода равен 0,077 нм.

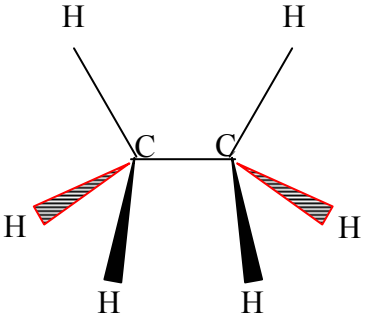
Репозиторий БГМУ

Полусферическая модель тетраэдрического атома углероды

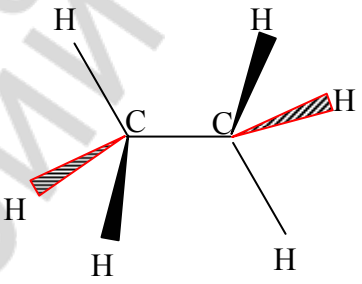


КОНФИГУРАЦИЯ И КОНФОРМАЦИИ ЭТАНА, ТОРСИОННОЕ НАПРЯЖЕНИЕ. ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ НЬЮМЕНА

В стереохимической формуле 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.



«заслоненная»
E max



«заторможенная»
E min

С ростом числа С–С связей в цепи значительно расширяется диапазон различных пространственных форм молекул называемых **конформационными изомерами.** Взаимные переходы конформаций осуществляются без разрыва σ-связей. Угол поворота по σ-связи называется торсионным. За минимальный отсчет торсионного угла принимают 60°, следовательно из множества возникающих конформаций во внимание принимается только шесть. Относительно большой внутренней 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 противолежащих σ-связей С–Н при их сближении в заслоненной конформации. Это увеличение энергии системы называют **торсионным напряжением**.

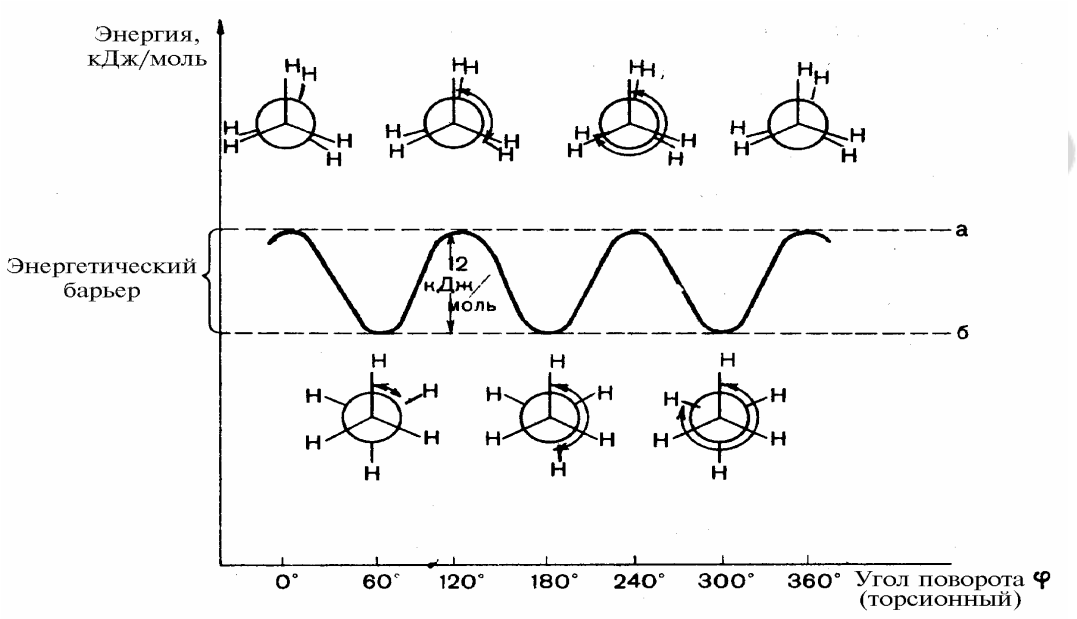
У более сложных соединений наряду с торсионным напряжением действует еще один фактор, затрудняющий свободное вращение, — **вандерваальсово напряжение**. Оно обусловлено силами отталкивания между валентно не связанными, большими по объему заместителями, находящихся на расстоянии меньше суммы их вандерваальсовых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

Репозиторий БГМ

атом углерода обозначают точкой и отходящими от нее тремя лучами, остальные σ-связи этого атома углерода. Кругом обозначают удаленный атом углерода и «высовывающимися» из-за круга черточками — его σ-связи. Торсионный угол, обозначаемый φ, оценивают по часовой стрелке.

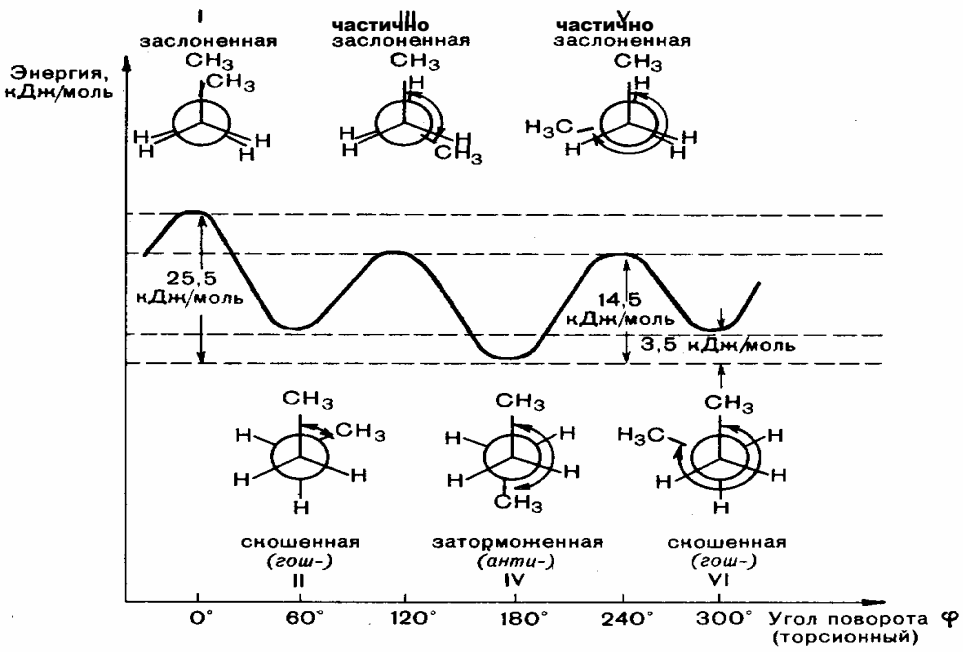


Потенциальная энергия конформаций этана
а — конформации заслоненные; б — конформации заторможенные

КОНФОРМАЦИИ БУТАНА

Замена атомов водорода на алкильные радикалы и другие атомы или группы атомов приводит к возникновению вандерваальсовых сил, отталкиванию и увеличению внутренней энергии молекулы. Например, у н-бутана, из числа конформаций, возникающих при вращении вокруг $C_2 – C_3$ связи, наиболее выгодной является заторможенная, анти-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 относительно наибольшей энергией. Конформации II и VI с углом 60 ° между двумя CH_3-группами называются **скошенными** или гош-конформациями.

Репозиторий



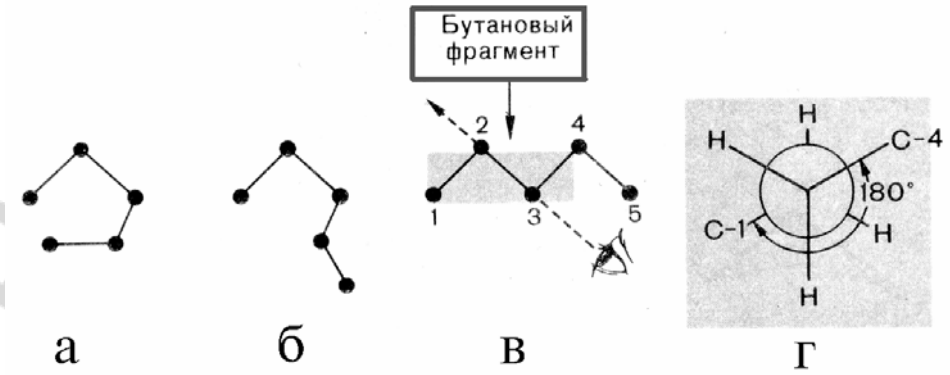
Потенциальная энергия конформаций н-бутана

Энергия скошенных конформаций на 3,5 кДж/моль больше энергии заторможенной конформации. Это увеличение энергии происходит за счет взаимодействия двух метильных групп при расположении их под углом 60º.

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).

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 имеют «зигзагообразную» конформацию, в которой атомы углерода находятся по отношению друг к другу в анти-бутановой конформации.



Конформации открытой углеродной цепи

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

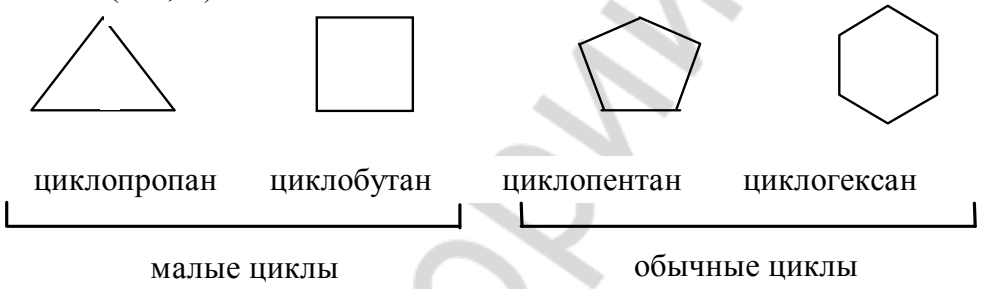
Например, длинноцепочечные ацильные остатки пальмитиновой $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновой $C_{17}H_{35}COOH$ кислоты в зигзагообразной конформации входят в состав липидного бислоя клеточных мембран.

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 производные.

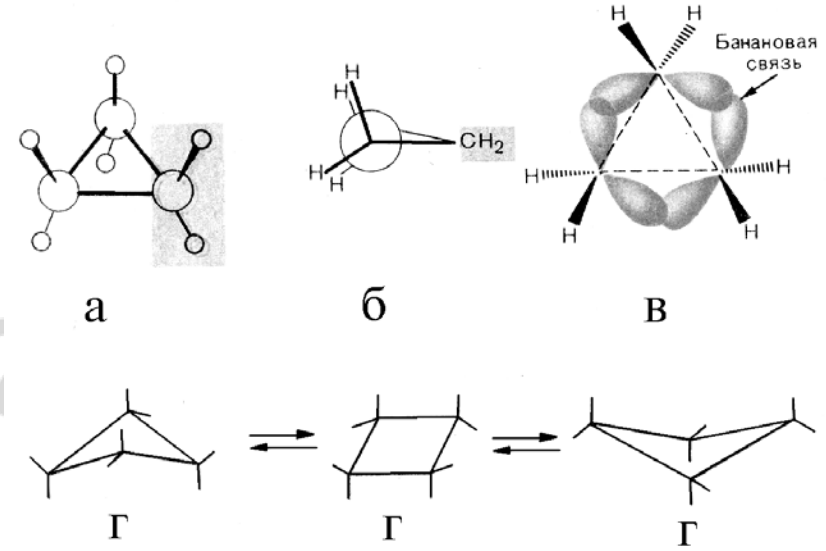
Внутримолекулярные реакции образования циклических ангидридов, эфиров, амидов и других производных распространены довольно широко, что связано с образованием термодинамически устойчивых пяти- и шестичленных циклов.

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- гибридизации (109,5°).



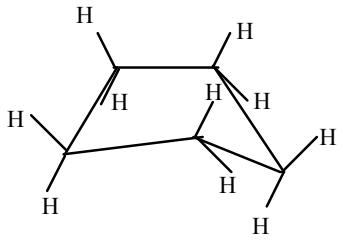
Напряжение, вызванное отклонением валентных углов между атомами углерода в цикле от нормального значения, называется угловым. Чем больше угол в цикле отклоняется от нормального валентного, тем выше угловое напряжение, тем цикл менее устойчив.



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».

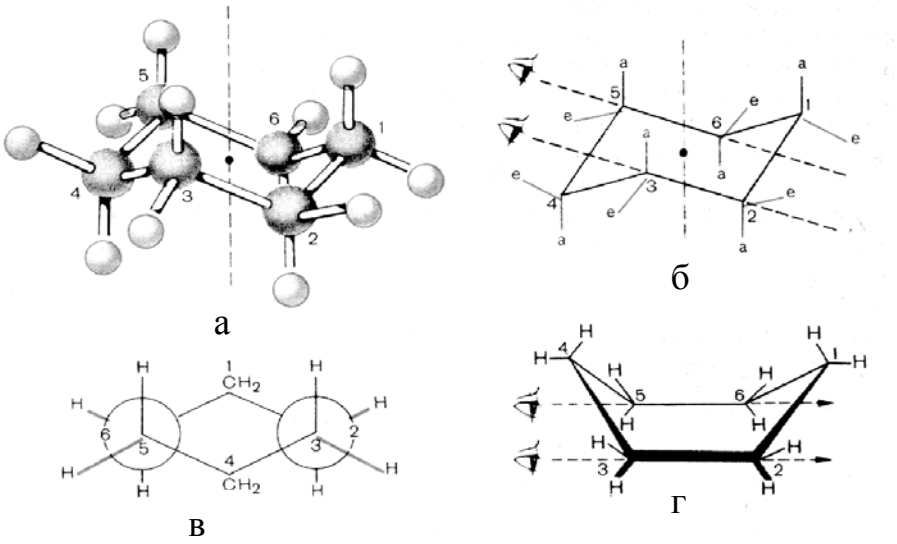
Четырехчленный цикл циклобутана также испытывает значительное угловое напряжение. Кроме того, все атомы водорода в нем находятся в заслоненном положении. Стремясь снизить напряжение он приобретает «складчатую» конформацию за счет поворота метиленовых групп вокруг С–С связи и выхода их из плоскости (рис. 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 сильных углового и торсионного напряжений. За счет частичного поворота вокруг σ-связей возникают менее напряженные неплоские конформации: кресла и ванны. Конформации кресла обозначают «С», а конформации ванны — «В». Эти конформации свободны от углового напряжения, так как углы в них равны 109,5° .



Конформации циклогексана

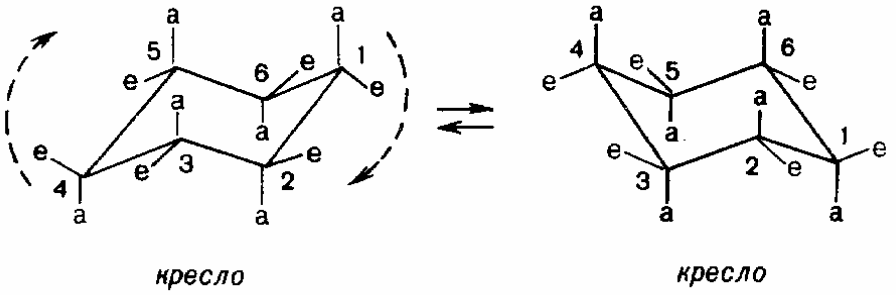
а — шаростержневая модель кресла; б — аксиальные (а) и экваториальные (е) связи;

в — проекция Ньюмена; г — конформация ванны

Более термодинамически выгодной является конформация кресла, так как в ней отсутствуют торсионное и вандерваальсово 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 пол углом 109,5° к этой оси и называются экваториальными (е). Это приводит к тому, что этановые фрагменты имеют выгодную заторможенную конформацию, а бутановые — скошенную, что дает выигрыш в энергии в 35 кДж/моль по сравнению с конформацией ванны. В последней, связи С–Н атомов углерода, лежащие в основании (C_2, C_3, C_5, C_6) находятся в заслоненном положении.

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.

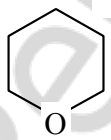


Возможен переход конформации кресла в конформацию ванны. Он осуществляется через состояние с максимальной энергией, соответствующей конформации «искаженной» ванны или «твист-формы».

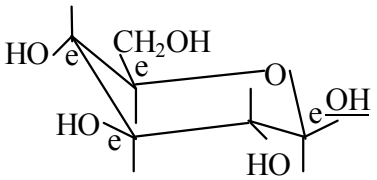
В замещенных циклогексанах, имеющих объемные заместители у 1 и 3 углеродных атомов, направленные аксиально, возникает 1,3-диаксиальное взаимодействие. Оно обусловлено отталкиванием сближенных в пространстве аксиальных групп, что увеличивает энергию системы примерно на 7,5 кДж/моль. Стремясь уменьшить энергию, система подвергается инверсии, с переводом аксиальных объемных заместителей в 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 конформационного строения аналогичного карбоцикла. Изменения могут затрагивать лишь величины длин связей и валентных углов.

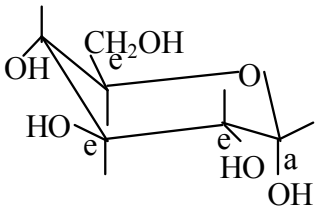
Наиболее распространенным является насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом кислорода — тетрагидропиран. Этот цикл называется пиранозным и характерен для моносахаридов. Так, природная глюкоза существует преимущественно в конформации кресла.



тетрагидропиран



β, D-глюкопираноза



α,D-глюкопираноза

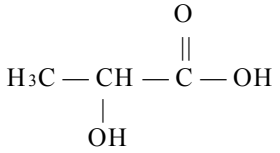
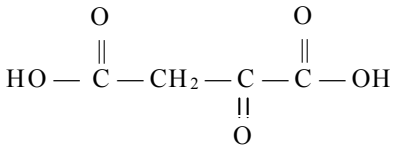
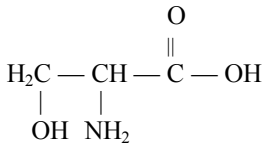
Из двух приведенных конформаций глюкозы наиболее устойчивой является конформация кресла β,D-глюкопиранозы, в которой все объемные заместители (OH, CH_2OH) находятся в экваториальном положении. Эта форма глюкозы наиболее термодинамически устойчива и широко представлена в природе. Она служит повторяющимся звеном полисахарида целлюлозы. Конформер кресла α,D-глюкопиранозы, в котором полуацетальный гидроксил у C_1

Репозиторий ВГУ

находится в аксиальном положении, является субстратом, подвергающимся ферментативному окислению в организме человека с образованием энергии. Данная форма глюкозы содержится в крови, тканях, из нее построен резервный полисахарид гликоген. Благодаря такой конформации и положению полуацетального гидроксила, ферментные системы организма способны метаболизировать глюкозу.

Практическая часть занятия

1. Дайте названия соединениям по систематической заместительной номенклатуре IUPAC.

Формула	Тривиальное название	Систематическое название
	молочная кислота	
	щавелевоуксусная кислота	
	серин	

2. Напишите структурные формулы следующих соединений

3- гидрокси - 3- карбоксипентандиовая кислота (лимонная кислота)	
1,1,2- трихлорэтен - средство для кратковременного наркоза	
2-амино-4-метилтиобутановая кислота	

3. Изобразите в проекции Ньюмена конформации этанола.

4. Изобразите в проекции Ньюмена все возможные конформации 2-аминоэтанола. Какая из них наиболее термодинамически выгодна?

5. Изобразите возможные конформации кресла молекулы циклогексиламина и конфигурацию замещенного атома углерода.

Репозиторий БГМУ

6. Изобразите конформацию 1,3-диметилциклогексана, в которой будет осуществляться 1,3-диаксиальное взаимодействие.

7. ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Наиболее характерные химические свойства органических соединений в большей степени определяются:

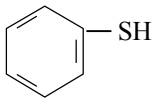
а) строением углеродной цепи;

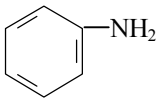
б) числом атомов углерода в цепи;

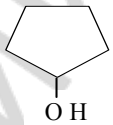
в) функциональной группой;

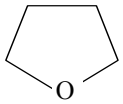
г) ациклическим или карбоциклическим строением органических соединений.

2. Укажите гетероциклическое соединение:

а) 

б) 

в) 

г) 

3. Назовите по систематической номенклатуре соединение CH_3-CHCl-CH_2-CHBr-CH_3

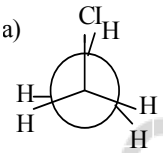
а) 2-хлор-4-бромбутан;

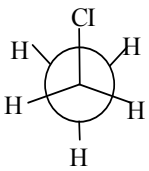
б) 2-бром-4-хлорбутан;

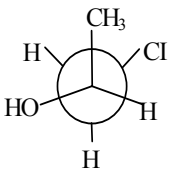
в) 2-хлор-4-бромпентан;

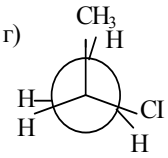
г) 2-бром-4-хлорпентан.

4. Выберите наиболее стабильную конформацию хлорэтана. Дайте ей название.

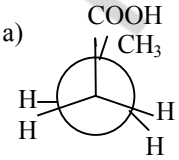
а) 

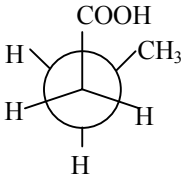
б) 

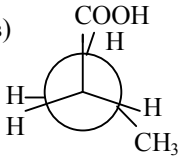
в) 

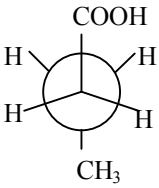
г) 

5. Укажите наиболее стабильную конформацию бутановой кислоты:

а) 

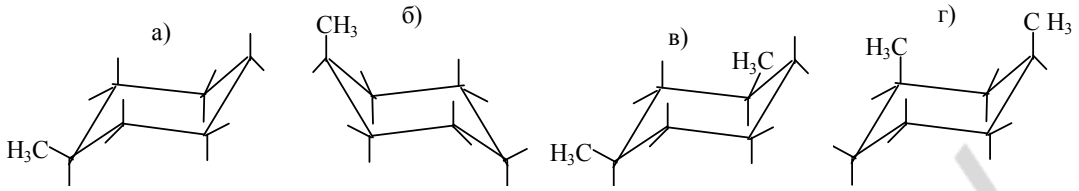
б) 

в) 

г) 

Репозиторий БГМУ

6. Выберите наиболее стабильную конформацию метилциклогексана:



№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Заключение:

_____

_____

_____

_____

Дата Подпись преподавателя

Занятие № 2.
Тема: Строение химических связей и взаимное влияние атомов в органических молекулах

Цель занятия: Сформировать знания о строении химических связей, пространственных и электронных эффектах заместителей как основных способах передачи взаимного влияния атомов в органических молекулах.

Литература для подготовки

3. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 24–47.
4. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 27–37.

Исходный уровень

1. Квантовая характеристика атома углерода и других элементов-органогенов (N, S, O).
2. Понятие о гибридизации орбиталей атома углерода и его валентных состояниях.
3. Конфигурация sp^3- и sp^2-гибридизованного атома углерода.
4. Строение ковалентных σ- и π-связей.

Репозиторий БГМУ

Вопросы для обсуждения

1. Электронное и пространственное строение молекулы этена. Основные характеристики σ- и π-связей (длина, валентный угол, энергия) в молекуле этена.

2. Сопряженные системы с открытой цепью, их виды (π-π- и р,π-сопряжение). Энергия сопряжения. Бутадиен-1,3 как сопряженная система.

3. Циклические сопряженные системы. Ароматичность. Правило Хюккеля.

4. Пиррол как ароматическая π-избыточная система. Электронное и пространственное строение пиррольного атома азота.

5. Пиридин как ароматическая π-недостаточная система. Электронное и пространственное строение пиридинового атома азота.

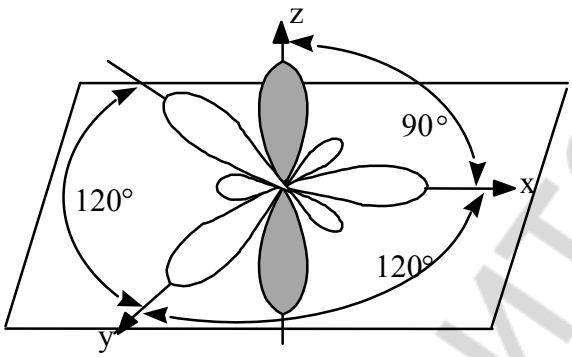
6. Пурин как конденсированная ароматическая система. Электронное и пространственное строение атомов азота в молекуле пурина.

7. Индуктивный эффект. Его роль в формировании реакционных центров в органических молекулах.

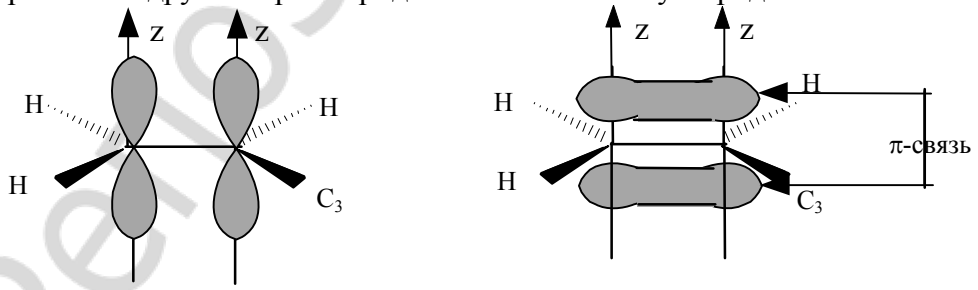
8. Мезомерный эффект, его проявления в алифатических и ароматических системах. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители.

Информационная часть занятия

ЭЛЕКТРОННОЕ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ЭТЕНА



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

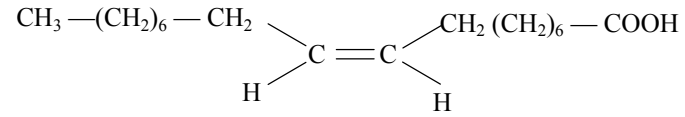


Образование π-связи в этене за счет бокового перекрывания р-орбиталей

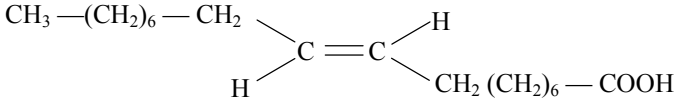
Расстояние между атомами углерода, связанными двойной связью, равно 0,134 нм. $E_{c=c}$ = 620 кДж/моль. Такая π-связь называется двухцентровой, локализованной. Она менее прочная, чем σ-связь и обуславливает способность непредельных соединений вступать в реакции присоединения. Вокруг π-связи невозможно вращение, что объясняет существование π-диастереомеров (цис-транс конфигурации стереоизомеров). Например, непредельная

Репозиторий БГМУ

9-октадеценовая кислота существует в виде цис-изомера – олеиновой (t°пл. = 14 °С) и транс-изомера — элаидиновой кислоты (t°пл. = 52 °С)



цис-изомер

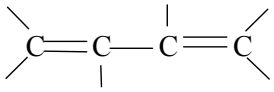


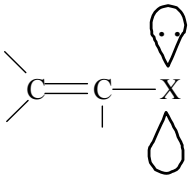
транс-изомер

В состав липидов биологических мембран входит цис-олеиновая кислота. В состоянии sp^2-гибридизации атом углерода находится также в карбонильной и карбоксильной группах.

СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ С ОТКРЫТОЙ ЦЕПЬЮ

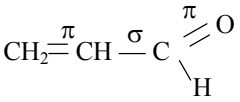
π-Связь может быть локализованной и делокализованной. Локализованной, двухцентровой называется двойная связь, в которой электронная плотность π-связи охватывает только два ядра связываемых атомов. Делокализованная π-связь охватывает более двух атомов. Делокализованная связь характерна для сопряженных систем. Если в органических молекулах присутствуют две двойные связи (или более) разделенные одной одинарной связью или, в общем случае, у атома, соседнего с двойной связью, имеется р-орбиталь (вакантная, заселенная одним или двумя р-электронами), то р-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 р-π-сопряжение.

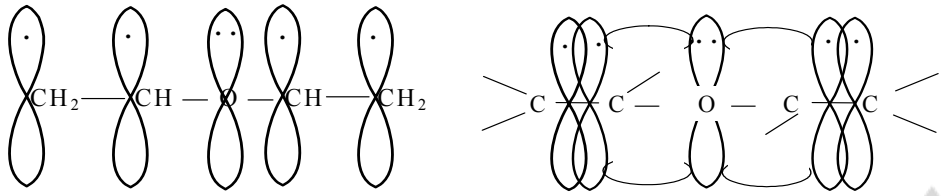
Примером простейшей π-π-сопряженной системы является молекула бутадиена-1,3. В молекуле бутадиена-1,3 две π-связи разделены одной σ-связью. Все атомы углерода находятся в sp^2-гибридизации, и молекула имеет плоскостную структуру. Негибридизованные p_Z-орбитали каждого атома углерода расположены перпендикулярно этой плоскости, т.е. параллельно друг другу. Это создает условия для их взаимного перекрывания. Перекрывание p_Z-орбиталей приводит к обобществлению р-электронов, образованию единого π-электронного облака. В этом случае говорят, что происходит делокализация π-электронов, т. е. образуется π-π-сопряженная система.



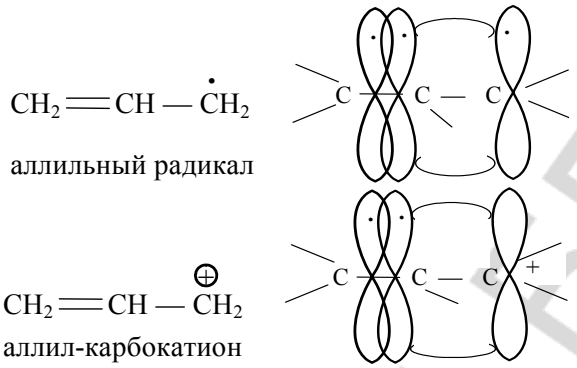
пропеналь

Если рядом с двойной связью находится атом, имеющий несвязывающую р-орбиталь, то такой тип сопряжения называется р-π. На р-орбитали такого атома находится неподеленная пара электронов. Чаще всего в формировании р-π-сопряжения участвуют гетероатомы — кислород, азот, галогены, сера. Их р-орбитали взаимодействуют с электронами π-связи, образуя р-π-сопряженную систему. Примером может служить молекула дивинилового эфира:

Репозиторий БГМУ



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

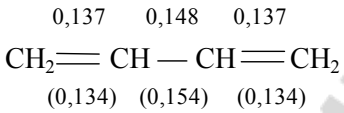


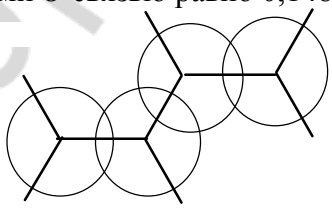
Сопряжение в открытых системах возникает при следующих условиях:

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.

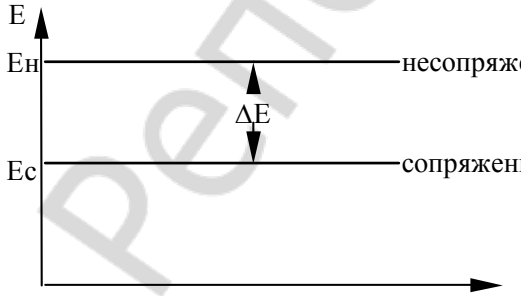
При образовании сопряженной многоцентровой системы происходит частичное выравнивание длин связей. Так, данные электронографии показывают, что расстояние между углеродными атомами, связанными двойной связью в молекуле бутадиена-1,3 равны 0,137 нм, а расстояние между атомами углерода, связанными σ-связью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



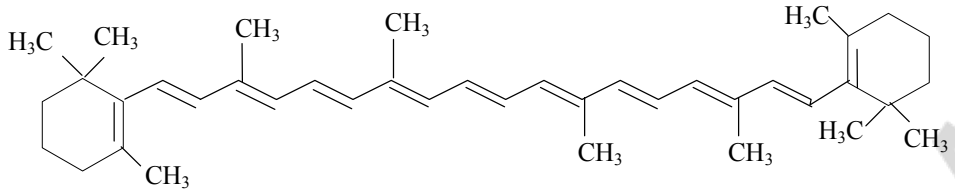
$\Delta E = \sum E\ \pi\text{- изолир.} - \sum E\ \pi\text{-сопр.}$

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.

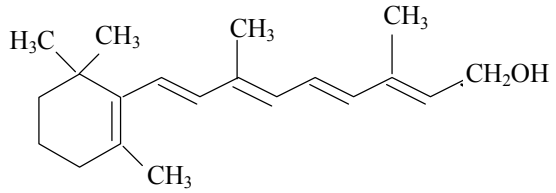
Репозиторий БГМУ

Чем длиннее цепь сопряжения, тем больше выигрыш в энергии при ее образовании, тем термодинамически устойчивее молекула.

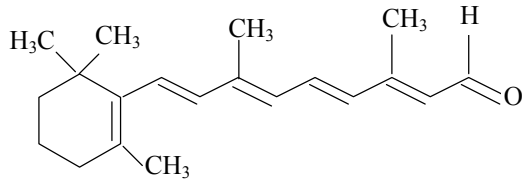
Примерами биологически важных открытых сопряженных систем являются β-каротин, ретинол, ретиналь.



β-каротин



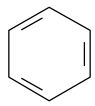
Ретинол (витаминА)



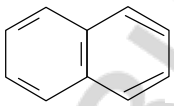
Ретиналь участвует в зрительном процессе

СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ С ЗАМКНУТОЙ ЦЕПЬЮ. АРОМАТИЧНОСТЬ. ПРАВИЛО ХЮККЕЛЯ

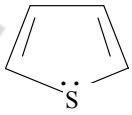
В замкнутых сопряженных системах создаются условия для круговой делокализации р-электронов, и они обладают особыми ароматическими свойствами.



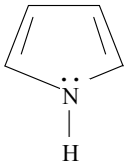
бензол



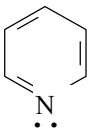
нафталин



тиофен

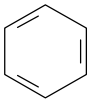


пиррол

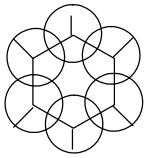


пиридин

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. Типичной карбоциклической ароматической системой является молекула бензола. Все атомы углерода в молекуле находятся в sp^2-гибридизованном состоянии, σ-скелет молекулы плоскостной, р-орбитали располагаются перпендикулярно σ-скелету и параллельно друг другу. В результате образуется единая 6-центровая π-π-π-сопряженная система. Ее образование приводит к выравниваю 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. Наличие замкнутого электронного кольца доказывается с помощью ядерно-магнитного резонанса.



бензол



Ароматическими свойствами обладает не только бензол и

Репозиторий БГМУ

его гомологи, но и соединения с конденсированными бензольными ядрами (нафталин, антрацен), некоторые ионы (циклопентадиенильный анион, циклогептатриенильный катион), 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:

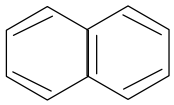
а) все атомы в цикле находятся в sp^2-гибридизации (следовательно σ-скелет плоскостной);

б) молекула имеет циклическую систему сопряжения;

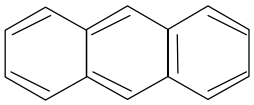
в) в сопряжении участвует (4n+2) p-электрона, где n — целое число (n=0,1,2,3,4...).

Бензол отвечает правилу Хюккеля при n=1, т.е. в сопряжении участвует 6 p-электронов.

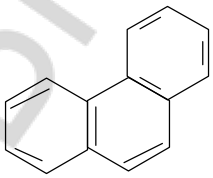
Ароматические свойства характерны и для конденсированных систем. Конденсированными называются системы, у которых два и более циклов имеют общие пары углеродных атомов.



нафталин
10 p-электронов (n = 2)



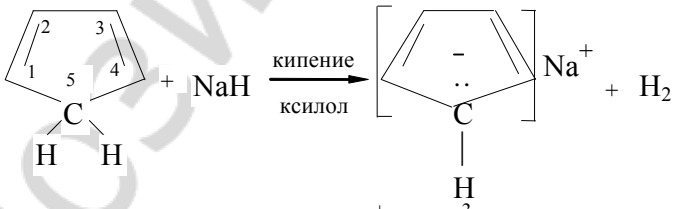
антрацен
14 p-электронов (n = 3)



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-гибридизованном 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:



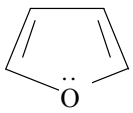
В этих условиях происходит отщепление H^+ от sp^3-гибридизованного атома углерода, и он переходит в sp^2-гибридизованное состояние. Система приобретает отрицательный заряд и становится плоской. В сопряжении наряду с электронами π-связей будут принимать участие и 2-p-электрона пятого атома углерода (π-p-сопряжение).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

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

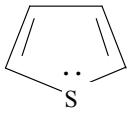
В гетероциклических молекулах единая π-электронная система образуется с участием p-орбиталей атомов углерода и p-орбиталей гетероатомов.

Важнейшими пятичленными гетероциклами являются фуран, тиофен, пиррол.

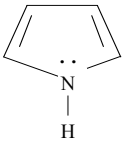
Репозиторий БГМУ



фуран



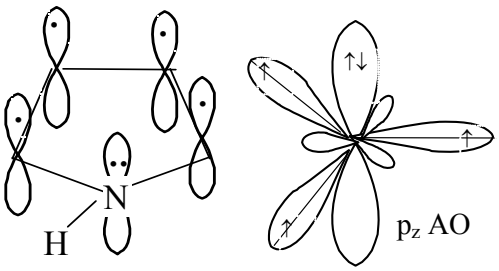
тиофен



пиррол

Ароматическая система в этих молекулах образуется за счет пяти p-орбиталей: четырех p-орбиталей атомов углерода и одной p-орбитали гетероатома, на которой находится неподеленная пара электронов. Шесть p-электронов образуют замкнутую систему сопряжения.

Пиррольный атом азота. В пирроле атом азота $^{14}_{7}N$ находится в состоянии sp^2-гибридизации.



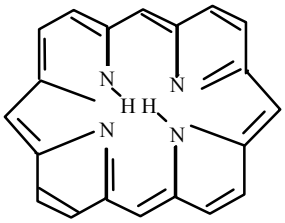
$1s^2 2s^2 2px' 2py' 2pz'$ основное состояние

$1s^2 2s' 2px' 2py' 2pz^2$ возбужденнное состояние

sp^2-гибр.

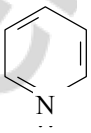
Электронное и пространственное строение атома азота в пирроле

Три sp^2-гибридизованные орбитали атома азота, содержащие по одному электрону образуют 3 σ-связи (с двумя углеродами и водородом) и p-орбиталь, содержащая неподеленную пару электронов, участвует в образовании p-π-π-сопряженной системы. В результате sp^2-гибридизации всех атомов цикла — молекула плоскостная, система сопряжения становится замкнутой и включает 6 p-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 6p-электронов. По сравнению с бензолом они легче вступают в реакции замещения. Энергия сопряжения для пиррола равна 110 кДж/моль.

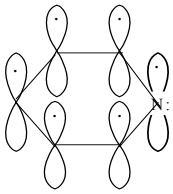


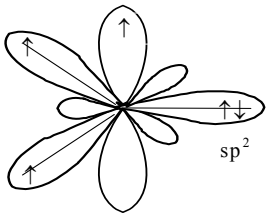
Пиррол входит в состав многих биологически важных соединений, например, порфиринов. Четыре пиррольных ядра образуют порфин — плоскостную ароматическую систему, в которой в сопряжении участвуют 26 p-электронов (n = 6), и эта система обладает высокой стабильностью (E сопр. = 840 кДж/моль). Порфиновая структура 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 p-орбиталей атомов углерода и одной p-орбитали атома азота, содержащей один электрон.



пиридин





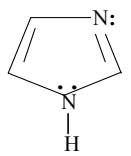
Электронное и пространственное строение атома азота в пиридине

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.

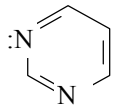
Репозиторий БГМУ

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. Е сопр. для пиридина равна 134 кДж/моль.

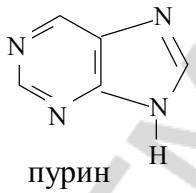
Гетероциклические соединения могут содержать два и более гетероатомов. Примерами являются имидазол, пиримидин:



имидазол



пиримидин



пурин

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-р-сопряженная система, включающая 10 р-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 — органогенов и представил ее в относительных единицах по отношению к наиболее электроотрицательному элементу — фтору:

F	> O	> N, Cl	> Br	> Csp	> Csp^2	> Csp^3	≥ S	> H
4,0	3,5	3,0	2,8	2,78	2,69	2,5	2,5	2,2

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.

$$\overset{\delta^{+''}}{CH_3} \rightarrow \overset{\delta^{+'}}{CH_2} \rightarrow \overset{\delta^{+}}{CH_2} \rightarrow \overset{\delta^{-}}{Cl}$$

1-хлорбутан $-I_{Cl}$

$\delta^{+} > \delta^{+'} > \delta^{+''}$

$$\overset{\delta^{+'}}{CH_3} \rightarrow \overset{\delta^{+}}{CH_2} \rightarrow \overset{\delta^{-}}{OH}$$

пропанол - 1 -Iон

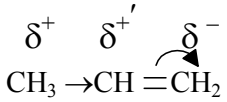
Индуктивный эффект водорода равен нулю. Заместители, смещающие электронную плотность от себя, проявляют положительный индуктивный эффект (+I). Так, все алкильные радикалы обладают положительным индуктивным эффектом.

$$(CH_3)_3C– > (CH_3)_2CH– > CH_3 – CH_2 – > CH_3$$

Репозиторий БГМУ

трет.бутил изопропил этил метил

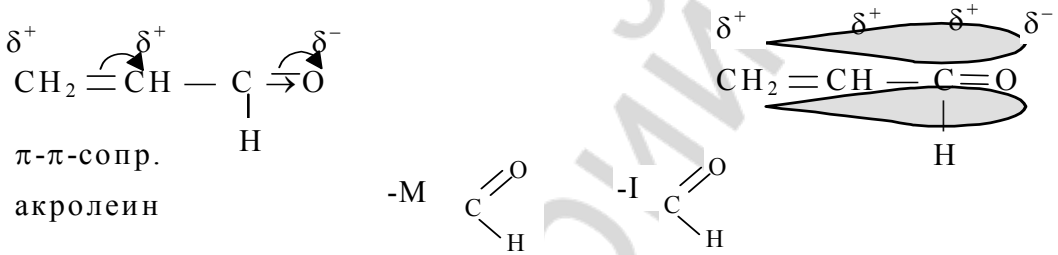
По индуктивному эффекту может поляризоваться и π-связь. В этом случае его обозначают как Iπ-эффект:



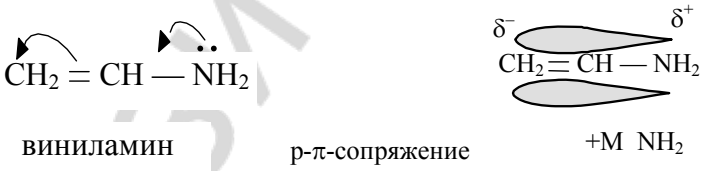
Поляризация π-связи обозначается изогнутой стрелкой. CH_3-группа выступает в роли электронодонорного заместителя.

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.



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 ее 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.

ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫЕ И ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

В молекулах органических соединений, наряду с имеющимся мезомерным эффектом, одновременно действует и индуктивный эффект. Оба эффекта могут действовать либо согласованно, либо в противоположном направлении. В результате проявляется некий суммарный эффект — электронодонорное (ЭД) или электроноакцепторное (ЭА) действие. В общем случае можно руководствоваться правилом, что мезомерный эффект значительно преобладает

Репозиторий БГМУ

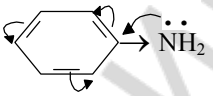
над индуктивным, исключением из этого правила являются галогены: у них индуктивный эффект является преобладающим.

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
$>C=O$	-I	- M	- I, - M	электроноакцептор
$-C(=O)-OH$	-I	- M	- I, - M	электроноакцептор
$-SO_3H$	-I	- M	- I, - M	электроноакцептор
$-NO_2$	-I	- M	- I, - M	электроноакцептор

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

$CH_3 \rightarrow CH_2 \rightarrow \ddot{N}H_2$

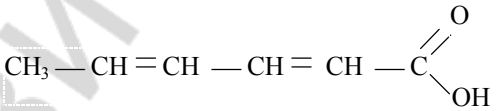


этиламин анилин

$-I_{NH_2}$ ЭА $-I_{NH_2} < +M_{NH_2}$ ЭД

Практическая часть занятия

1. Сорбиновая кислота впервые выделенная из сока рябины (от лат. sorbus — рябина),



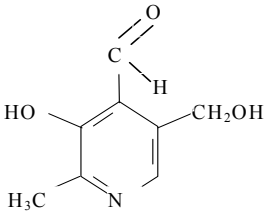
является эффективным антисептиком. Покажите перераспределение электронной плотности в диеновом фрагменте сорбиновой кислоты под влиянием заместителей в сравнении с незамещенным бутадиеном-1,3.

2. Определите вид и знак электронных эффектов и характер заместителей (электронодонорный или электроноакцепторный) в этаноле, феноле и бензойной кислоте. Обозначьте электронные эффекты графически.

3. Напишите формулы и докажите ароматический характер фенантрена, имидазола. Приведите электронное строение пиррольного и пиридинового азота.

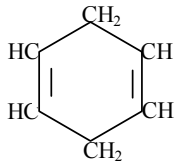
Репозиторий БГПУ

4. Укажите вид и знак электронных эффектов функциональных групп в молекуле пиридоксаля.



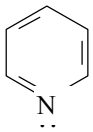
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Укажите формулы соединений с изолированными двойными связями:

а) 

б) $CH_2 = CH - CH = CH_2$ в) $CH_2 = CH - CH_2 - CH = CH_2$ г) $CH_2 = C = CH - CH_3$

2. Укажите соединения, для которых характерно π-π сопряжение:

а) $CH_2 = CH - \overset{+}{C}H_2$ б) $CH_2 = CH - C(=O)H$ в) $CH_2 = CH - \dot{C}H_2$ г) 

пиридин

3. Какие утверждения справедливы для ароматических соединений:

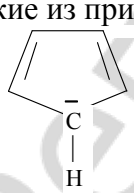
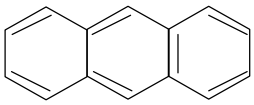
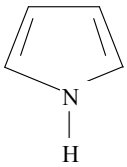
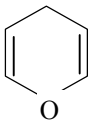
а) низкая термодинамическая устойчивость;

б) способность соединений вступать преимущественно в реакции присоединения, а не замещения;

в) способность соединений вступать в реакции замещения, а не присоединения;

г) высокая устойчивость соединений к действию окислителей и температуры.

4. Какие из приведенных соединений относятся к ароматическим?

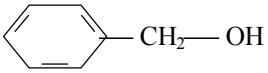
а)  б)  в)  г) 

5. Какой из приведенных заместителей в бензольном кольце проявляет положительный индуктивный эффект?

а) $-C(=O)OH$ б) $-CH_3$ в) $-OH$ г) $-Br$

Репозиторий БГМУ

6. Какие электронные эффекты проявляет гидроксильная группа в бензиловом спирте?



а) + I; б) + I, + M; в) –I, + M; г) – I; д) –I, –M

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Заключение: _____

_____

_____

_____

Дата: Подпись преподавателя

Занятие № 3.
Тема: Кислотно-основные свойства органических соединений. Реакции окисления

Цель занятия: Сформировать знания о кислотности и основности органических соединений, о факторах, влияющих на их выраженность. Сформировать умения качественно оценивать кислотность и основность органических соединений, прогнозировать реакционную способность галогеналканов и спиртов в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования.

Литература для подготовки

5. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 100–115, 149–181.
6. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 63–86.

Исходный уровень

1. Электронное строение σ- и π-связей, поляризация связей.
2. Сопряжение в открытых и циклических системах.
3. Гетеролитический механизм разрыва ковалентной связи.
4. Электронные эффекты заместителей (индуктивный и мезомерный).

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Сравните кислотность соединений в группах:

а) этанол и этантиол;

б) пропанол-1 и пропантриол-1,2,3 (глицерин);

Репозиторий БГМУ

в) уксусная и монохлоруксусная кислоты;
г) этановая и этандиовая кислоты.
2. Сравните основность соединений в группах:
а) диметиловый эфир, диметиламин, диметилсульфид;
б) этиламин и анилин.
3. Напишите схемы реакций окисления этанола in vivo и in vitro.
4. Напишите схему реакции окисления 2-амино-3-меркаптопропановой кислоты

Вопросы для обсуждения

1. Протолитическая теория кислотности и основности органических соединений Бренстеда-Лоури. Электронная теория кислотности и основности Льюиса. Классификация органических кислот.

2. Количественная и качественная характеристика кислотности. Факторы, влияющие на выраженность кислотных свойств органических соединений.

3. Реакции окисления спиртов, тиолов и фенолов. Антиоксиданты и их роль в процессах жизнедеятельности.

4. Основность. Факторы, влияющие на выраженность основных свойств органических соединений.

5. Спирты как амфотерные соединения. Многоатомные спирты, особенности их кислотных свойств. Водородная связь в растворах спиртов как проявление их амфотерных свойств.

6. Амфотерность α-аминокислот.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЧАСТЬ ЗАНЯТИЯ

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:

$$\underset{\text{кислота}}{A-H} + \underset{\text{основание}}{:B} \rightleftharpoons \underset{\text{сопряженное основание}}{A^-} + \underset{\text{сопряженная кислота}}{B-H}$$

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:

– OH-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;
– CH-кислоты: углеводороды, радикалы гетерофункциональных соединений.

Репозиторий БГМУ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТНЫХ СВОЙСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

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

$$CH_3COOH + H_2O \rightleftharpoons CH_3COO^- + H_3O^+$$

анион кислоты (сопряженное основание) — катион гидроксония (сопряженная кислота)

$$K = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH][H_2O]}; \; K_a = K[H_2O] = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH]}$$

K_a — константа кислотности. Для **количественной** характеристики кислотных свойств используется величина

$$pK_a = -\lg K_a.$$

Чем меньше pK_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):

C—H кислота	N—H кислота	O—H кислота	S—H кислота	O—H кислоты	
$C_2H_5CH_2$—H пропан	C_2H_5NH—H этиламин	C_2H_5O—H этанол	C_2H_5S—H этантиол	C_6H_5O—H фенол	CH_3COO—H уксусная кислота
$pK_a = 50$	$pK_a = 30$	$pK_a = 18$	$pK_a = 12$	$pK_a = 10$	$pK_a = 4,7$

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.

Репозиторий БГМУ

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.):

$$R — SH + NaOH \rightarrow \underset{\text{меркаптид Na}}{R — S — Na} + H_2O$$

$$2R — SH + HgCl_2 \rightarrow \begin{matrix} R — S \\ R — S \end{matrix}\!\!> Hg + 2\,HCl$$

меркаптид ртути

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

$$\begin{matrix} CH_2 & — & CH & — & CH_2OH \\ | & & | & & \\ SH & & SH & & \end{matrix}$$

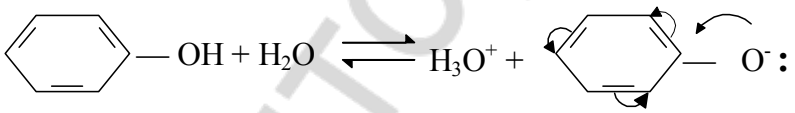
используются в качестве антидотов при отравлении солями тяжелых металлов, люизитом.

Итак, при одинаковых радикалах кислотность уменьшается в ряду:

SH > OH > NH > CH.

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:

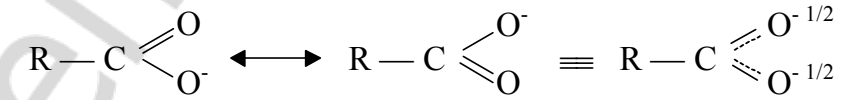
$$CH_3 — CH_2 — OH + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + \underset{\text{этоксид-анион}}{CH_3 — CH_2 \rightarrow O^-} + IC_2H_5$$



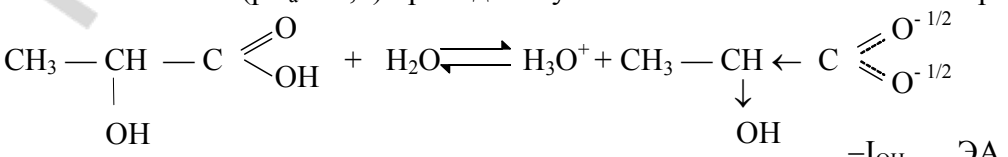
феноксид-анион

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 этаолом.

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:



молочная кислота pKa = 3,9

$-I_{OH}$ ЭА

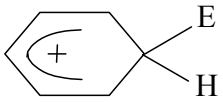
Репозиторий БГМУ

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.

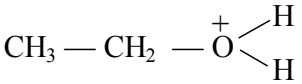
	$HCOOH$	CH_3COOH	CH_3 -CH_2 -$COOH$	$C_{15}H_{31}$ -$COOH$
	муравьиная	уксусная	пропановая	пальмитиновая
pK_a	3,7	4,7	4,9	

Кислотные свойства могут проявлять не только молекулы, но и положительно заряженные ионы: алкилоксониевый ион — $R\ O^+H_2$ (OH-кислота), алкиламмониевый ион — RN^+H_3 (NH-кислота), σ-комплекс —



(CH-кислота)

При диссоциации таких кислот образуются нейтральные молекулы.

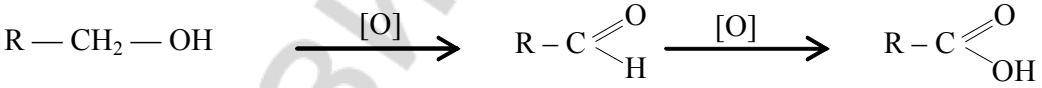


$+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + CH_3 — CH_2 — OH$ pKa = 2,2

$CH_3 — CH_2 — OH + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + CH_3 — CH_2 — O^-$ pKa = 18,0

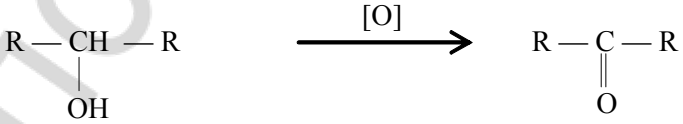
РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ СПИРТОВ, ТИОЛОВ И ФЕНОЛОВ

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 $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$ и др. до карбонильных соединений. Первичные спирты сначала дают альдегиды, а затем карбоновые кислоты, тогда как вторичные спирты — кетоны.



первичный спирт альдегид кислота

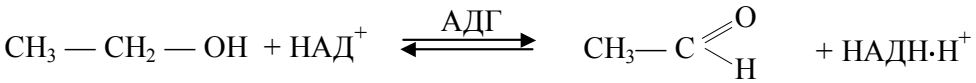
Вторичные спирты окисляются труднее, чем первичные.



вторичный спирт кетон

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 формй кофермента $НАД^+$ (никотинамидадениндинуклеотида).



Репозиторий БГМУ

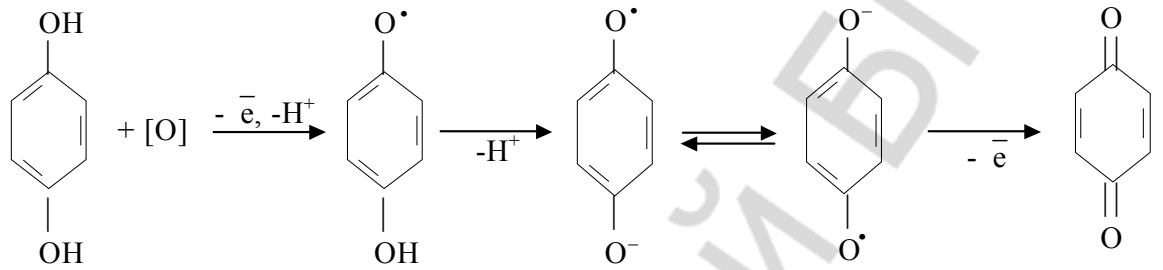
С повышением кислотности соединений легче протекают реакции их окисления. Тиолы являются более сильными кислотами, чем спирты и окисляются в более мягких условиях с образованием дисульфидов.

$$\begin{matrix} R — SH \\ R — SH \end{matrix} + H_2O_2 \rightarrow R — S — S — R + 2\ H_2O$$

диалкил дисульфид

Дисульфидные связи участвуют в формировании и стабилизации третичной структуры белков.

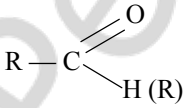
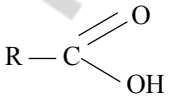
Высокой реакционной способностью в реакциях окисления характеризуются фенолы. Окисление их протекает по свободно-радикальному механизму с образование в качестве промежуточных продуктов феноксильных радикалов $ArO^{\cdot}$, семихинонов и заканчивается образованием устойчивых хинонов:



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 — n-основания (аммониевые, оксониевые, тиониевые), либо быть анионами:

n-основания:	***анионы:***
R—OH — спирты	HO^- — гидроксид-ион
R—O—R — простые эфиры	RO^- — алкоксид-ион
 альдегиды, кетоны	RS^- — алкил-тиолят-ион
 карбоновые кислоты	H_2N^- — амид-ион
R — SH — тиолы	$RCOO^-$ — ацилат-ион
R — NH_2 — амины	H^- — гидрид ион

Репозиторий БГМУ

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:

π-основания

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

$$B: + H_2O \rightleftharpoons BH^+ + OH^-$$

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

$$K = \frac{[OH^-]\cdot[BH^+]}{[B]\cdot[H_2O]}$$

и соответственно, константа основности:

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

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

$$BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$$

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

Как и для кислот пользуются значениями **$pK_B = -\lg K_B$**. Зная величину pK_B, можно перейти к значениям pK_{BH^+}: для этого из отрицательного логарифма ионного произведения воды (pK_{H_2O}) при данной температуре надо вычесть значение pK_B. Чем сильнее основание, тем выше его pK_{BH^+}.

Значение pK_{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.

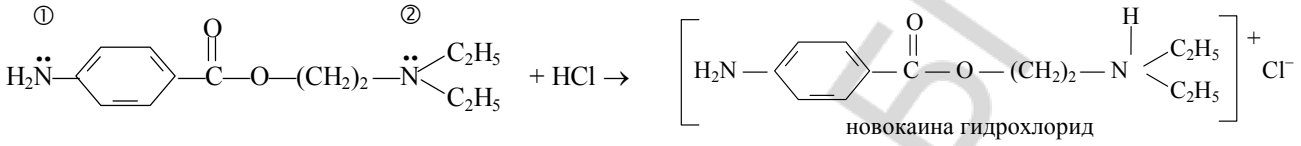
В пределах одного и того же периода таблицы Менделеева, чем больше **электроотрицательность** элемента основного центра, тем прочнее он удерживает неподеленную пару электронов, и тем менее она доступна для протона. Поэтому, если сравнивать основность соединений с одинаковыми радикалами,

$CH_3 - \ddot{O} - CH_3$ и $CH_3 - \ddot{N}H - CH_3$, то оксониевое основание будет слабее аммониевого.

Репозиторий БГМУ

В тиониевых основаниях, например, $CH_3–S–CH_3$ 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: N > O > 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:

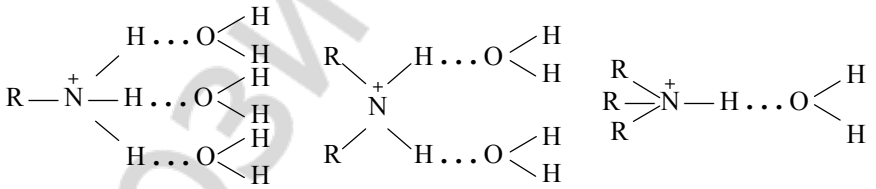


В новокаине два наиболее выраженных основных центра: 1) атом азота, связанный с бензольным ядром; 2) атом азота, связанный с алифатическими радикалами. Неподеленная пара электронов атома азота в первом основном центре вступает в р,π-сопряжение с π-системой ароматического кольца, что приводит к уменьшению 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:

NH_3 < первичный < вторичный < 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:

NH_3 < третичный < первичный < вторичный амин

АМФОТЕРНЫЕ СВОЙСТВА СПИРТОВ

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

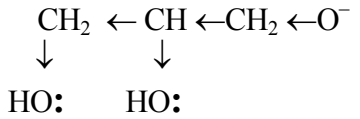
Кислотные свойства убывают в ряду:

первичный спирт > вторичный спирт > третичный спирт.

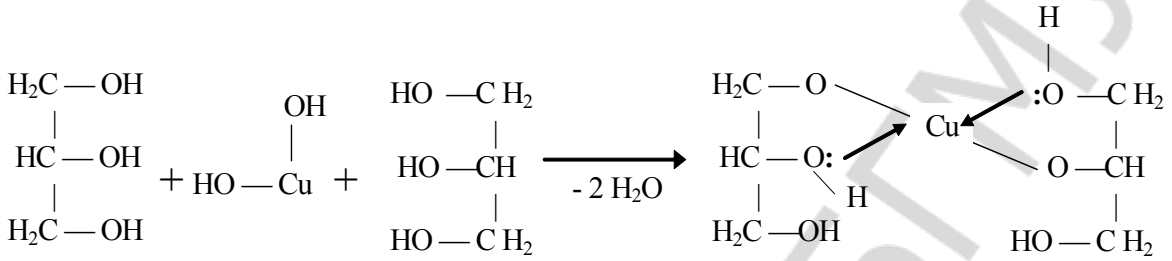
Основные свойства в этом ряду, наоборот, возрастают, что обусловлено электронодонорными алифатическими радикалами.

Репозиторий БГМУ

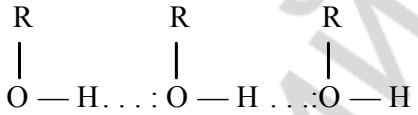
Многоатомные спирты являются более сильными кислотами, чем одноатомные, что обусловлено -I эффектом групп OH, стабилизацирующим анион:



Благодаря более выраженным кислотным свойствам многоатомные спирты реагируют с $Cu(OH)_2$, 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.



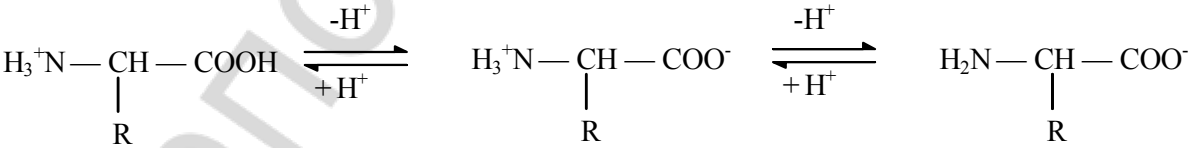
Энергия водородной связи небольшая, примерно 10–30 кДж/ моль, но обычно их образуется много и действует кооперативный эффект. Образование водородных связей в спиртах приводит к повышению температуры кипения по сравнению с углеводородами.

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

АМФОТЕРНОСТЬ α-АМИНОКИСЛОТ, ЦВИТТЕР-ИОНЫ

Кислотно-основные свойства аминокислот определяет одновременное присутствие в их структуре основной аминной и кислотной — карбоксильных групп, которые находятся у одного углеродного атома и максимально влияют друг на друга.

В водной среде α-аминокислоты существуют в виде равновесной смеси биполярного иона, катионной и анионной форм молекулы:



катионная форма амфиион цвиттер-ион анионная форма

Соотношение между этими формами в растворе зависит от pH среды. Однако следует отметить, что присутствие положительно заряженной аммонийной группы в α-положении делает α-карбоксильную группу значительно более сильной по сравнению с карбоксилом алифатических кислот. Так, если pKa уксусной кислоты составляет 4,7, то у большинства α-аминокислот от 1,82 до 2,36. Точно также α-аминогруппа в α-аминокислотах испытывает влияние карбоксилат-аниона и становится менее основной, чем аминогруппа первичных алифатических аминов — ее pKa равна 9,6–9,7 в отличие от 10,7 для этиламина.

Репозиторий БГМУ

Практическая часть занятия

ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

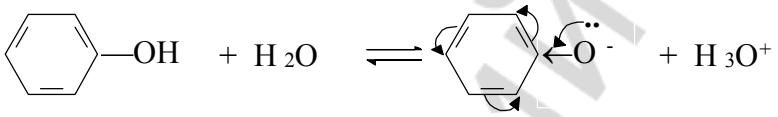
Окисление спиртов осуществляется в достаточно жестких условиях. Первичные спирты окисляются до альдегидов.

$$3CH_3{-}CH_2OH + K_2Cr_2O_7 + 4H_2SO_4 \rightarrow 3\ CH_3{-}CHO + K_2SO_4 + Cr_2(SO_4)_3 + 7H_2O$$

этанол оранжевый цвет этаналь зеленый цвет

Качественная реакция на многоатомные спирты. В отличие от одноатомных спиртов, многоатомные спирты взаимодействуют не только со щелочными металлами, но и гидроксидами некоторых металлов. Например, в реакции глицерина с медь (II) гидроксидом образуется комплексное соединение ярко-синего цвета (уравнение реакции см. на с. 40).

Кислотные свойства фенолов выше, чем у спиртов, т. к. стабильность аниона повышается за счет делокализации отрицательного заряда по системе сопряженных связей.



Фенолы, в отличие от спиртов, способны реагировать со щелочами.

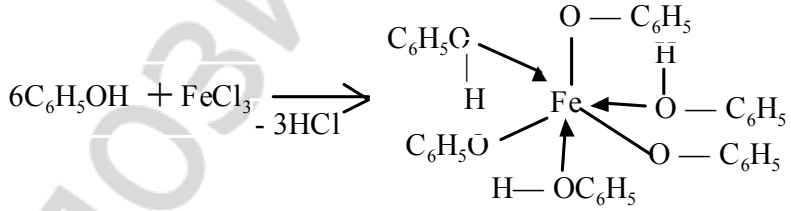
$$C_2H_5OH + NaOH \not\rightarrow$$

$$C_6H_5OH + NaOH \rightarrow C_6H_5ONa + H_2O$$

Минеральные кислоты вытесняют фенол из фенолятов.

$$C_6H_5ONa + H_2SO_4 \rightarrow C_6H_5OH + NaHSO_4$$

Качественная реакция на фенол — качественная реакция на гидроксил, связанный с ненасыщенным атомом углерода. Фенол как кислота реагирует с ионом Fe^{3+}, образуя комплексное соединение, имеющее фиолетовую окраску.



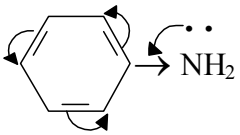
СРАВНЕНИЕ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ МЕТИЛАМИНА И АНИЛИНА

Алифатические радикалы, обладая положительным индуктивным эффектом +I, увеличивают электронную плотность на атоме азота, поэтому алифатические амины более сильные основания, чем аммиак NH_3.

$$CH_3 \rightarrow \ddot{N}H_2 + HOH \rightleftharpoons CH_3\overset{+}{N}H_3 + \overset{-}{O}H$$

В ароматических аминах неподеленная электронная пара атома азота находится в сопряжении с π-электронной системой ароматического ядра, поэтому анилин более слабое основание, чем алифатический амин — метиламин.

Репозиторий БГМУ

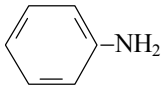


ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

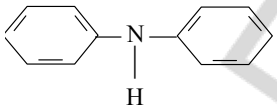
1. Учитывая стабильность аниона, укажите какие кислоты сильнее уксусной:

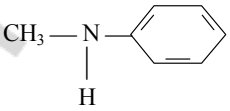
а) 2-хлоруксусная; б) трихлоруксусная; в) угольная; г) муравьиная?

2. Выберите формулу амина с самыми сильными основными свойствами:

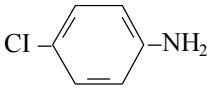
а) 

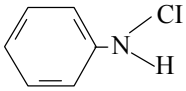
б) CH_3NH_2

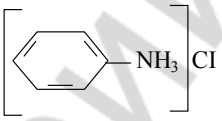
в) 

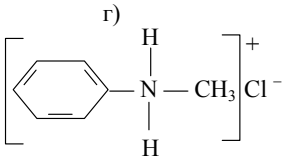
г) 

3. Выберите формулу хлорида метилфениламмония:

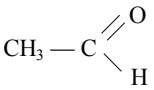
а) 

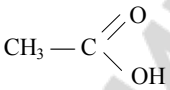
б) 

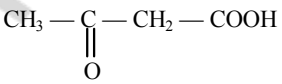
в) 

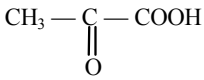
г) 

4. Укажите самую сильную СН-кислоту:

а) 

б) 

в) 

г) 

5. Укажите справедливые утверждения:

а) основные свойства у диметиламина выражены сильнее, чем у аммиака;

б) основные свойства у триметиламина выражены сильнее, чем у диметиламина;

в) основные свойства у метиламина выражены слабее, чем у анилина;

г) основные свойства у аммиака выражены сильнее, чем у анилина.

6. Учитывая стабильность анионов, укажите самую сильную кислоту:

а) пентановая;

б) 2-метилбутановая;

в) 2,2-диметилпропановая;

г) 3-метилбутановая.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

раткий ход олнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
$_2Cr_2O_7$ (24) добав- п. разб. H_2SO_4 (23) $_2H_5OH$*. Осторож- ешивают и нагре- ксируют изменение				
аствора NaOH (21) т 1–2 кап. раствора), встряхивают, т 2 кап. глицерина хивают. Наблю- зменения фикси-				
эмульсии фенола ой добавляют по аствор NaOH (21) ения прозрачного Образуется водо- мый фенолят на- авляют по каплям O_4 (23), снова вы- фенол (образуется)				

Репозиторий БГМУ

Краткий ход полнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
. водной эмульсии (27), добавляют 1–2 твора $FeCl_3$ (8), вают. Фиксируют ие окраски				
лоску красной лак- бумаги смачивают раствором метила- другую — водным ом анилина*. Фик- изменение цвета вой бумаги				

**Примечание*: Здесь и далее реактивы, отмеченные звездочкой (*), находятся в вытяжном шкафу.

Заключение _____

_____

_____

_____

Дата Подпись пре

Репозиторий БГМУ

Занятие № 4.
Тема: Классификация и механизмы реакций в органической химии. Реакционная способность углеводородов

Цель занятия: Сформировать знания классификации и механизмов органических реакций, зависимости реакционной способности углеводородов и их производных от электронного строения и типа химических связей, распределения электронной плотности, наличия в структуре функциональных групп. Сформировать навыки проведения качественных реакций для обнаружения двойных связей в органических соединениях и грамотно интерпретировать результаты выполненных опытов.

Литература для подготовки

7. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 85–99, 116–149.
8. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 38–62.

Исходный уровень

1. Электронное строение σ- и π-связей; поляризация связей.
2. Классификация органических соединений по строению углеродной цепи.
3. Сопряжение в открытых и замкнутых системах. Энергия сопряжения. Ароматичность.
4. Электронные эффекты заместителей.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите схемы реакций бромирования, гидрохлорирования и гидратации пропена. Опишите механизмы этих реакций.
2. Напишите схемы реакций хлорирования и гидрохлорирования бутадиена-1,3; объясните их особенности, связанные с наличием сопряженной системы π-связей.
3. Напишите схемы реакций хлорирования, алкилирования и нитрования толуола, бензойной кислоты. Опишите механизмы этих реакций.
4. Напишите схемы реакций сульфирования пиррола и пиридина. Объясните различное ориентирующее действие пиррольного и пиридинового атомов азота и их влияние на течение S_E реакций.

Вопросы для обсуждения

1. Понятие о механизме органической реакции. Гомолитический и гетеролитический механизмы разрыва ковалентной связи. Свободные радикалы, карбокатионы и карбоанионы; их пространственное и электронное строение.
2. Классификация органических реакций по направлению и результату реакции. Реакции замещения (R_S), присоединения (R_A), отщепления (R_E), изомеризации (R_I), окислительно-восстановительные реакции.
3. Реакции радикального замещения (S_R). Галогенирование алканов и циклоалканов. Понятие о цепных свободнорадикальных реакциях, их роли в процессах жизнедеятельности.
4. Механизм реакции электрофильного присоединения по кратным связям (A_E). Гидрирование, галогенирование, гидрогалогенирование и гидратация алкенов. Факторы, определяющие присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам (правило Марковникова).
5. Особенности механизма реакций A_E у диеновых углеводородов с сопряженными двойными связями.

Репозиторий БГМУ

6. Реакции электрофильного замещения (S_E) в ароматических соединениях, их механизм. Ориентанты I и II рода.

7. Особенности реакций S_E в ряду гетероциклических ароматических соединений.

8. Механизм реакций нуклеофильного замещения (S_N) у sp^3-гибридизованного атома углерода в ряду галогенопроизводных алканов. S_{N1} и S_{N2} механизмы.

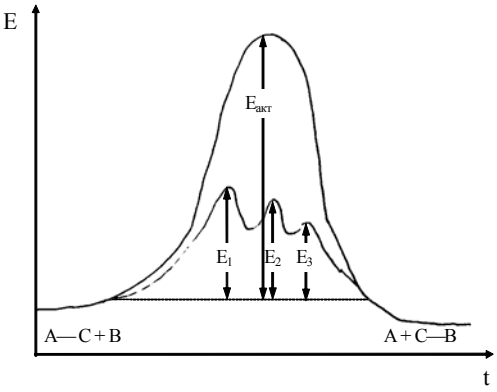
9. Особенности реакций нуклеофильного замещения (S_N) в ряду спиртов. Кислотный катализ.

10. Конкурентные реакции отщепления (элиминирования) в ряду галоидных алкилов и спиртов.

Информационная часть занятия

ПОНЯТИЕ О МЕХАНИЗМЕ РЕАКЦИИ

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 поставляет 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:



$$\underset{\text{субстрат}}{A—C} + \underset{\text{реагент}}{B} \longrightarrow \underset{\text{активированный комплекс}}{[A \ldots C \ldots B]} \longrightarrow \underset{\text{продукты реакции}}{A + C—B}$$

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 1 моля реагирующего вещества 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 **скорость 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 скорость 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:

$$\underset{\text{гомолиз}}{E \overset{\cdot}{\vdots} У} \longrightarrow \underset{\text{радикалы}}{\dot{E} + \dot{У}}$$

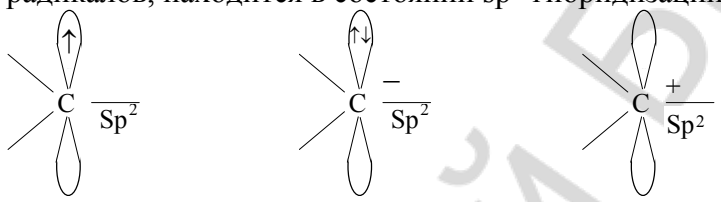
Репозиторий БГМУ

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:

$$E : Nu \longrightarrow E^{+} + Nu^{-}$$

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



свободный радикал карбоанион карбокатион

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)** — это:

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 — это:

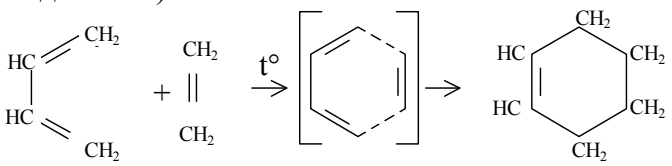
а) отрицательно заряженные ионы, например, H^{-}, Br^{-}, OH^{-}, OR^{-}, SH^{-}, SR^{-};

б) нейтральные молекулы, имеющие атом со свободной неподеленной парой электронов:

$$H_2\ddot{O},\ R\ddot{O}H,\ R\ddot{S}H,\ \ddot{N}H_3,\ R\ddot{N}H_2.$$

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):



Репозиторий БГМУ

КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПО НАПРАВЛЕНИЮ И РЕЗУЛЬТАТУ РЕАКЦИИ

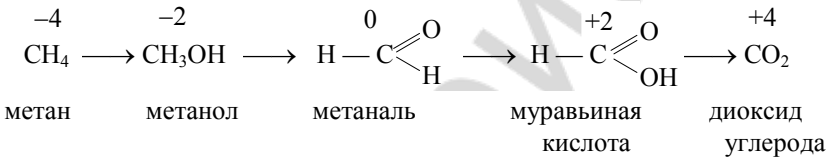
Реакции замещения. (R. Substitution, R_S) — это реакции, протекающие преимущественно по σ-связям и в ходе которых происходит замена атомов или групп атомов в молекуле на другие атомы или группы. Они характерны для углеводородов, галогенопроизводных, спиртов, ароматических и гетероциклических соединений 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, HCI) 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.Oxydo-reduction) — в результате этих реакций меняется степень окисления атома углерода, который является реакционным центром.

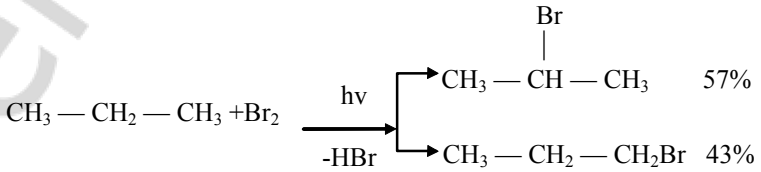


Реакции кислотно-основного взаимодействия. Это реакции между кислотами и основаниями, приводящие к образованию солей:

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ (SR)

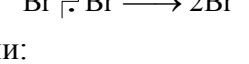
Данный механизм реакций характерен для алканов, циклоалканов, алифатических радикалов других соединений.

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.



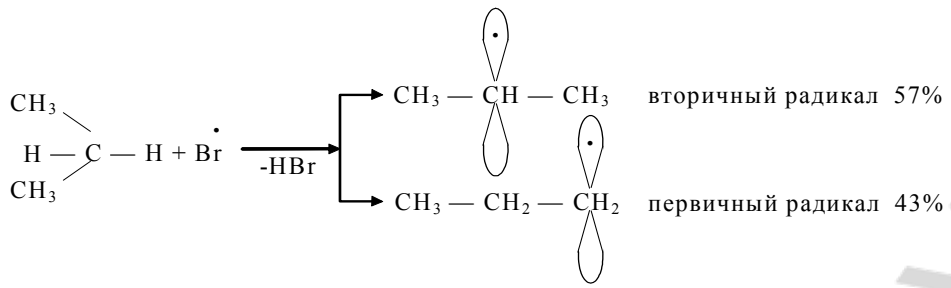
Механизм цепной свободнорадикальной реакции:

1-я стадия — инициирование радикалов:

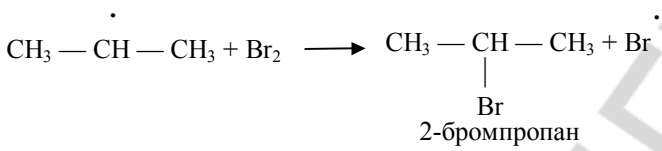


2-я стадия — рост и развитие цепи:

Репозиторий БГМУ

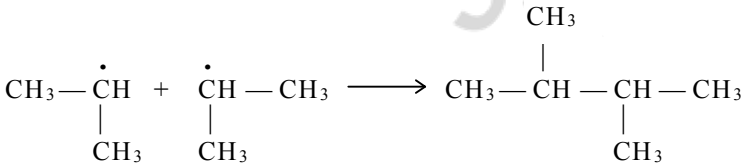


Из двух возможных радикалов образуется преимущественно тот, который более устойчив, т. е. вторичный.



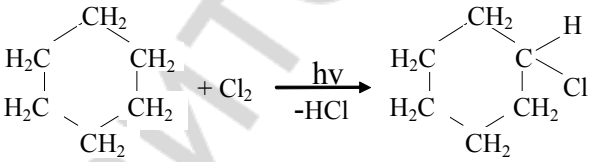
Свободно-радикальные реакции называются цепными, т.к. на каждой стадии образуется новый радикал, который вызывает дальнейшее развитие цепной реакции.

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



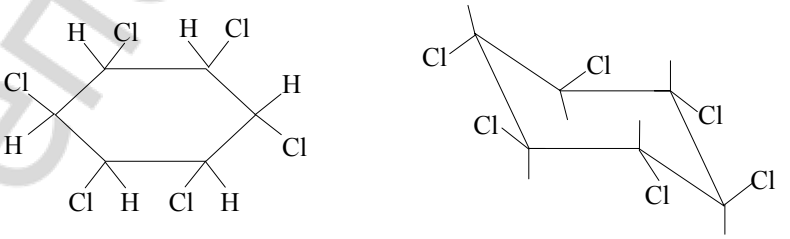
Обрыв цепи может происходить при столкновении со стенкой реакционного сосуда, взаимодействии радикалов с ингибитором, в организме — ферментативно.

Реакции галогенирования циклоалканов. Циклоалканы по характеру цикла подразделяются: малые циклы — C_3–C_4, обычные — C_5–C_7, средние — C_8–C_{11}, макроциклы — свыше C_{12}. Реакции замещения протекают у обычных, средних циклов и макроциклов:



циклогексан монохлорциклогексан

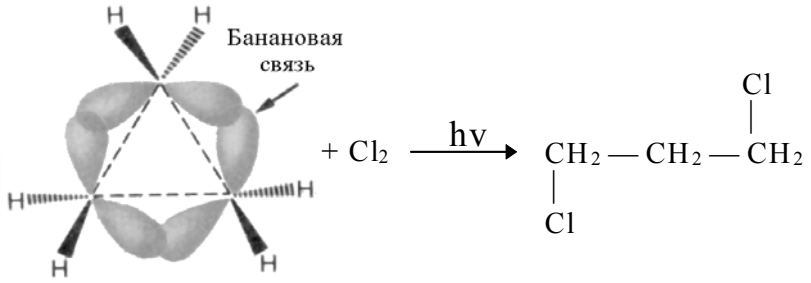
При длительном хлорировании можно получить смесь изомеров гексахлорциклогексана, отличающихся взаимным расположением атомов хлора в цикле:



гексахлорциклогексан конформация кресла гексахлорциклогексана

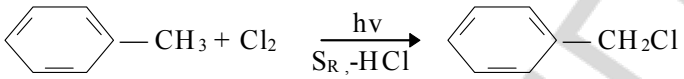
Малые циклы (циклопропан, циклобутан) неустойчивы из-за высокого углового напряжения, содержат особую банановую σ-связь. При галогенировании разрывается σ-связь между атомами углерода, идет реакция радикального присоединения (A_R):

Репозиторий ЗБГМУ



циклопропан 1, 3-дихлорпропан

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

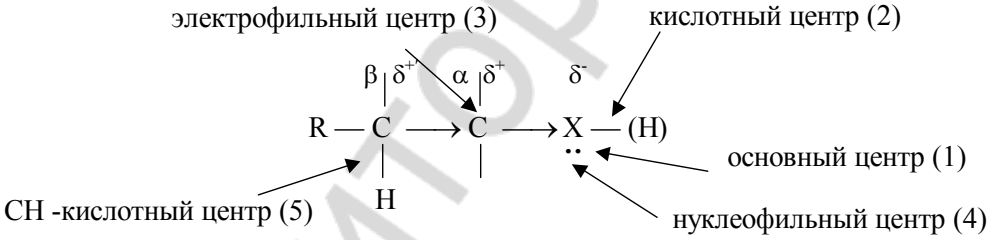


толуол хлористый бензил

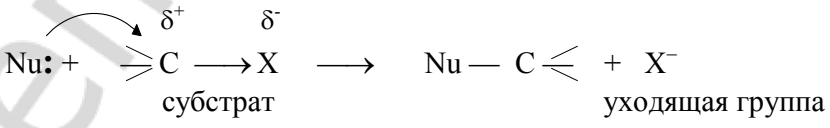
По свободнорадикальному механизму могут протекать реакции окисления фенолов, тиолов, двойных связей в радикалах ненасыщенных жирных кислот и реакции полимеризации.

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ (SN) У SP_3-ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА В РЯДУ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ АЛКАНОВ. S_{N1} S_{N2} МЕХАНИЗМЫ.

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



Наличие в молекуле электрофильного центра обуславливает реакции нуклеофильного замещения и элиминирования по СН-кислотному центру. В алкилгалогенидах и спиртах связь С →Гал и С → ОН из-за различия в электроотрицательности элементов сильно поляризована, что приводит к появлению электрофильного центра, т.е. атома углерода несущего частично положительный заряд (δ+). Такой атом углерода в процессе химической реакции будет подвергаться атаке нуклеофильным реагентом:



В процессе реакции происходит гетеролитический разрыв связи С — X, электроны связи переходят к электроотрицательному элементу X, а новая связь С— Nu образуется за счет пары электронов нуклеофильного реагента.

У первичных алкилгалогенидов реакции нуклеофильного замещения протекают по бимолекулярному механизму (S_{N2}).

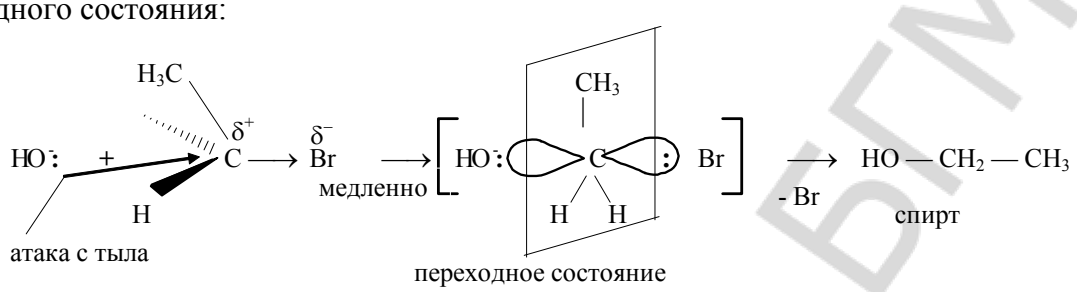
Рассмотрим взаимодействие бромистого этила с водным раствором гидроксида натрия, приводящее к образованию спирта:

Репозиторий БГМУ

$$CH_3 — CH_2 — Br + NaOH \xrightarrow[\text{раствор}]{\text{водный}} CH_3 — CH_2 — OH + NaBr$$

этилбромид этанол

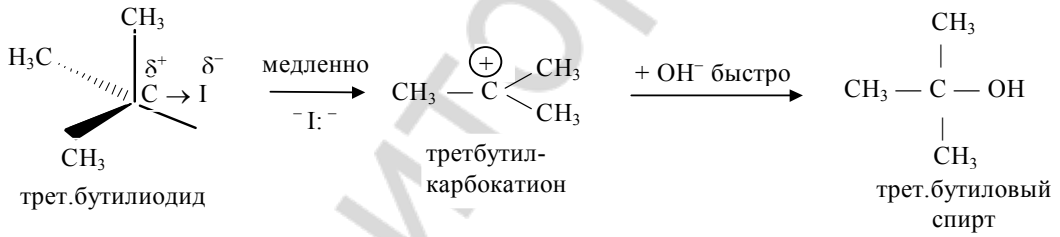
Механизм реакции: в водном растворе щелочь диссоциирует с образованием гидроксид иона OH^-, который является нуклеофилом. Атом углерода, связанный с бромом, находится в sp^3-гибридизованном состоянии и имеет тетраэдрическую конфигурацию. Нуклеофил OH^- приближается к электрофильному центру с электростатически наиболее выгодной стороны (атака с тыла), что приводит к формированию плоскостного (sp^2-гибридизация) переходного состояния:



Образование новой связи С—ОН и разрыв старой связи С—Br происходят одновременно. Скорость реакции в целом зависит от концентрации двух частиц — субстрата и нуклеофила, поэтому описанный механизм получил название S_{N2} (бимолекулярный)

Для третичных алкилгалогенидов и вторичных с объемными заместителями реакция нуклеофильного замещения идет в две стадии. Это связано с тем, что объемные заместители у sp^3-гибридизованного атома углерода создают пространственные затруднения для атаки нуклеофила с тыла.

На первой, наиболее важной стадии, происходит ионизация исходного алкилгалогенида под действием дипольных молекул воды с образованием карбокатиона:

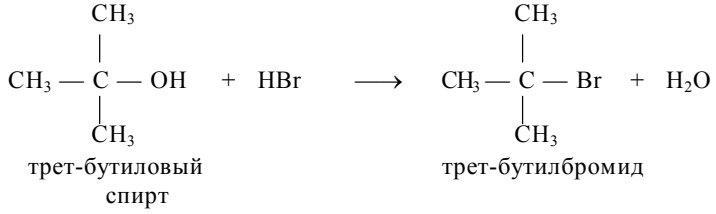


На второй стадии карбокатион быстро реагирует с нуклеофилом. Из двух последовательных стадий наиболее медленной стадией, определяющей скорость процесса, является первая . Образование карбокатиона происходит только из одной молекулы — алкилгалогенида (вода не учитывается), и поэтому процесс в целом является мономолекулярным — S_{N1}.

ОСОБЕННОСТИ SN МЕХАНИЗМА У СПИРТОВ

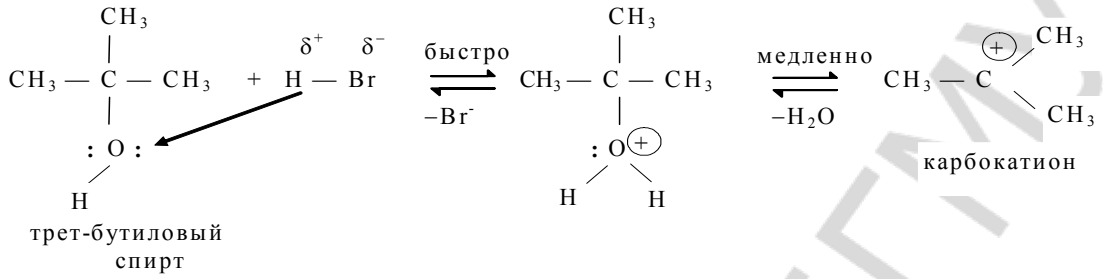
Гидроксильная группа является нестабильной, плохо уходящей группой, и поэтому реакцию необходимо проводить в кислой среде, для превращения ОН группы в хорошо уходящую группу — молекулу воды.

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.

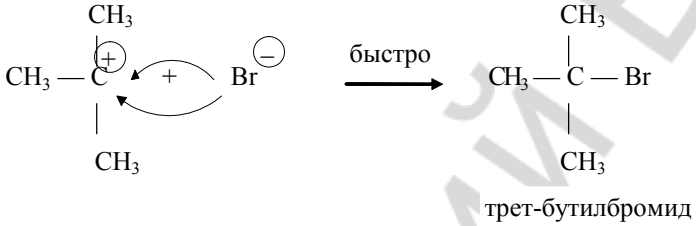


репозиторий БГМУ

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:

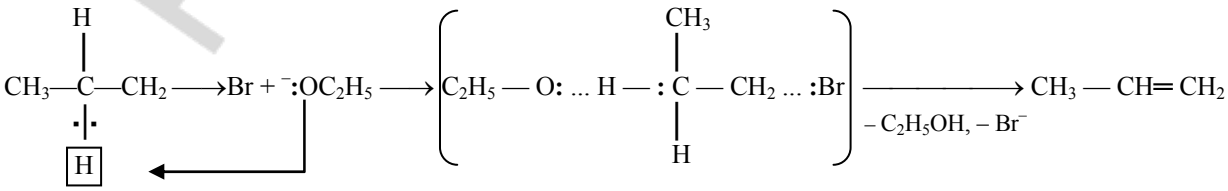
$$V = K\,[(CH_3)_3C\overset{\oplus}{O}H_2]$$

КОНКУРЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ (ЭЛИМИНИРОВАНИЯ) В РЯДУ ГАЛОГЕНАЛКАНОВ И СПИРТОВ

Для галогеналканов характерны не только реакции замещения, но и реакции элиминирования (отщепления). Под влиянием атома галогена электронная пара связи С–Н у соседнего углеродного атома смещается к атому углерода, и водород становится более подвижным (СН-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.

$$C_2H_5OH + OH^- \rightleftharpoons C_2H_5O^-\,{:} + H_2O$$

сильное основание

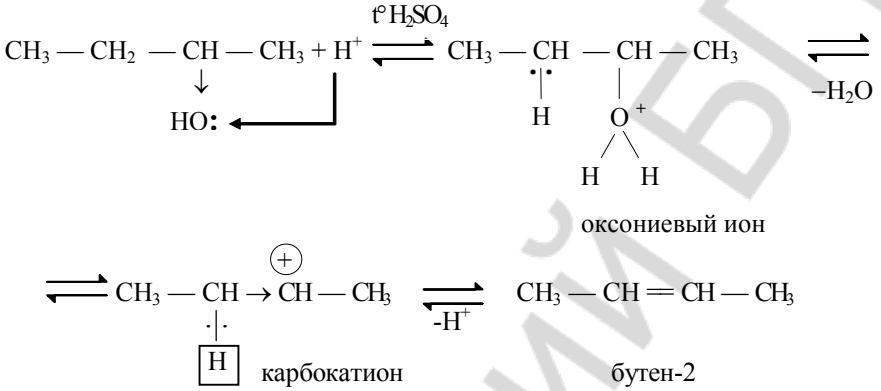


Результатом реакции элиминирования является образование алкена.

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, например, концентрированный спиртовой раствор щелочи.

$$\underset{\text{этилбромид}}{CH_3-CH_2-Br} + KOH \xrightarrow[\text{раствор}]{\text{спиртовой}} \underset{\text{этен}}{CH_2=CH_2} + KBr + H_2O$$

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



Согласно правилу Зайцева стабилизация карбокатиона осуществляется за счет отщепления протона от наименее гидрированного атома углерода. В данном случае реализовался E_1-механизм.

Одной из реакций элиминирования, имеющей биологическое значение, является реакция дегидратации лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот.

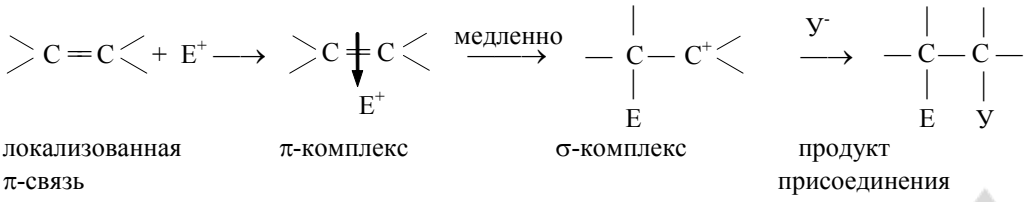
РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО КРАТНЫМ СВЯЗЯМ (АЕ)

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.

$E_{сопр.}$ ~ 15 кДж/моль $E_{сопр.}$ ~ 150 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:

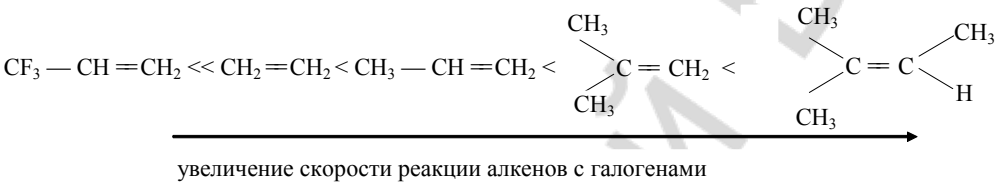
Репозиторий БГМУ



Скорость лимитирующая стадия реакции — образование σ-комплекса.

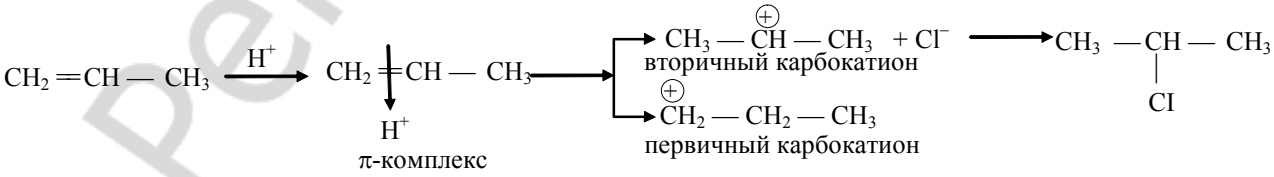
Реакции галогенирования. Алкены в обычных условиях легко взаимодействуют с галогенами. Например, при действии бромной воды на непредельные соединения, происходит быстрое обесцвечивание бромной воды, поэтому эта реакция является качественной на непредельность соединения (см. табл. 1).

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 $+I_{CH_3}$. 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 $+I_{CH_3}$, лучше компенсируют положительный заряд, чем одна этильная группа (**динамический фактор**):

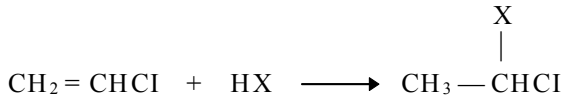


Таким образом, поскольку химические реакции имеют тенденцию идти в направлении образования более стабильных частиц, то оба фактора действуют согласованно, что и приводит к образованию 2-хлорпропана. Если статический и динамический факторы противоположны, доминирует динамический фактор. Следовательно,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

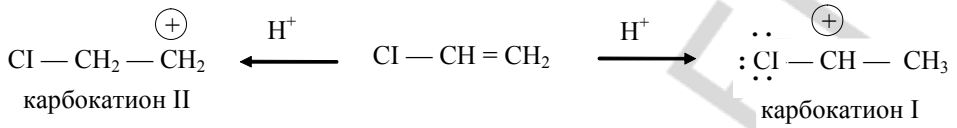
Репозиторий БГМУ

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 p-электронов:



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

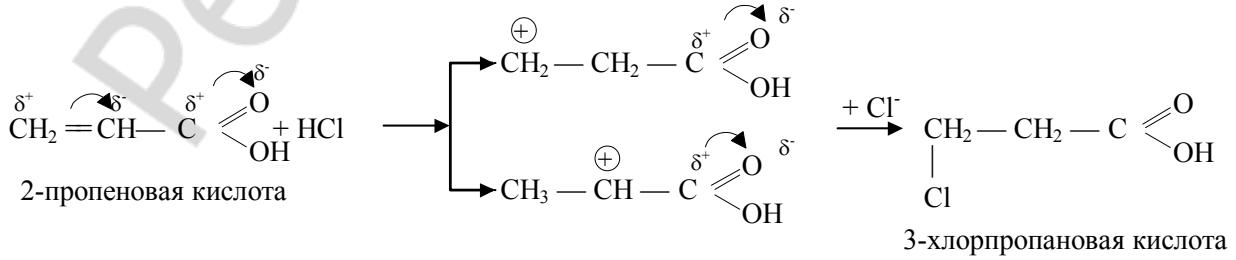
При присоединении галогеноводородов к несимметричным алкенам, у которых оба атома углерода, образующие двойную связь, связаны с равным числом водородных атомов, водород присоединяется к атому углерода, связанному с большим алкильным остатком (эмпирическое правило Зайцева-Вагнера):

Причиной такого направления реакции также является образование более устойчивого промежуточного карбокатиона, т. е.:

Реакция гидратации является одной из биологически важных реакций A_E, 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 (см. табл.1).

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



Репозиторий БГМУ

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

$$HBr + \text{инициатор} \longrightarrow \text{H-инициатор} + \dot{Br}$$

$$R-CH=CH_2 + \dot{Br} \longrightarrow R-\dot{C}H-CH_2-Br$$

$$R-\dot{C}H-CH_2-Br + HBr \longrightarrow R-CH_2-CH_2-Br + \dot{Br}$$

Реакция окисления алкенов (реакция Вагнера) — взаимодействие непредельных соединений с водным раствором $KMnO_4$ (см. табл. 1). 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.

Репозиторий БГМУ

Реакционная способность алкенов

1. Реакции электрофильного присоединения (A_E)

Таблица 1

Название реакции	Субстрат	Реагент	Катализатор	Электрофильная частица	Карбокатион	Продукт реакции
Гидрирование	$CH_3 - CH = CH_2$	H_2	Pt, Ni	$H^{\oplus}$	$CH_3 - \overset{\oplus}{C}H - CH_3$	$CH_3 - CH_2 - CH_3$ пропан
Галогенирование	$CH_3 - CH = CH_2$	Br_2 (Гал$_2$)		$Br^{\oplus}$	$CH_3 - \overset{+½}{C}H - \overset{+½}{C}H_2$ (Br)	$CH_3 - \underset{Br}{CH} - \underset{Br}{CH_2}$ 1, 2-дибромпропан
Гидрогалогенирование	$CH_3 - CH = CH_2$	HCI (HBr)		$H^{\oplus}$	$CH_3 - \overset{\oplus}{C}H - CH_3$	$CH_3 - \underset{Cl}{CH} - CH_3$ 2-хлорпропан
Гидратация	$CH_3 - CH = CH_2$	$H_2\ddot{O}$	$H^{\oplus}$ (H_2SO_4)	$H^{\oplus}$	$CH_3 - \overset{\oplus}{C}H - CH_3$	$CH_3 - \underset{OH}{CH} - CH_3$ пропанол-2

2. Окисление алкенов

$$CH_3 - CH = CH_2 + [O] + H_2O \xrightarrow{KMnO_4} CH_3 - \underset{OH}{CH} - \underset{OH}{CH_2}$$ пропандиол-1,2; пропиленгликоль

3. Полимеризация алкенов

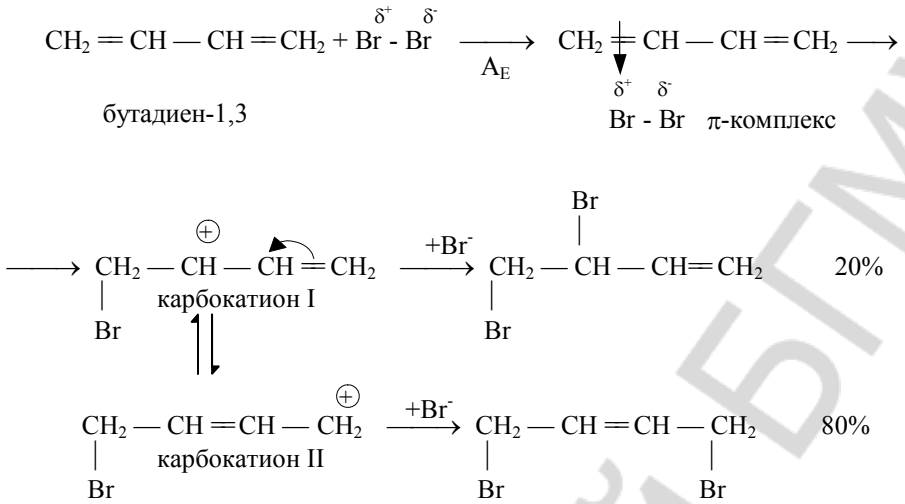
$$n\ CH_2 = CH_2 \xrightarrow{HCI,\ AICI_3} (- CH_2 - CH_2 -)n$$ полимеризация идет по ионному механизму

$$n\ CH_2 = CH_2 \xrightarrow{R - O - O - R} (- CH_2 - CH_2 -)n$$ полимеризация идет по свободнорадикальному механизму

Репозиторий БГМУ

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИЙ A_E У АЛКАДИЕНОВ С СОПРЯЖЕННЫМИ ДВОЙНЫМИ СВЯЗЯМИ

В связи с наличием π-π-сопряжения реакция протекает в двух направлениях: 1,4- (80 %) и 1,2-присоединение (20 %).

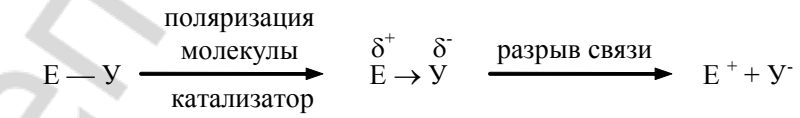


Преимущественное образование продукта присоединения в положении 1 и 4 объясняется тем, что образующийся карбокатион I переходит в более устойчивый карбокатион II, в котором частичный отрицательный заряд на атоме брома и положительный заряд на атоме углерода находятся на концах иона. Более стабильный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

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ (S_E)

Сопряженная π-электронная ароматическая система восприимчива к атаке электрофилами. Взаимодействие аренов с электрофилами протекает стадийно через образование π- и σ-комплексов, но приводит к другому результату по сравнению с алкенами. Первая особенность состоит в том, что для взаимодействия с термодинамически устойчивой ароматической системой требуются сильные электрофилы, которые генерируются с помощью катализаторов.

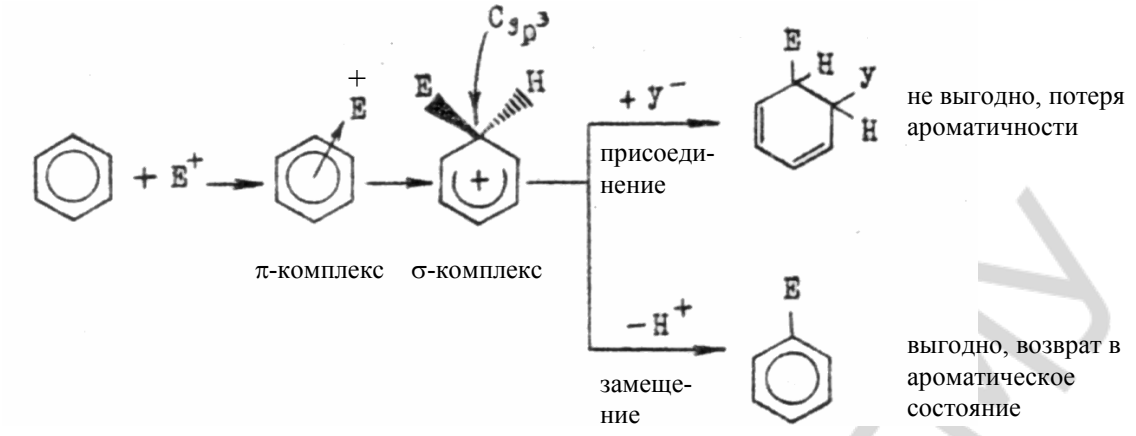
Генерирование электрофильной частицы:



Далее реакция идет по S_E механизму.

Первой стадией S_E-реакций является образование π-комплекса. Электрофильная частица, атакующая сопряженную систему π-связей, вначале взаимодействует со всей сопряженной системой с образованием π-комплекса. В этом комплексе π-электронная система ароматического цикла выступает как донор электронов, а электрофильный агент действует как акцептор электронов.

Репозиторий БГМУ



Далее электрофил возбуждает π-электронную сопряженную систему и смещает два p-электрона к одному из углеродных атомов цикла, переводя его в sp^3-гибридизованное (тетраэдрическое) состояние. В сопряжении остаются четыре p-электрона, делокализованные по пяти углеродным атомам – образуется бензониевый карбокатион, или σ-комплекс. Второе название обусловлено тем, что электрофил с sp^3-гибридизованным атомом углерода цикла образует σ-связь по донорно-акцепторному механизму. Образовавшийся σ-комплекс неустойчив, так как теряет ароматичность. Далее теоретически реакция может идти по двум направлениям:

1) присоединение электрофила, или 2) отщепление протона.

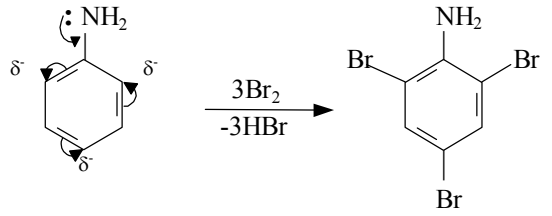
Первый путь невыгоден, так как приводит к потере ароматичности и устойчивости. Второй путь более предпочтителен — возврат в ароматическое состояние путем отщепления протона и возврата двух электронов в сопряженную систему с одновременной регибридизацией атома углерода и образованием плоскостной структуры. Способствует отщеплению и тот факт, что образовавшийся σ-комплекс является СН-кислотой, так как электронная плотность смещена в сторону положительно заряженного цикла.

Скорость реакций и место замещения зависят от того, π-недостаточными или π-избыточными являются ароматические системы.

Наиболее значимыми реакциями электрофильного замещения являются реакции галогенирования, алкилирования, нитрования, сульфирования и ацилирования (см. табл. 2).

Влияние заместителей на реакционную способность и ориентацию электрофила в реакциях S_E. Заместитель в ароматической системе влияет на распределение электронной плотности в ароматическом кольце и оказывает направляющее (ориентирующее) действие на место вхождения последующего электрофила. Электронодонорные заместители (ориентанты I рода) активируют ароматическое кольцо, облегчают замещение по сравнению с незамещенным бензолом и направляют входящую группу в орто- и пара-положения. К заместителям I рода относятся группы, проявляющие положительный индуктивный эффект (алкильные) и проявляющие положительный мезомерный эффект – OH, OR, NH_2, NR_2 – группы. Если с ароматическим кольцом связаны очень сильные электронодонорные группы (OH, NH_2), то, например, в реакции бромирования не требуется катализатор, и замещение идет сразу в оба орто- и пара-положения (качественная реакция на анилин и фенол).

Репозиторий БГМУ



2, 4, 6 - трибромaнилин

Репозиторий БГМУ

Реакции электрофильного замещения (S_E) у аренов

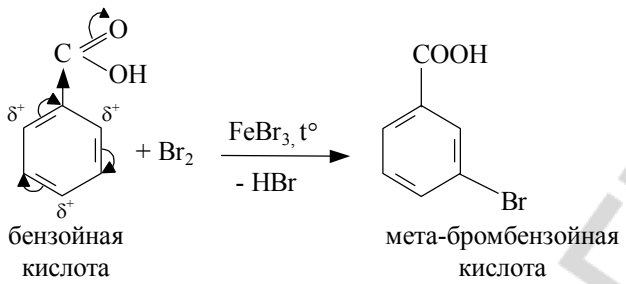
Таблица 2

Название реакции	Субстрат	Реагент	Катализатор	Генерирование электрофильной частицы	Электрофильная частица	Продукт реакции
Галогенирование	бензол	Br_2 (CI_2)	$FeBr_3$ ($AICI_3$)	$Br_2 + FeBr_3 \rightleftharpoons Br^{\oplus} + [FeBr_4]^{\ominus}$	$Br^{\oplus}$	– Br бромбензол
Алкилирование		CH_3CI	$AICI_3$	$CH_3CI + AICI_3 \rightleftharpoons CH_3^{\oplus} + [AICI_4]^{\ominus}$	CH_3^+	– CH_3 толуол
		$CH_3 – CH = CH_2$	H^+	$CH_3 – CH = CH_2 + H^+ \rightleftharpoons CH_3 – CH^{\oplus} – CH_3$	CH_3, CH_3, $CH^{\oplus}$	– CH – CH_3, CH_3 изопропилбензол
		$CH_2 – CH – CH_3$, OH	H^+	$CH_3 – CH – CH_3 + H^+ \rightleftharpoons CH_3 – CH – CH_3 \rightleftharpoons$ (OH, H_2O) $\rightleftharpoons CH_3 – CH^{\oplus} – CH_3$	CH_3, CH_3, $CH^{\oplus}$	– CH – CH_3, CH_3 изопропилбензол
Ацилирование		$CH_3 — C$ (=O), CI	$AICI_3$	$CH_3 – C$ (=O), CI $+ AICI_3 \rightleftharpoons CH_3 – C^{\oplus}$ (=O) $+ [AICI_4]^{\ominus}$ ацетилхлорид	$CH_3 – C^{\oplus} = O$	– C (=O), CH_3 метилфенилкетон
Нитрование		HNO_3	H_2SO_4	$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^{\oplus} + H_3O^{\oplus} + 2HSO_4^{\ominus}$	$NO_2^{\oplus}$ катион нитрония	– NO_2 нитробензол
Сульфирование		SO_3 H_2SO_4	H_2SO_4	$2H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + H_3O^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$	δ– O, δ+ S, δ– O, δ– O	– SO_3H бензолсульфоновая кислота

Репозиторий БГМУ

Электроноакцепторные заместители (заместители II рода) затрудняют реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом. Реакции S_E идут в более жестких условиях, замещение происходит в мета-положение.

К заместителям II рода относятся группы COOH, CHO, SO_3H, NO_2, NH_3^+, NR_3^+. Примером может служить реакция бромирования бензойной кислоты:

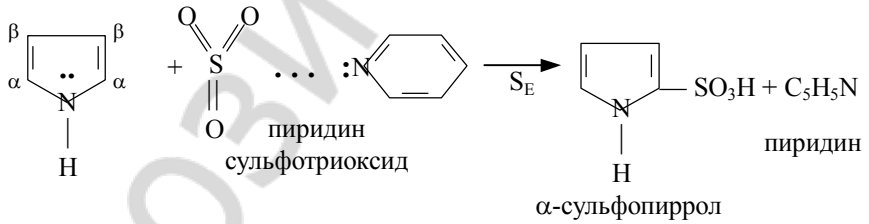


ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ S_E В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Гетероциклические ароматические соединения вступают в реакции электрофильного замещения. Однако характер распределения электронной плотности в этих системах влияет на особенность протекания реакций S_E.

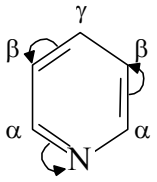
Реакция сульфирования пиррола. При изучении реакции сульфирования пиррола в тех же условиях, как она проводится для бензола (действием «дымящей» H_2SO_4), образуются не продукты реакции замещения, а полимеризации. При действии на пиррол сильных кислот протон (H^+) взаимодействует с электронами α-углеродного атома или гетероатома, нарушает сопряжение (образуя σ-комплекс), что приводит к потере ароматичности. В результате будут протекать реакции полимеризации. Таким образом, пиррол является ацидофобным соединением.

Реакции замещения, подтверждающие ароматический характер пиррола, можно осуществить при действии апротонных сульфирующих реагентов, например — пиридинсульфотриоксида:



Пиридинсульфотриоксид представляет собой комплекс триоксида серы с пиридином, служит донором электрофила — триоксида серы и исключает кислую среду на всех стадиях процесса. В пирроле — π-избыточной ароматической системе — наибольшая электронная плотность имеется в α-положении, и именно сюда идет атака электрофила. Реакция идет через образование π- и σ-комплексов с последующим восстановлением ароматичности.

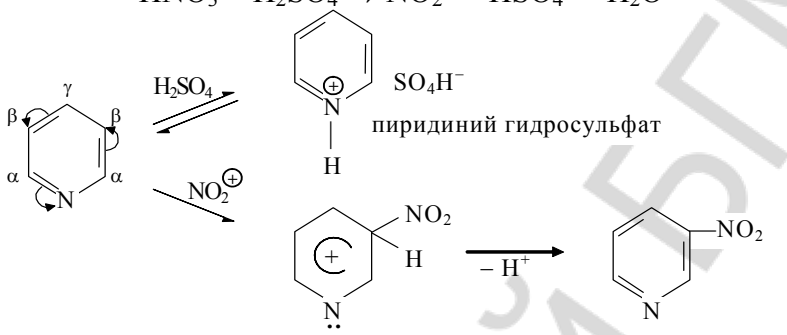
Реакция нитрования пиридина. На реакционную способность пиридина в реакциях электрофильного замещения существенное влияние оказывает особенность распределения электронной плотности в данном гетероцикле. Пиридин изоэлектронен бензолу (в сопряжении также шесть р-электронов), но присутствие атома азота вместо группы =CH приводит к нарушению равномерности распределения π-электронной плотности. Пиридиновый атом азота проявляет –M и –I-эффекты и является электроноакцептором. В результате электронная плотность на α-атомах углерода резко понижается, что приводит к уменьшению реакционной спо-



Репозиторий БГМУ

собности в реакциях электрофильного замещения. Нитрование пиридина проводят смесью нитрата калия и серной кислоты при 300 °С. Эти жесткие условия проведения реакции необходимы не только потому, что пиридин является π-недостаточной системой, но и вследствии того, что пиридин, являясь основанием, в кислотных условиях образует пиридиниевый катион, вообще не вступающий в S_E реакции. Реакция протекает через стадию образования соли гидросульфата пиридина, которая при высокой температуре диссоциирует с образованием исходного пиридина. π-Комплекс в реакциях с такими π-недостаточными системами не образуется:

$$KNO_3 + H_2SO_4 \rightarrow KHSO_4 + HNO_3$$
$$HNO_3 + H_2SO_4 \rightarrow NO_2^+ + HSO_4^- + H_2O$$



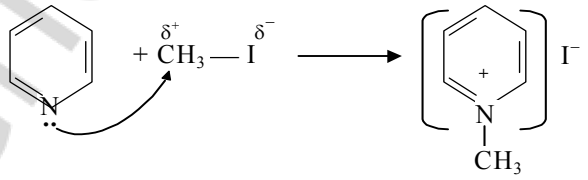
σ - комплекс β - нитропиридин

Пиридин при взаимодействии с катионом нитрония сначала образует σ-комплекс, который стабилизируется выбросом протона и возвратом в ароматическое состояние. Электрофильная атака происходит в β-положении пиридинового кольца, что обусловлено распределением электронной плотности в исходном пиридине.

В пиримидине — шестичленном гетероцикле с двумя гетероатомами азота — электронная плотность на атомах углерода настолько понижена, что они не вступают в реакции нуклеофильного замещения. Пиримидин в реакции электрофильного замещения не вступает. Эти реакции могут протекать лишь после введения в кольцо пиримидина одного или двух электронодонорных заместителей.

За счет электроноакцепторного влияния атомов азота в пиридине и пиримидине возникает дефицит электронной плотности на атомах углерода, особенно в положениях 2, 4 и 6, что является причиной атаки этих атомов углерода сильными нуклеофильными реагентами и возможности протекания реакции нуклеофильного присоединения.

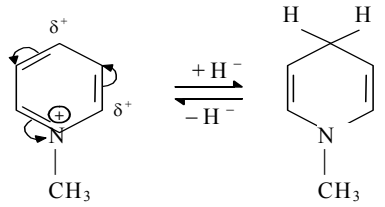
За счет неподеленной пары электронов атома азота пиридин проявляет не только основные, но и нуклеофильные свойства. Так в реакциях с алкилгалогенидами пиридин выступает в роли нуклеофильного реагента, в результате чего образуются соли замещенного алкилпиридиния:



иодид N-метилпиридиния

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

Репозиторий БГМУ



катион метилпиридиния 1,4-дигидрометилпиридин

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

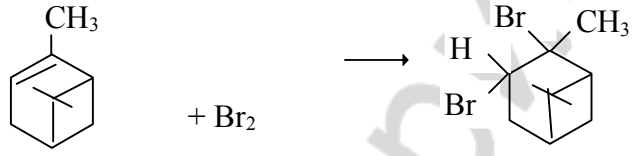
Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Качественные реакции — это химические реакции, сопровождающиеся ярко выраженными визуальными эффектами: изменением цвета, выпадением осадка, образованием соединений с характерным запахом и т.д.

Для непредельных соединений характерны следующие качественные реакции:

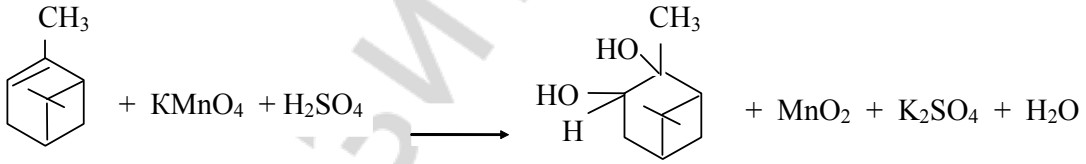
- обесцвечивание раствора бромной воды, например:



α-пинен 1,2-дибромпинан

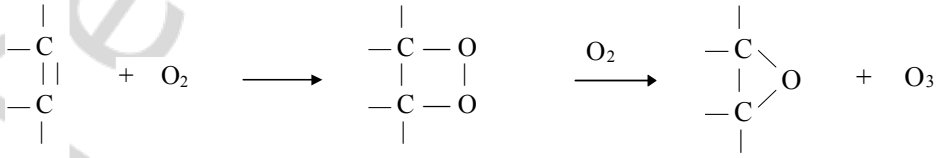
Желтая окраска бромной воды быстро исчезает, идет присоединение брома по месту разрыва π-связи;

- изменение окраски раствора перманганата калия, например:



α-пинен пиненгликоль

В ходе реакции розовая окраска переходит в бурую, обусловленную образованием MnO_2.Окисление терпенов более слабым окислителем — кислородом воздуха приводит к образованию пероксидов. Пероксиды легко разлагаются, активируя кислород, превращая его в озон:



двойная связь терпенов пероксид оксид озон

Полученный озон окисляет калий иодид до свободного I_2.

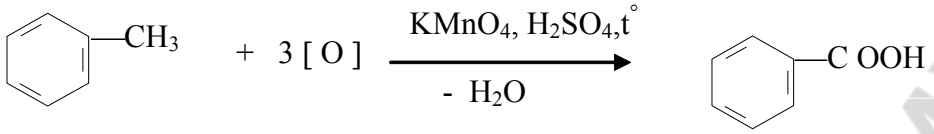
$$2\ KI + H_2O + O_3 \rightarrow 2\ KOH + I_2 + O_2$$

Качественной реакцией на йод является появление синего окрашивания с крахмалом.

Репозиторий БГМУ

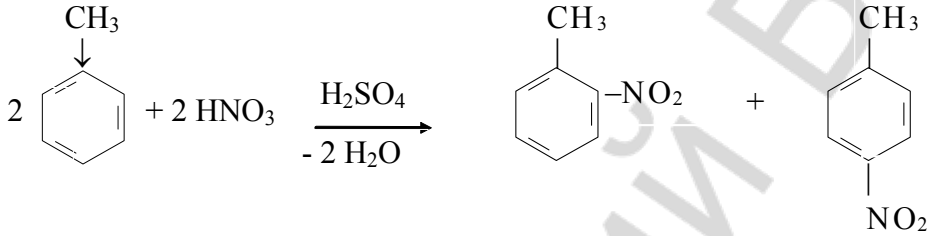
ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Устойчивость к окислению — одно из основных свойств ароматических систем. При слабом нагревании толуола с водным раствором калия перманганата происходит обесцвечивание раствора. В данной реакции окисление толуола идет в боковой цепи, ароматическое ядро сохраняется :



толуол бензойная кислота

Реакции электрофильного замещения в ряду производных бензола протекают с учетом пространственного и электронного влияния заместителей. В толуоле метильная группа (заместитель I рода) облегчает реакцию S_E и ориентирует вступление электрофильных заместителей в орто- и пара- положение. Заместители II рода — электроноакцепторы, затрудняют реакции S_E и ориентируют вступление заместителей в мета-положение.



толуол орто-нитротолуол пара-нитротолуол

Нитротолуол имеет запах горького миндаля.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. При гетеролитическом разрыве ковалентной связи образуются:
а) два радикала;
б) электрофил и нуклеофил;
в) две электронейтральные частицы;
г) положительно и отрицательно заряженные ионы.

2. Выберите стадии обрыва цепи в реакциях хлорирования алканов:

а) $Cl : Cl \xrightarrow{hv} 2\,Cl^{\cdot}$ б) $CH_4 + Cl^{\cdot} \longrightarrow {}^{\cdot}CH_3 + HCl$

в) ${}^{\cdot}CH_3 + {}^{\cdot}CH_3 \longrightarrow C_2H_6$ г) ${}^{\cdot}C_2H_5 + Cl^{\cdot} \longrightarrow C_2H_5Cl$

3. Какие реагенты взаимодействуют с этиленом по механизму реакции A_E:
а) бромная вода; б) слабощелочной раствор $KMnO_4$;
в) кислород; г) вода в присутствии конц. H_2SO_4?

4. В результате гидрохлорирования пропеновой кислоты преимущественно образуется:
а) 2-хлорпропановая кислота; б) 3-хлорпропановая кислота;
в) хлорангидрид пропановой кислоты; г) α-хлорпропионовая кислота.

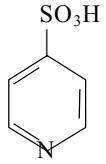
5. В результате реакции нитрования фенола образуются:

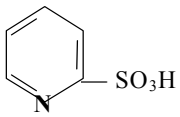
а) n-нитрофенол; б) м-нитрофенол;

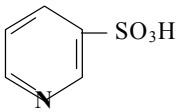
Репозиторий БГМУ

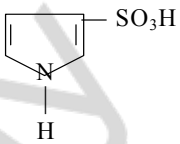
в) о-нитрофенол; г) о-, м-динитрофенол.

6. В реакции сульфирования пиридина преимущественно образуется:

а) 

б) 

в) 

г) 

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

№ n/n	Название опыта	Ход выполнения работы	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
Качественные реакции, характерные для непредельных соединений						
1.	Доказательство непредельности терпенов	К 4 кап. бромной воды* добавляют 2 кап. α-пинена*, встряхивают. Фиксируют изменение окраски.				
2.	Мягкая окисляемость терпенов	К 6 кап. водного раствора $KMnO_4$ (14) добавляют 1 кап. α-пинена, встряхивают. Фиксируют изменение окраски.				
3.	Активирование кислорода воздуха терпенами	К 1 кап. 0,5%-ного крахмального клейстера* добавляют 1 кап. 0,5N KI (20), встряхивают, добавляют 1 кап. α-пинена*, встряхивают 20–30 с. Фиксируют изменение окраски.				
Химические свойства ароматических соединений						
4.	Окисление толуола	К 10 кап. водного раствора $KMnO_4$ (14) добавляют 10 кап. разбавленной H_2SO_4 (23) и 5 кап. толуола*, осторожно нагревают при встряхивании. Наблюдают изменение окраски.				

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

№ n/n	Название опыта	Ход выполнения работы	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
5.	Нитрование толуола	К 5 кап. толуола* добавляют 10 кап. нитрующей смеси*, осторожно встряхивают в течение 2–3 мин., выливают в стакан с водой и фиксируют запах.				

Подпись преподавателя

Занятие № 5.
Тема: Биологически важные реакции карбонильных соединений (альдегидов и кетонов)

Цель занятия: Сформировать знания об особенностях реакционной способности альдегидов и кетонов на основе сравнительной оценки пространственной и электронной структуры карбонильных соединений. Сформировать умения проведения качественных реакций на альдегиды и кетоны.

Литература для подготовки

9. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 182–194.
10. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 87–94.

Исходный уровень

1. Строение ковалентных σ- и π-связей.
2. Электроотрицательность атомов, участвующих в образовании σ- и π-связей, поляризация связей.
3. Электронные эффекты заместителей.
4. Типы реагентов.
5. Кислотность и основность органических соединений.

Репозиторий БГМУ

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите схемы реакций восстановления этаналя in vivo и in vitro.
2. Напишите уравнение реакции взаимодействия ацетальдегида с этанолом. Опишите механизм.
3. Напишите уравнение реакции взаимодействия ацетальдегида с анилином. Опишите механизм.
4. Напишите схему реакции альдольной конденсации на примере пропаналя, опишите механизм.
5. Напишите схемы реакций диспропорционирования формальдегида и бензальдегида, опишите механизм. В каких условиях протекает эта реакция?

Вопросы для обсуждения

1. Электронное строение карбонильной группы. Реакционные центры в карбонилсодержащих соединениях (альдегидах и кетонах).
2. Различия в реакционной способности альдегидов и кетонов.
3. Реакции окисления — качественные реакции на альдегидную группу. Реакции окисления кетонов.
4. Общий механизм реакции нуклеофильного присоединения (A_N).
5. Примеры реакций нуклеофильного присоединения: присоединение воды, восстановление альдегидов и кетонов, реакция ацетализации (присоединение спиртов), взаимодействие альдегидов и кетонов с аминами.
6. Реакции альдольной конденсации.
7. Реакции диспропорционирования (реакция дисмутации, Канниццаро).
8. Галоформные реакции.
9. Формалин, параформ — свойства и применение в медицине.

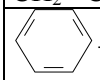
Репозиторий БГМУ

Информационная часть занятия

ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ. РЕАКЦИОННЫЕ ЦЕНТРЫ В КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Карбонильные соединения — органические вещества, содержащие в своей структуре карбонильную $>C=O$ (оксо) группу. К ним относятся альдегиды и кетоны.

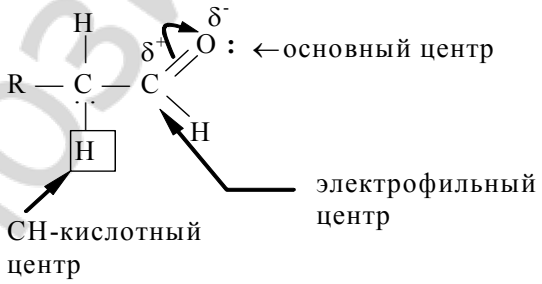
Некоторые представители альдегидов и кетонов:

Формула	Систематическое название	Тривиальное название
HCHO	метаналь	муравьиный альдегид, формальдегид
CH_3CHO	этаналь	уксусный альдегид, ацетальдегид
CH_3CH_2CHO	пропаналь	пропионовый альдегид
CH_2= CH-CHO	пропеналь	акролеин
 — CHO	бензальдегид	
$CH_3 – CO – CH_3$	пропанон	диметилкетон, ацетон

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.

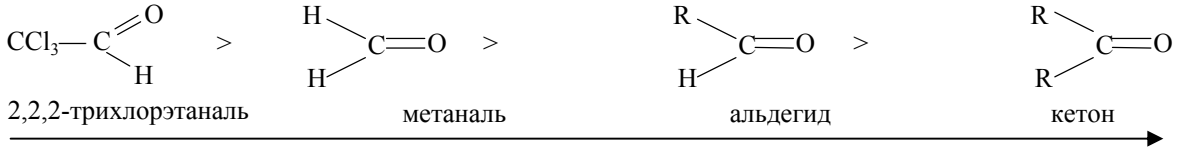
Связь C = O ковалентная, поляризованная. Электронная плотность связи смещается к более электроотрицательному атому кислорода. На атоме углерода возникает частичный положительный заряд. На p_y АО кислорода находится неподеленная пара электронов. Таким образом, для карбонильной группы будут характерны реакции нуклеофильного присоединения A_N.

Реакционные центры:



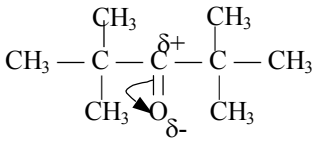
РАЗЛИЧИЯ В РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Реакционная способность альдегидов и кетонов объясняется особенностями распределения электронной плотности, характером заместителей, связанных с карбонильной группой, пространственной доступностью реакционных центров.



Репозиторий БГМУ

Снижение реакционной способности в реакциях A_N

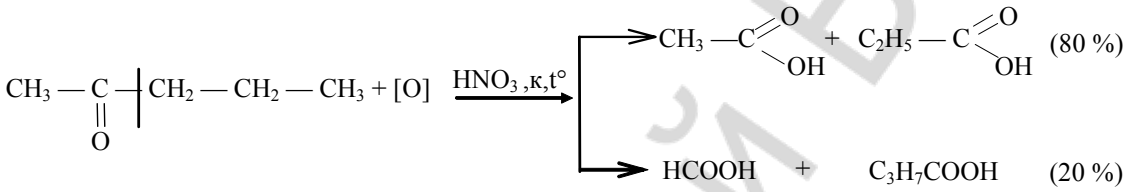


У кетонов, имеющих два радикала, обладающих +I эффектом, снижена электрофильность атома углерода, и A_N реакции идут медленнее. При наличии объемных заместителей у кетонов создаются пространственные затруднения для атаки нуклеофила, и протекание A_N реакций становится невозможным.

ОКИСЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

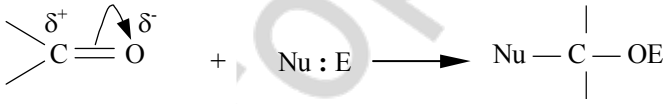
Вследствие электрофильности атома углерода связь С—Н в карбонильной группе поляризуется и легко окисляется даже слабыми окислителями, такими как оксиды и гидроксиды металлов в щелочной среде, см. табл. 3.

Кетоны, в отличие от альдегидов, окисляются сильными окислителями (HNO_3, $K_2Cr_2O_7$ в H_2SO_4 и др.). Реакция окисления идет с разрывом углеродной цепи, при этом образуется смесь карбоновых кислот. Согласно **правилу Попова**, углеродная цепь разрывается преимущественно так, что карбонильная группа уходит с наименьшим радикалом.

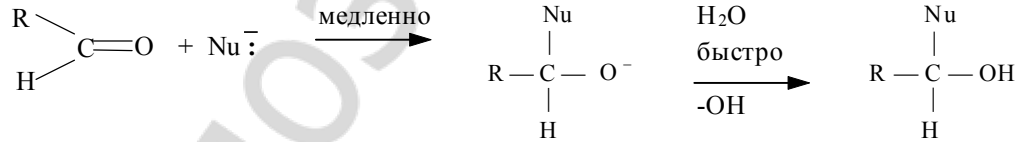


ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ. СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Полярная связь С = О в альдегидах и кетонах склонна к гетеролитическому разрыву, и реакции протекают по механизму нуклеофильного присоединения. Атом углерода имеет электрофильный характер и восприимчив к атаке нуклеофильных реагентов.



Лимитирующей стадией реакции является присоединение нуклеофила (Nu) и образование плоскостного (sp^2-гибридизация) промежуточного соединения, которое затем переходит в тетраэдрический окси-анион. А затем реакция быстро заканчивается присоединением протона, обычно из растворителя. Реакции A_N чувствительны к объемным заместителям, поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.



Примеры реакций нуклеофильного присоединения см. в табл. 4.

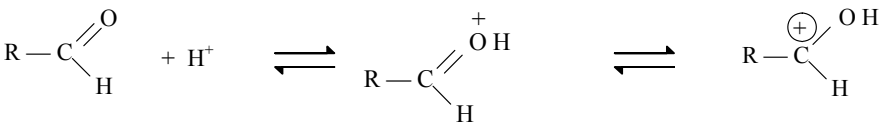
Скорость протекания реакций A_N зависит от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы и пространственной доступности электрофильного центра.

Повысить реакционную способность карбонильных соединений в A_N реакциях можно двумя путями, направленными на повышение эффективного заряда на атоме углерода карбонильной группы:

1. Введением в радикал соединения сильных электроноакцепторов, как например, в 2,2,2-трихлорэтанале.

2. Использованием кислотного катализа:

Репозиторий БГМУ



В результате взаимодействия протона с основным центром образуется карбокатион.

Репозиторий БГМУ

Качественные реакции на карбонильные соединения

Таблица 3

№	Название реакции	Субстрат	Реагент	Тип реакции	Уравнение реакции	Наблюдаемые изменения
1.	Реакция «серебряного зеркала», реакция Толленса	Альдегид	Аммиачный раствор Ag_2O	Окисление	$R-C(=O)H + Ag_2O \xrightarrow{NH_4OH,\,t^\circ} R-C(=O)OH + 2Ag\downarrow$	Зеркальный налет серебра на стенках пробирки
2.	Реакция Троммера	Альдегид	Свежеприготовленный $Cu(OH)_2$	Окисление	$R-C(=O)H + 2\,Cu(OH)_2 \xrightarrow{t^\circ,\,NaOH} R-C(=O)OH + 2CuOH + H_2O$; $2CuOH \rightarrow Cu_2O\downarrow + H_2O$	Кирпично-красный осадок медь (I) оксида
3.	Реакция с фуксинсернистой кислотой	Альдегид	Фуксинсернистая кислота	A_N		Продукт реакции присоединения малиново-фиолетового цвета.
4.	Иодоформная реакция	Ацетон	$I_2 + NaOH \rightleftharpoons HIO + NaI$	Замещение у α-углеродного атома	$CH_3-C(=O)-CH_3 + 3HIO \rightarrow CI_3-C(=O)-CH_3 + 3H_2O$ (трииодацетон); $CI_3-C(=O)-CH_3 + NaOH \rightarrow CHI_3\downarrow + CH_3-C(=O)ONa$ (иодоформ)	Желтовато-белый осадок йодоформа с характерным запахом
5.	Реакция с нитропруссидом натрия	Ацетон	$Na_2[Fe(CN)_5NO]$ нитропруссид натрия			Оранжево-красное окрашивание, при подкислении CH_3COOH переходит в вишнево-красное

Репозиторий БГМУ

Реакции нуклеофильного присоединения (AN) к карбонильной группе альдегидов и кетонов

Таблица 4

№	Название реакции	Субстрат	Реагент	Катализатор	Уравнение реакции	Нуклеофильная частица
1.	Гидрирование (восстановление)	$R-C(=O)H$ $R_2C=O$	In vitro: $Li[AlH_4]$ In vivo: НАДН·H^+	Нет Алкогольдегидрогеназа	$R-C(=O)H + Li[AlH_4] \xrightarrow{H_2O} R-CH_2OH + Li[AlH_3OH]$ $R-C(=O)-R + Li[AlH_4] \xrightarrow{H_2O} R-CH(OH)-R + Li[AlH_3OH]$ $CH_3-C(=O)H + НАДН\cdot H^+ \underset{}{\overset{АДГ}{\rightleftharpoons}} CH_3-CH_2OH + НАД^+$	H^- (гидрид-ион)
2.	Гидратация	Только низшие альдегиды и кетоны	H_2O	Нет	$Cl_3C-C(=O)H + \ddot{H}OH \longrightarrow Cl_3C-C(OH)_2-H$	$\ddot{H}_2O$
3.	1. Получение полуацеталя 2. Получение ацеталя	$R-C(=O)H$ $R-C(=O)H$	$R'OH$ $2\ R'OH$	H^+ H^+	$R-C(=O)H + R'OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} R-C(OR')(H)-OH$ $R-C(=O)H + 2\ R'OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} R-C(OR')(H)-OR'$	$\ddot{R}OH$ $\ddot{R}OH$
4.	Присоединение аминов	$R-C(=O)H$ $R_2C=O$	RNH_2	нет	$R-C(=O)H + R'NH_2 \underset{-H_2O}{\rightleftharpoons} R-C(H)=N-R'$ $R_2C=O + R'NH_2 \underset{-H_2O}{\rightleftharpoons} R_2C=N-R'$	$\ddot{R}NH_2$
5.	Реакции альдольной конденсации	Только альдегиды, содержащие СН-кислотный центр у α-углеродного атома	$R-CH_2-C(=O)H$	OH^-	$R-CH_2-C(=O)H + R-CH_2-C(=O)H \xrightarrow{OH^-} R-CH_2-C(OH)(H)-CH-C(=O)H$	$R-\bar{C}H-C(=O)H$

Репозиторий БГМУ

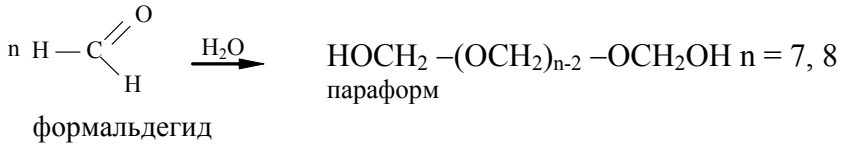
Окончание табл. 4

№	Название реакции	Субстрат	Реагент	Катализатор	Уравнение реакции	Нуклеофильная частица
6.	Реакция диспропорционирования альдегидов	только H—C(=O)—H C6H5—C(=O)—H R—C(R)(R)—C(=O)—H	H—C(=O)—H C6H5—C(=O)—H R—C(R)(R)—C(=O)—H	OH^-	2 H—C(=O)—H $\xrightarrow{+KOH}$ CH_3OH + H—C(=O)—OK	H^-

Репозиторий БГМУ

ФОРМАЛИН, ПАРАФОРМ — СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Формалин. 40%-ный водный раствор формальдегида в воде называется формалином. Применяется в медицинской практике как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов, так как обладает способностью денатурировать белки. При длительном хранении в формалине может выпадать белый осадок полимера формальдегида — параформ:



Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА АЛЬДЕГИДЫ

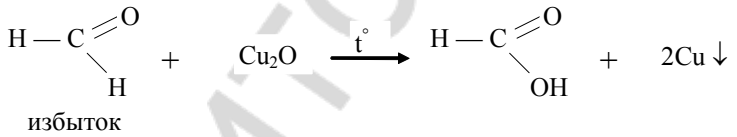
Качественные реакции на альдегиды связаны с легкой окисляемостью альдегидной группы оксидами или гидроксидами металлов в щелочной среде при нагревании, при этом альдегиды превращаются в карбоновые кислоты с тем же числом атомов углерода, а ион металла восстанавливается. Если окислителем является реагент Троммера (свежеприготовленный медь (II) гидроксид), то наблюдается появление желтого осадка CuOH, переходящего в красный Cu_2O.

$$CuSO_4 + 2\ NaOH \rightarrow Cu(OH)_2 + Na_2\ SO_4$$

$$R — CHO + 2\ Cu(OH)_2 \xrightarrow{OH^-,\ t^\circ} R — COOH + H_2O + 2CuOH$$

$$2\ CuOH \longrightarrow Cu_2O + H_2O$$

Муравьиный альдегид, в отличие от других альдегидов, может восстанавливать оксид меди, образуя «медное зеркало» (металлическая медь выделяется на стенках пробирки).



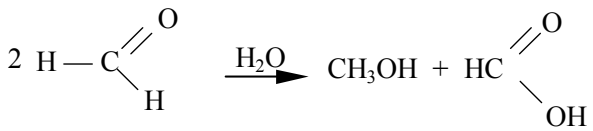
Качественная реакция на альдегиды с **фуксинсернистой кислотой**.

При добавлении к раствору альдегида фуксинсернистой кислоты смесь приобретает малиново-фиолетовую окраску. Реакция реализуется по механизму нуклеофильного присоединения.

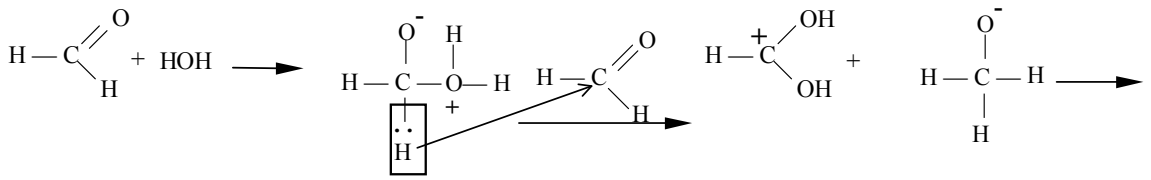
РЕАКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ АЛЬДЕГИДОВ, НЕ ИМЕЮЩИХ СН-КИСЛОТНОГО ЦЕНТРА У α-УГЛЕРОДНОГО АТОМА

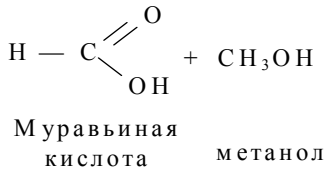
Реакция диспропорционирования заключается во взаимодействии двух молекул альдегида, при котором одна молекула альдегида восстанавливается до спирта за счет окисления другой молекулы до карбоновой кислоты.

Водный раствор формальдегида имеет кислую реакцию среды.



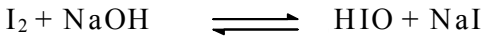
Репозиторий БГМУ

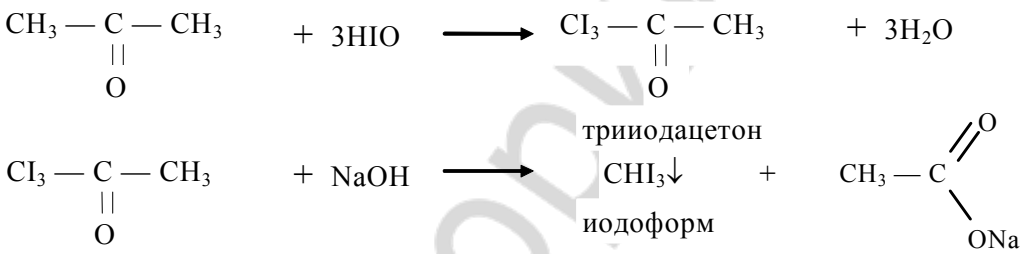




КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА АЦЕТОН

Иодоформная реакция связана со способностью карбонилсодержащих соединений замещать атом водорода у α-углеродного атома на галоген и последующем разрыве углерод-углеродной связи с получением иодоформа (CHI_3), имеющего специфический запах.

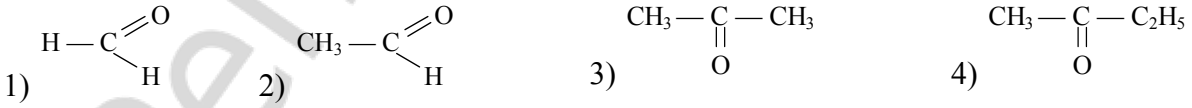




Реакция с нитропруссидом натрия $Na_2[Fe(CN)_5NO]$ связана с образованием при взаимодействии с альдегидами и кетонами продукта реакции красного цвета, который при подкислении уксусной кислотой переходит в вишнево-красный. Наиболее яркую окраску дают кетоны. Ароматические карбонильные соединения не дают этой реакции. Цветная реакция с нитропруссидом натрия (проба Легаля) применяется в клинической практике для открытия ацетона в моче при сахарном диабете.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Расположите в ряд по убыванию реакционной способности в A_N реакциях следующие соединения:



а) 1 > 2 > 3 > 4; б) 2 > 3> 4> 1; в) 3 > 1 > 2 > 4; г) 4 > 3 > 1 > 2.

2. Какой тип реакции характерен для пропаналя?

а) Ae; б) S_N; в) Se; г) A_N.

3. Укажите реагенты, с помощью которых можно обнаружить наличие альдегидной группы:

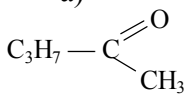
а) фуксинсернистая кислота; б) гидроксид меди (II) при нагревании;

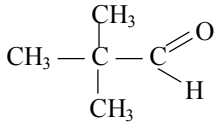
Репозиторий БГМУ

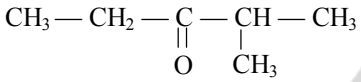
в) гидроксид меди (II) при комнатной температуре; г) I_2 + NaOH.

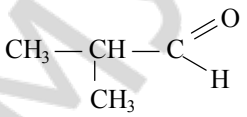
4. В результате реакции восстановления in vivo ацетальдегида образуются:
а) этанол и НАДН·H^+ ; б) этаналь и НАД$^+$;
в) этанол и НАД$^+$; г) метанол и НАД$^+$.

5. При восстановлении in vitro каких соединений образуются вторичные спирты:

а)


б)


в)


г)


6. При взаимодействии каких соединений образуется ацеталь?
а) 1 моль метаналя + 1 моль пропаналя; б) 1 моль пропаналя + 1 моль метанола;
в) 1 моль этаналя + 2 моля метанола; г) 1 моль пропаналя + 2 моля этанола.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

раткий ход лнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведе-ния	Наблюдаемые изменения	Выводы
ормалина (32) т 10 кап. раствора) и 2 кап. раствора б). Появляется осадок $Cu(OH)_2$, ревают до кипе-сируют изменение				
. фуксинсерни-оты* добавляют 1 вора формальдеги-иксируют измене-ки				
лям формалина вляют 1 каплю ин-метилового крас-блюдают измене-ки.				
аствора Люголя вляют раствор) до исчезновения раски иода, затем от 2 кап. ацетона*. емые изменения от				

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

раткий ход лнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведе-ния	Наблюдаемые изменения	Выводы
цетона добавляют твора нитропрус-ия $N)_5NO]$ (35) и NaOH (21) . Через прибавляют 3 кап-ой кислоты (36). емые изменения от				

Подпись преподавателя

Занятие № 6.
Тема: Карбоновые кислоты и их функциональные производные

Цель занятия: сформировать знания о пространственной и электронной структуре карбоновых кислот и их функциональных производных.

Литература для подготовки

11. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 194–214.
12. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 96–102.

Исходный уровень

1. Поляризуемость и полярность связей. Водородные связи.
2. Сопряженные системы с открытой и замкнутой цепью сопряжения.
3. Электронные эффекты заместителей.
4. Кислотность и основность органических соединений.
5. Пространственное и электронное строение –OH и >C=O групп.

Репозиторий БГМУ

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Опишите механизм реакции этерификации на примере взаимодействия уксусной кислоты с метиловым спиртом.

2. Напишите реакции кислотного и щелочного гидролиза этилацетата. Опишите механизм.

3. Напишите уравнения реакций получения функциональных производных карбоновых кислот: ангидрида уксусной кислоты; амида пропионовой кислоты.

4. Напишите уравнения реакций декарбоксилирования щавелевой и малоновой кислот.

Вопросы для обсуждения

1. Пространственное и электронное строение карбоксильной группы.
2. Кислотно-основные свойства карбоновых кислот, OH- и CH-кислотность.
3. Реакции солеобразования, декарбоксилирования и образования циклических ангидридов. Реакции декарбоксилирования in vivo.
4. Общий механизм реакций нуклеофильного замещения (S_N) у sp^2-гибридизованного атома углерода.
5. Способы увеличения реакционной способности карбоновых кислот в S_N – реакциях.
6. Ацилирующая способность карбоновых кислот и их производных.
7. Механизм реакции этерификации.
8. Гидролиз сложных эфиров.
9. Тиоэфиры: роль в процессах жизнедеятельности.
10. Амиды угольной кислоты — карбаминовая кислота, карбамид и их производные, строение, свойства, применение.

Информационная часть занятия

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

К **карбоновым кислотам** относятся органические соединения, содержащие карбоксильную группу –COOH. Карбоновые кислоты классифицируют по количеству карбоксильных групп (основности) и характеру радикалов. По количеству карбоксильных групп различают одно-, двух- и трех-основные карбоновые кислоты, по характеру радикалов — алифатические (предельные и непредельные) и ароматические.

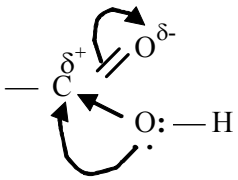
Некоторые представители карбоновых кислот

Классификация	**Формула**	**Систематическое название**	**Тривиальное название**
Одноосновные			
предельные:	HCOOH	метановая	муравьиная кислота
	CH_3COOH	этановая	уксусная кислота
	CH_3CH_2COOH	пропановая	пропионовая кислота
	$CH_3CH_2CH_2COOH$	бутановая	масляная кислота
непредельные:	$CH_2 = CH - COOH$	пропеновая	акриловая кислота
ароматические:	–COOH	бензойная кислота	
Двухосновные			
предельные:	HOOC - COOH	этандиовая	щавелевая кислота
	HOOC - CH_2 - COOH	пропандиовая	малоновая кислота

Репозиторий БГМУ

	HOOC - $(CH_2)_2$ - COOH	бутандиовая	янтарная кислота
	HOOC - $(CH_2)_3$ - COOH	пентандиовая	глутаровая кислота
непредельные:	HOOC - CH = CH - COOH	бутендиовая (*цис*-изомер; *транс*-изомер	малеиновая кислота фумаровая кислота
ароматические:	HOOC– –COOH	терефталевая кислота	

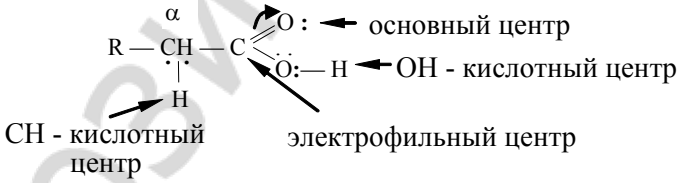
Карбоксильная группа состоит из двух групп — карбонильной (–CO) и гидроксильной (–OH), которые влияют друг на друга через индуктивный и мезомерный эффекты и приводят к новому качеству — карбоксильной группе.



р-π-сопряжение

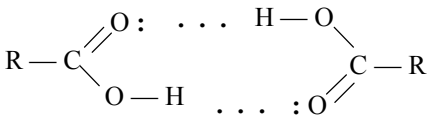
Карбоксильная группа представляет собой плоскостную р-π сопряженную систему. Отрицательный индуктивный эффект карбонильной группы больше -Iон, и поэтому электронная плотность σ-связи между кислородом и водородом смещена к кислороду, что увеличивает кислотные свойства карбоновых кислот по сравнению со спиртами. C=O и OH группы разделены σ-связью, формируется ρ-π-сопряжение, образуется единая трехцентровая ρ-π-сопряженная система, приводящая к потере индивидуальности карбонильной и гидроксильной групп и способная вступать не в реакции A_N, а в реакции S_N.

У карбоновых кислот частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода меньше, чем в оксосоединениях, поэтому для них характерны реакции нуклеофильного замещения, а не присоединения. В молекулах карбоновых кислот можно выделить следующие реакционные центры:



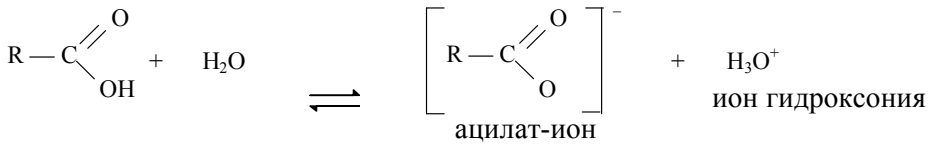
КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, OH- И CH-КИСЛОТНОСТЬ

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

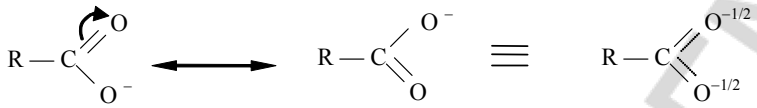


Ионизация (диссоциация) кислоты в водном растворе приводит к образованию ацилат-иона и гидратированного протона.

Репозиторий БГМУ

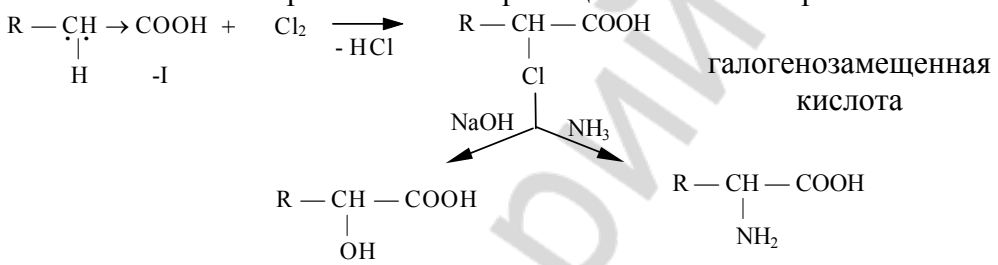


Выраженность кислотных свойств карбоновых кислот определяется стабильностью образующегося ацилат-иона. Стабилизация аниона осуществляется за счет р-π-сопряжения, в результате чего отрицательный заряд распределяется поровну между атомами кислорода (длина обеих связей С – О одинакова и составляет 0,127 нм).



Ацилат-ион — энергетически выгодная частица. Стабильность анионов зависит также от характера заместителей. Электронодонорные заместители понижают кислотность, электроноакцепторные — повышают.

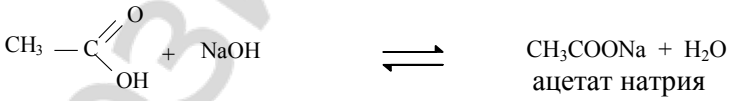
В насыщенных алифатических кислотах в результате электроноакцепторного влияния карбоксильной группы, появляется С-Н кислотный центр у α-углеродного атома. Это проявляется в реакциях галогенирования.



Из галогенозамещенных кислот можно получать биологически важные соединения: гидроксикислоты и аминокислоты.

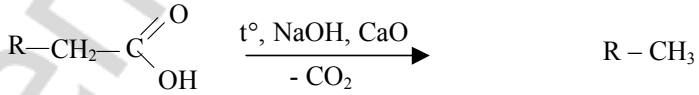
РЕАКЦИИ СОЛЕОБРАЗОВАНИЯ, ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ И ОБРАЗОВАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ АНГИДРИДОВ

Карбоновые кислоты взаимодействуют с металлами, оксидами и гидроксидами металлов с образованием солей. Эти реакции протекают по ОН-кислотному центру.



Важным химическим свойством карбоновых кислот является способность к **декарбоксилированию**, т. е. отщеплению CO_2.

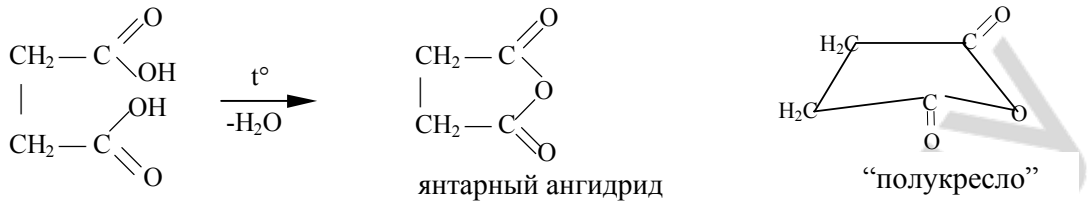
У одноосновных карбоновых кислот этот процесс протекает трудно:



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.

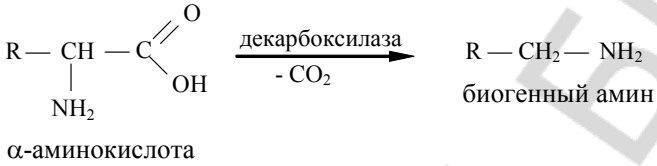
Репозиторий БГМУ

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 р-π сопряжения.

Реакции декарбоксилирования в клетках организма животных и человека протекают под действием ферментов декарбоксилаз, которые специфичны для каждой аминокислоты.

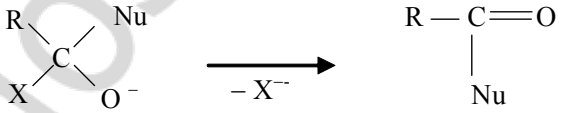


Продуктами реакции декарбоксилирования α-аминокислот являются **биогенные амины**. Некоторые из них являются нейромедиаторами.

ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ (SN) У SP_2-ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

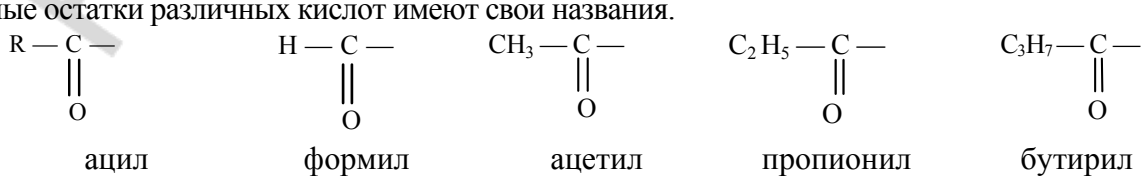
Электрофильный атом углерода в карбоксильной группе атакуется нуклеофильными реагентами, это приводит к замещению ОН группы на другие заместители по S_N-механизму. Реакция протекает в две стадии. Стадия 1 — нуклеофильная атака, образование активированного комплекса, а затем тетраэдрического оксианиона:

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



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

Так как в результате этих реакций получаются соединения, содержащие ацильный остаток карбоновой кислоты RCO–, то их в общем виде называют реакциями ацилирования. Ацильные остатки различных кислот имеют свои названия.



Общая формула функциональных производных карбоновых кислот:

Репозиторий БГМУ

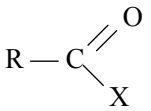
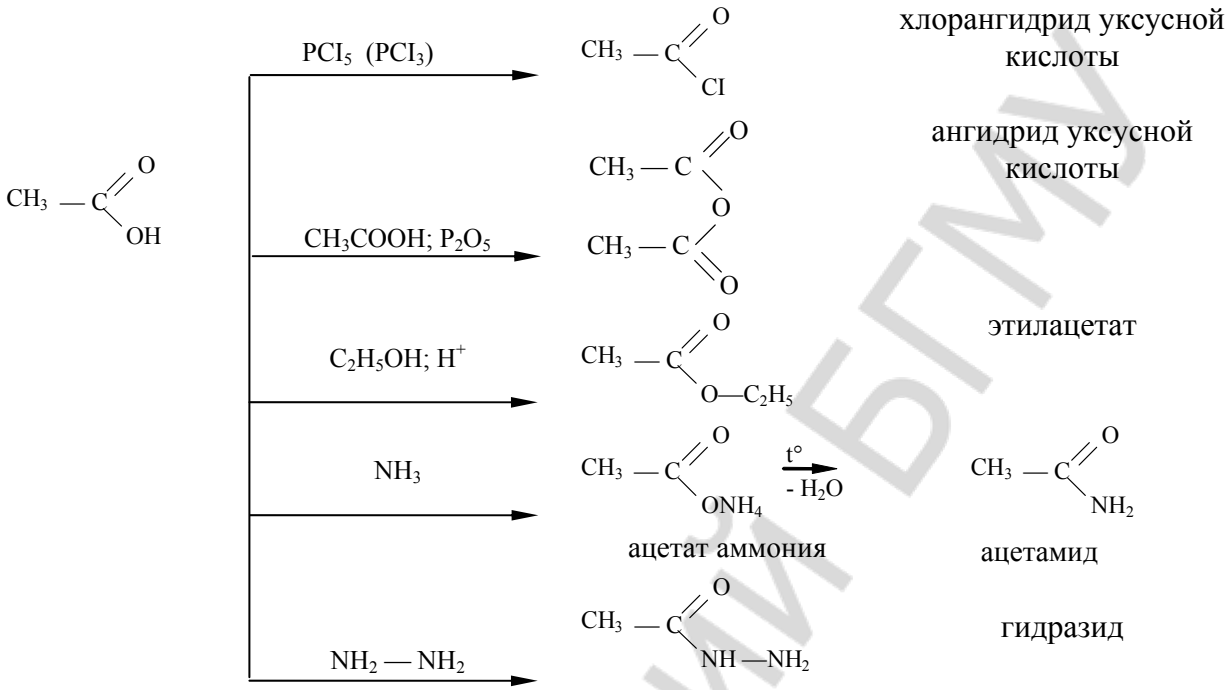


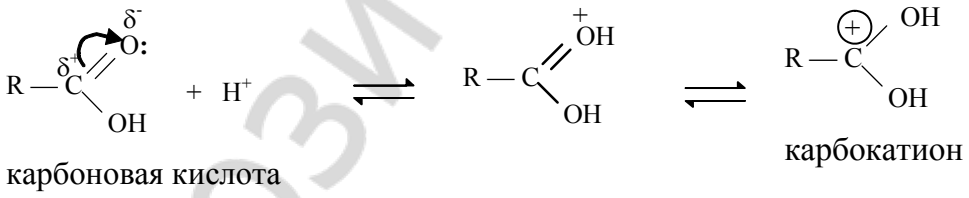
Схема получения функциональных производных уксусной кислоты:



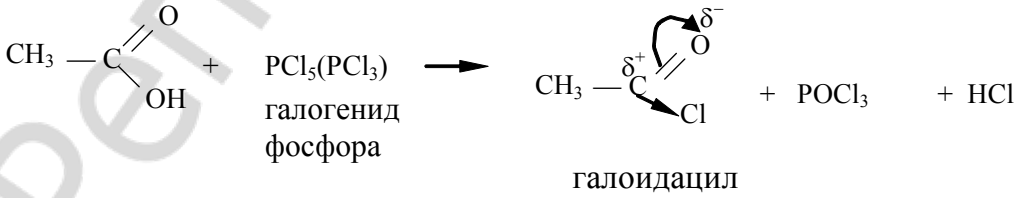
СПОСОБЫ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В S_N – РЕАКЦИЯХ

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:



АЦИЛИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

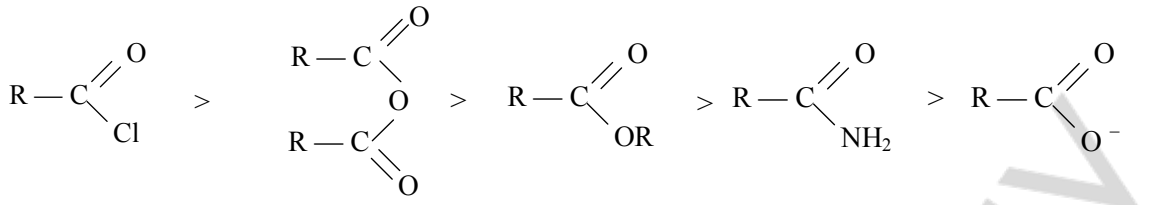
Легкость вступления в реакции нуклеофильного замещения зависит от двух факторов:

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

2) стабильности уходящего аниона.

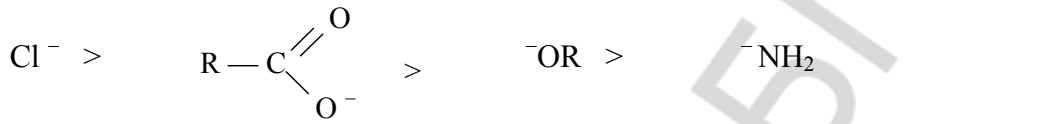
Репозиторий БГМУ

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



галоидацил ангидрид сложный эфир амид ацилат-ион

(снижение реакционной способности в S_N-реакциях)

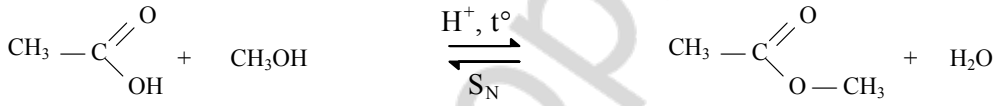


галогенид-ион ацилат-ион алкоксид-ион амид-ион

(уменьшение стабильности уходящего аниона)

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ЭТЕРИФИКАЦИИ

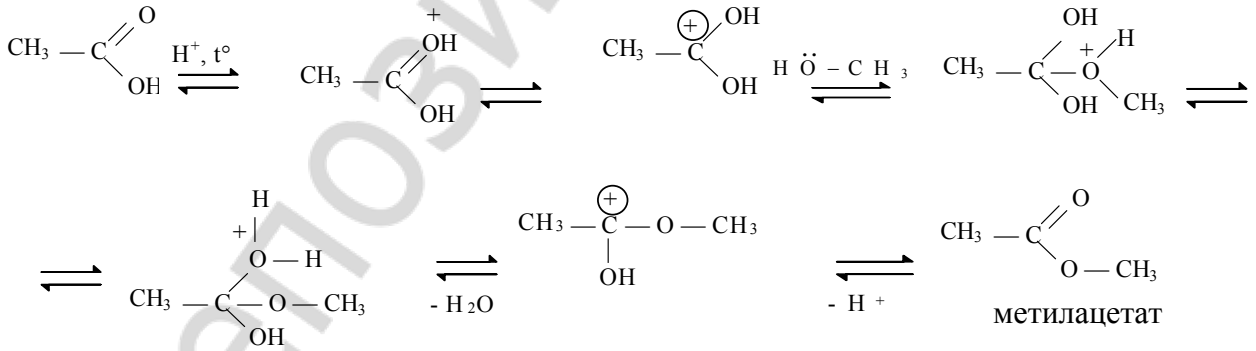
Реакция этерификации — это реакция взаимодействия кислородсодержащих кислот со спиртами.



уксусная к-та метанол метилацетат

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

Механизм реакции:

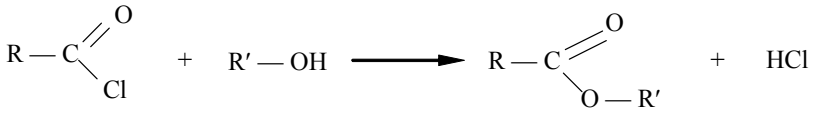


метилацетат

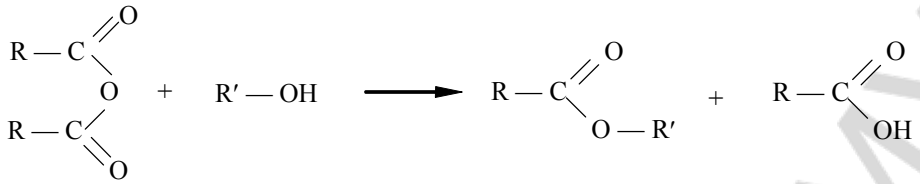
Из механизма реакции очевидно, что все стадии процесса обратимы, и поэтому образующиеся сложные эфиры являются нестойкими соединениями и легко гидролизуются в кислой и щелочной среде. Выход сложного эфира по данной реакции составляет 30–40 %.

Для практического получения сложных эфиров используются реакции ацилирования спиртов галоидацилами и ангидридами кислот (выход сложного эфира от 60 до 80 %):

Репозиторий БГМУ



галоидацил



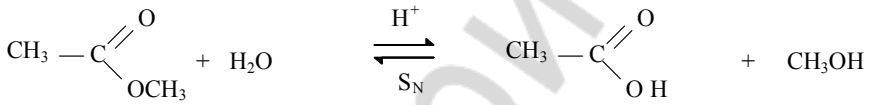
ангидрид

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

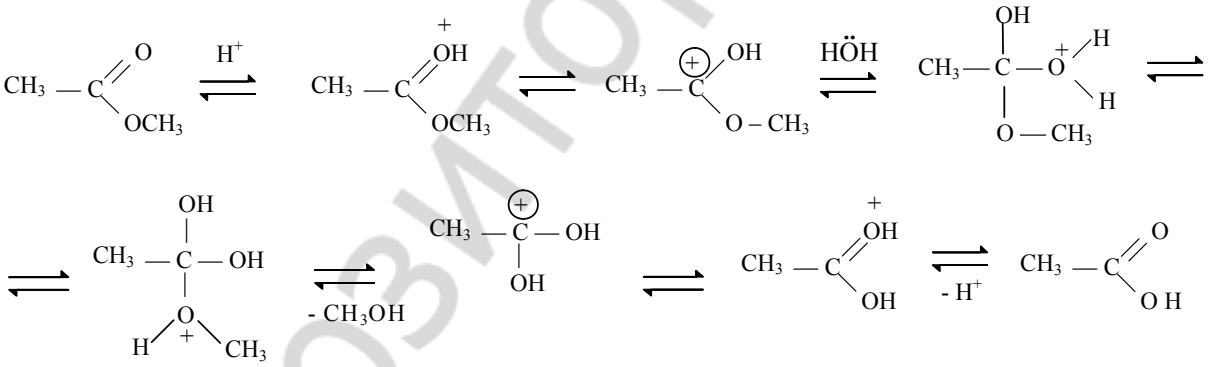
ГИДРОЛИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

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

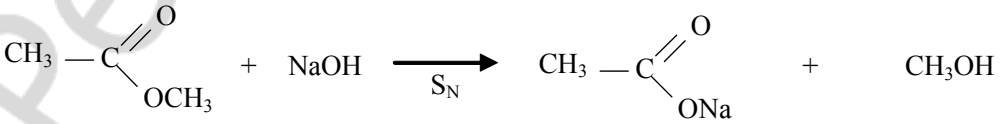
Сложные эфиры могут подвергаться гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде. При гидролизе в кислой среде образуется исходная кислота и спирт:



Механизм реакции:

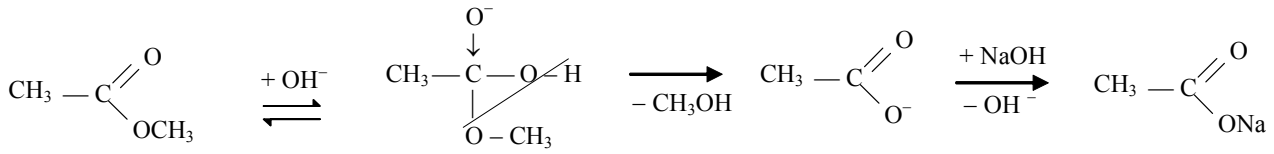


При гидролизе в щелочной среде образуется соль исходной кислоты и спирт. Щелочной гидролиз необратим.



Механизм реакции:

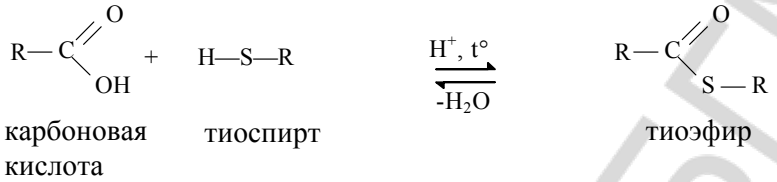
Репозиторий БГМУ



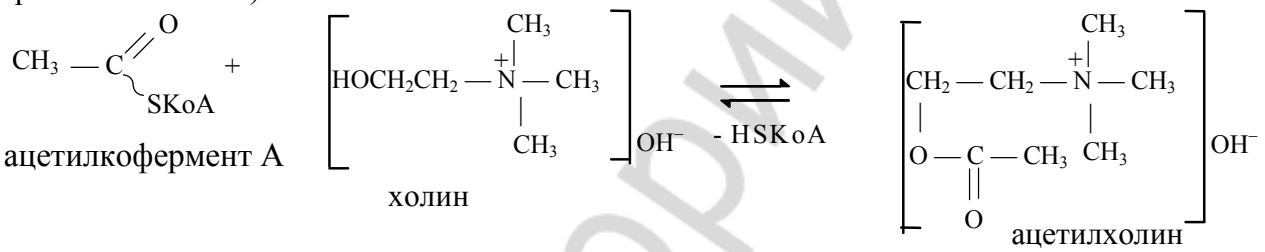
Гидролиз сложных эфиров происходит in vivo под действием ферментов-эстераз.

ТИОЭФИРЫ: РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В жизнедеятельности организма важную роль играют тиоэфиры:

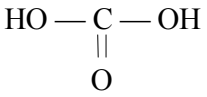


Таким представителем сложных тиоэфиров в организме является ацетилкофермент А. Ацетилкофермент А in vivo служит переносчиком ацетильной группы на нуклеофильные субстраты, например, при синтезе ацетилхолина (гидроксид N-2-ацетокси-этил-N,N,N-триметиламмония).



АМИДЫ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

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



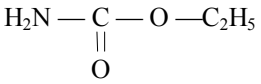
Угольная кислота и ее производные — гидрокарбонаты выполняют важные функции в организме. Так, буферная система, образованная гидрокарбонатом (HCO_3^-) и угольной кислотой, играет центральную роль в регуляции pH крови, обмена и транспорта кислорода и углекислого газа в крови, легких и тканях.

Угольная кислота как двухосновная может образовывать неполные и полные амиды:

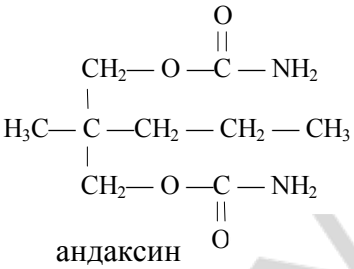
карбаминовая кислота (неполный амид) — карбамид, мочевина (полный амид)

Эфиры карбаминовой кислоты называют уретанами, а более сложные — карбаматами. 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 угнетения и напряжения действием:

Репозиторий БГМУ

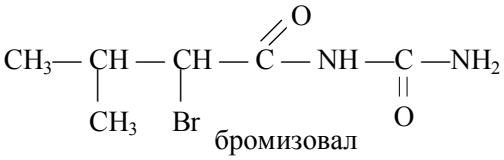


этилуретан



андаксин

Мочевина является конечным продуктом азотистого обмена в организме, образуется в печени из конечных продуктов распада белков (CO_2 и NH_3) и выводится из организма почками (с мочой выделяется около 20–30 г мочевины в сутки). Мочевина обладает основными свойствами и образует соли с одним эквивалентом кислоты (протонирование происходит преимущественно по атому кислорода). Производные карбоновых кислот, у которых гидроксил в карбоксильной группе замещен на остаток мочевины, называют уреидами кислот. Уреид α-бромизовалерьяновой кислоты (бромизовал) нашел применение в медицинской практике в качестве успокаивающего и снотворного средства.



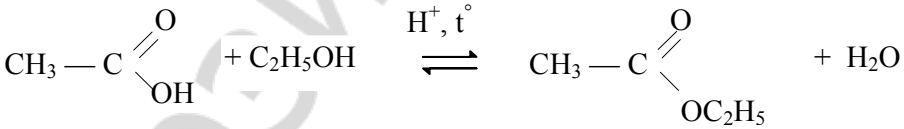
бромизовал

Практическая часть занятия

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Для определения карбоновых кислот можно использовать **реакцию получения сложных эфиров**, имеющих специфический запах. Реакция осуществляется по механизму нуклеофильного замещения (S_N).

$$CH_3 — COONa + H_2SO_4 \rightarrow CH_3COOH + NaHSO_4$$

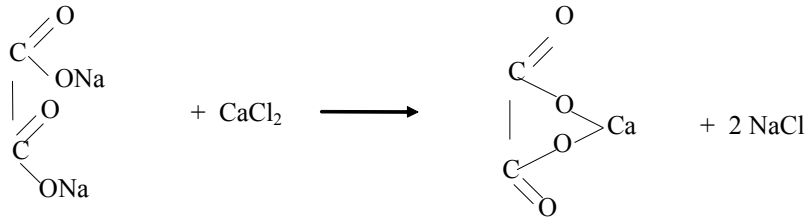


Качественные реакции на карбоновые кислоты могут быть связаны с **реакцией декарбоксилирования.** При декарбоксилировании щавелевой кислоты выделяется углекислый газ, который при пропускании через раствор известковой воды образует осадок карбоната кальция.

$$HOOC — COOH \xrightarrow{H^+,\ t^\circ} CO_2 + HCOOH$$

$$CO_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O$$

Для **определения щавелевой кислоты и ее солей** (оксалатов) используют реакцию образования нерастворимых солей кальция:

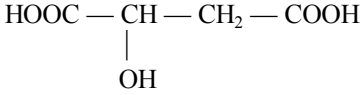


оксалат натрия оксалат кальция

Образующиеся кристаллы оксалата кальция плохо растворимы в воде и в уксусной кислоте, но хорошо растворимы в минеральных кислотах: HCl, HNO_3. Кристаллы оксалата кальция появляются в моче при некоторых патологических состояниях и часто образуют камни в почках.

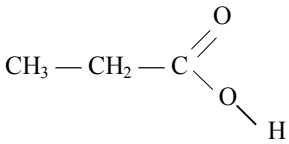
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Назовите по систематической номенклатуре яблочную кислоту:



а) 2-гидроксиянтарная;
б) 3-гидроксиянтарная;
в) 3-гидроксибутандиовая;
г) 2-гидроксибутандиовая.

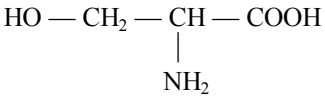
2. Какие реакционные центры характерны для карбоновой кислоты:



а) O – H кислотный центр в карбоксильной группе;
б) C – H кислотный центр в радикале;
в) основной центр на атоме кислорода;
г) электрофильный центр на атоме углерода карбоксильной группы?

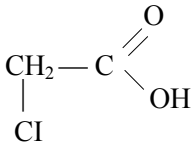
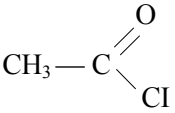
3. Укажите формулу самой сильной кислоты:
а) $CHCl_2COOH$; б) $CH_2BrCOOH$; в) CH_2ICOOH; г) CH_3COOH.

4. Какие продукты образуются при декарбоксилировании in vivo аминокислоты:

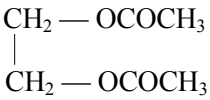
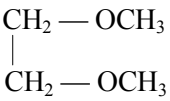


а) этанол;
б) 2-аминоэтанол;
в) CO_2;
г) HCOOH?

5. По какому механизму протекает реакция и какой продукт образуется при взаимодействии этановой кислоты с PCl_5?

а) S_N б) S_E в)  г) 

6. Какие соединения относятся к сложным эфирам?

а) $C_2H_5ONO_2$ б) $C_3H_7NO_2$ в)  г) 

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

ткий ход ения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
тилового обавляют SO_4 (конц.)* безводного Na (42), нагре-есь выливают пробирку с ксируют за-ктов реак-				
робирку на-ристалличе-елевую ки-веска 0,5 г)*. закрывают ной трубкой но нагревают оотводной ускают в с 15 кап. из-воды (2). от наблюдае-нения.				

Репозиторий БГМУ

аткий ход нения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
оксалата на-) добавляют орида кальция азуется оса- ержимое про- лят на две одну добавля- раствора HCl угую 5 кап. й кислоты (36). емые измене- сируют.				

89

Заключение _____

_____

_____

_____

_____

Дата Подпись пре

Репозиторий БГМУ

Занятие № 7.
Тема: Контрольная работа (коллоквиум) «Теоретические основы строения и реакционной способности основных классов органических соединений»

Цель: сформировать общие представления о теоретических основах строения и реакционной способности основных классов органических соединений.

Литература для подготовки

13. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 11–64, 85–232.

14. *Романовский, И. В*. Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 9–102.

Вопросы для контроля знаний

1. Строение, конфигурация и конформации органических молекул.
2. Проекции Ньюмена конформаций этана, бутана, этантиола, 2-аминоэтанола, их энергетическая характеристика.
3. Конформации циклогексана. Торсионное, угловое и ван-дер-ваальсово взаимодействия. Аксиальное и экваториальное расположение заместителей.
4. Конформации монохлорциклогексана, циклогексанола, гексахлорциклогексана, мезоинозита (циклогексангексаола-1,2,3,4,5,6). 1,3-Диаксиальное взаимодействие. Инверсия цикла.
5. Сопряжение, виды сопряжения (π,π и p,π).
6. Сопряженные системы с открытой цепью сопряжения. Строение и свойства на примере бутадиена-1,3.
7. Циклические сопряженные системы: карбоциклические и гетероциклические (бензол, пиррол, пиридин, имидазол, пиримидин, пурин).
8. Ароматичность. Критерии ароматичности. Правило Хюккеля.
9. Небензоидные ароматические системы (циклопентадиенил-анион, циклогептатриенил-катион, имидазол, пиридин, пиримидин, пурин), их ароматический характер.
10. Электронные эффекты: индуктивный и мезомерный, их роль в формировании реакционных центров в молекулах органических соединений.
11. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители, их влияние на распределение электронной плотности в бензольном ядре.
12. Гомолитический и гетеролитический механизм разрыва ковалентной связи. Свободные радикалы, карбокатионы и карбоанионы; их электронное и пространственное строение.
13. Условия генерации свободных радикалов. Цепные свободнорадикальные реакции, их стадии.
14. Реакция бромирования пропана, ее механизм; характер и соотношение образующихся продуктов реакции.
15. Реакции галогенирования циклопропана и циклогексана, их механизм. Причины различий в характере продуктов. «Банановая» связь.
16. Механизм органической реакции: субстрат, реагент, тип разрыва ковалентной связи, активированный комплекс, энергия активации, скорость, лимитирующая стадия реакции.
17. Гетеролитические (ионные) реакции. Электрофильные и нуклеофильные реагенты.
18. Реакции электрофильного присоединения к непредельным соединениям (A_E), их механизм на примере реакции бромирования этена.
19. Реакция гидрогалогенирования алкенов, ее механизм. Факторы, определяющие направление реакции и характер образующихся продуктов (статический и динамический факторы, правило Марковникова).

Репозиторий БГМУ

20. Особенности реакции гидратации непредельных соединений. Роль кислотного катализа.

21. Механизм реакций гидрирования и гидрогалогенирования пропеновой кислоты.

22. Особенности реакций электрофильного присоединения к диенам с сопряженными двойными связями на примере реакции гидрохлорирования бутадиена-1,3.

23. Общий механизм реакций электрофильного замещения в ароматических системах (π-комплекс, σ-комплекс, продукт реакции).

24. Реакция алкилирования толуола, ее механизм. Роль катализатора, ориентирующее влияние метильной группы.

25. Реакция нитрования бензойной кислоты, ее механизм (реагент, π-комплекс, σ-комплекс, продукт реакции, ориентирующее влияние карбоксильной группы).

26. Реакции алкилирования ароматических соединений алкенами, спиртами. Механизм реакций. Роль кислотного катализа.

27. Реакции сульфирования ароматических соединений, их механизм.

28. Особенности реакций электрофильного замещения в гетероциклических соединениях на примере реакции сульфирования пиррола.

29. Реакция нитрования пиридина как π-недостаточной ароматической системы (условия проведения, характер продукта).

30. Правило замещения в бензольном ядре. Ориентанты I и II рода, их влияние на распределение электронной плотности в бензольном ядре, характер образующихся продуктов электрофильного замещения.

31. Кислотность и основность органических соединений. Теории Бренстеда-Лоури и Льюиса.

32. Классификация органических кислот по характеру кислотного центра (OH-, SH-, NH-, CH-кислоты). Стабильность аниона кислоты — качественный показатель кислотных свойств.

33. Факторы, определяющие выраженность кислотных свойств органических соединений. Сравнительная выраженность кислотности соединений в группах:

а) этиламин, этанол, этантиол (этилмеркаптан);
б) этанол, фенол, уксусная кислота;
в) пропанол-1, пропантриол-1,2,3 (глицерол);
г) муравьиная кислота, уксусная кислота, монохлоруксусная кислота;
д) этановая кислота, этандиовая (щавелевая) кислота, этанол;
е) фенол, n-аминофенол, n-нитрофенол;
ж) о-оксибензойная кислота, фенол, n-оксибензойная кислота;
з) этанол, фенол, гидрохинон.

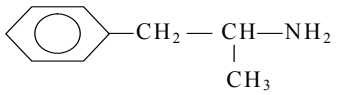
34. Спирты как амфотерные соединения. Роль водородных связей в формировании ассоциатов в растворах спиртов.

35. Кислотные свойства многоатомных спиртов (этиленгликоля, глицерола). Качественная реакция на многоатомные спирты.

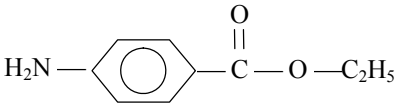
36. Основность органических соединений: π-основания и n-основания (аммониевые, тиониевые, оксониевые основания).

37. Факторы, влияющие на выраженность основных свойств в органических соединениях. Сравнить основность соединений в группах:

а) диметиловый эфир, диметиламин, диметилсульфид;
б) этиламин, анилин (аминобензол); аммиак;
в)



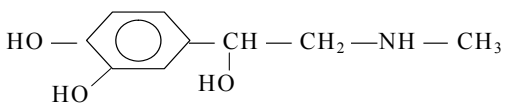
фенамин



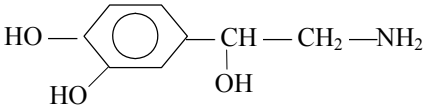
анестезин

Репозиторий БГМУ

г)



адреналин



норадреналин

Для более сильных оснований написать уравнения реакций с HCI.

38. Окисление органических соединений; связь способности к окислению с выраженностью кислотных свойств на примере этанола и этантиола. Антиоксиданты (2,3-димеркаптопропанол).

39. Отношение к окислению первичных, вторичных и третичных спиртов (пропанола-1, пропанола-2, 2-метилпропанола-2).

40. Реакции нуклеофильного замещения (S_N) у sp^3-гибридизированного атома углерода в ряду галогеналканов и спиртов, их механизм.

41. S_{N1} и S_{N2} механизмы нуклеофильного замещения в ряду галогеналканов и спиртов, влияние пространственных и электронных эффектов.

42. Конкурентные реакции нуклеофильного замещения и элиминирования в ряду галогеналканов (спиртов) на примере взаимодействия 1-хлорпропана с водным и спиртовым раствором КОН.

43. Реакции дегидратации спиртов, их механизм.

44. Напишите схемы реакций взаимодействия 2-йодопропана со следующими реагентами: NH_3, NH_2CH_3, C_2H_5ONa, C_2H_5SNa, NaCN. По каким механизмам протекают эти реакции? К каким классам соединений относятся продукты реакции?

45. Электронное строение карбонильной группы. Влияние заместителей на реакционную способность оксо-группы на примере альдегидов и кетонов.

46. Реакции окисления альдегидов: качественные реакции на альдегидную группу.

47. Общий механизм реакций нуклеофильного присоединения (A_N) к sp^2-гибридизованному атому углерода карбонильной группы.

48. Реакции восстановления альдегидов и кетонов in vitro и in vivo, механизм реакций.

49. Реакции гидратации карбонильных соединений. Гем-диолы, факторы, определяющие их стабильность на примере гидрата 2,2,2-трихлорэтаналя.

50. Реакция ацетализации, ее механизм на примере взаимодействия уксусного альдегида и этанола. Полуацетали и ацетали. Роль кислотного катализа.

51. Внутримолекулярная реакция ацетализации на примере 5-гидроксипентаналя. Факторы, определяющие возможность протекания данной реакции и стабильность образующегося продукта реакции.

52. Реакции альдегидов и кетонов с первичными аминами, их механизм. Основания Шиффа. Роль этих реакций в процессах жизнедеятельности.

53. СН-кислотность α-углеродного атома карбонильных соединений и ее роль в протекании реакции альдольной конденсации. Роль щелочного катализа.

54. Реакции диспропорционирования на примере формальдегида и бензальдегида. Какие структурные особенности предопределяют участие альдегидов в этой реакции?

55. Ацетон, иодоформные реакции на ацетон.

56. Электронное и пространственное строение карбоксильной группы, реакционные центры в молекулах карбоновых кислот.

57. Кислотные свойства карбоновых кислот, их выраженность в ряду одно- и двухосновных кислот. Реакции солеобразования.

58. Общий механизм реакций нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода карбоксильной группы на примере реакции этерификации (взаимодействия этановой кислоты с этанолом). Роль кислотного катализа.

Репозиторий БГМУ

59. Реакции ацилирования спиртов. Сравнительная ацилирующая способность карбоновых кислот, галоидацилов и ангидридов кислот (величина заряда, стабильность уходящего аниона).

60. Сложные эфиры, их свойства. Кислотный и щелочной гидролиз сложных эфиров.

Критерии оценки знаний студентов на коллоквиуме «Теоретические основы строения и реакционной способности основных классов органических соединений»

Лечебный, педиатрический и медико-профилактический факультеты

Задание коллоквиума рассчитано на 2 академических часа и содержит 9 вопросов. Каждый из вопросов оценивается от 1 до 9 баллов. Итоговая оценка определяется суммой баллов, набранных в ответе на вопросы.

Сумма баллов	**Оценка**
81–78	9 (девять)
77–69	8 (восемь)
68–62	7 (семь)
61–54	6 (шесть)
53–45	5 (пять)
44–35	4 (четыре)
34–22	3 (три)
21–9	2 (два)
8 и меньше	1 (один)

Стоматологический факультет

Задание коллоквиума рассчитано на 2 академических часа и содержит 7 вопросов. Каждый из вопросов оценивается от 1 до 9 баллов. Итоговая оценка определяется суммой баллов, набранных в ответе на вопросы.

Сумма баллов	**Оценка**
63–61	9 (девять)
60–53	8 (восемь)
52–46	7 (семь)
45–38	6 (шесть)
37–30	5 (пять)
29–25	4 (четыре)
24–17	3 (три)
16–9	2 (два)
8 и меньше	1 (один)

Если студент претендует на оценку 10 (десять), то он получает дополнительный вопрос, который требует более высокого уровня знаний, имеет связь с биологической ролью и значимостью обсуждаемого соединения или его превращениями in vivo.

Репозиторий БГМУ

Занятие № 8.
Тема: Липиды. Структура биологических мембран. Влияние ионизирующего излучения на процессы перекисного окисления липидов и структуру биологических мембран

Цель занятия: Сформировать знания о зависимости структуры, физико-химических свойств омыляемых липидов (триацилглицеролов, глицерофосфолипидов и др.) от характера ацильных остатков высших жирных кислот. Сформировать умения определять малоновый диальдегид в растительном масле.

Литература для подготовки

15. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 444–469.
16. *Романовский, И. В*. Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 96–102.

Исходный уровень

1. Конформации открытых углеродных цепей.
2. π-Диастереомерия (цис-транс- изомерия).
3. Реакции электрофильного присоединения (галогенирование) и окисления алкенов.
4. Свободно-радикальные реакции замещения у sp^3-гибридизованного атома углерода.
5. Механизмы кислотного и щелочного гидролиза сложных эфиров.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите структурные формулы триацилглицеролов, содержащих остатки:
а) линолевой, пальмитиновой и стеариновой кислот;
б) линоленовой и двух остатков олеиновой кислоты; назовите их по систематической номенклатуре; укажите агрегатное состояние перечисленных триацилглицеролов.
2. Напишите уравнения реакций щелочного гидролиза (омыления) триацилглицеролов, указанных в предыдущем вопросе.
3. Приведите структурную формулу фосфатидилэтаноламина и напишите уравнения реакций его кислотного и щелочного гидролиза.

Вопросы для обсуждения

1. Определение и классификация липидов, их биологическая роль.
2. Высшие жирные кислоты, строение, свойства, номенклатура.
3. Спирты, входящие в состав жиров и липидов.
4. Воски, их состав и значение.
5. Триацилглицеролы. Строение, номенклатура, свойства.
6. Фосфолипиды. Строение, номенклатура, физико-химические свойства.
7. Строение липидного бислоя и его роль в формировании биологических мембран.
8. Перекисное окисление липидов биологических мембран. Антиоксиданты.

Информационная часть занятия

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.

Репозиторий БГМУ

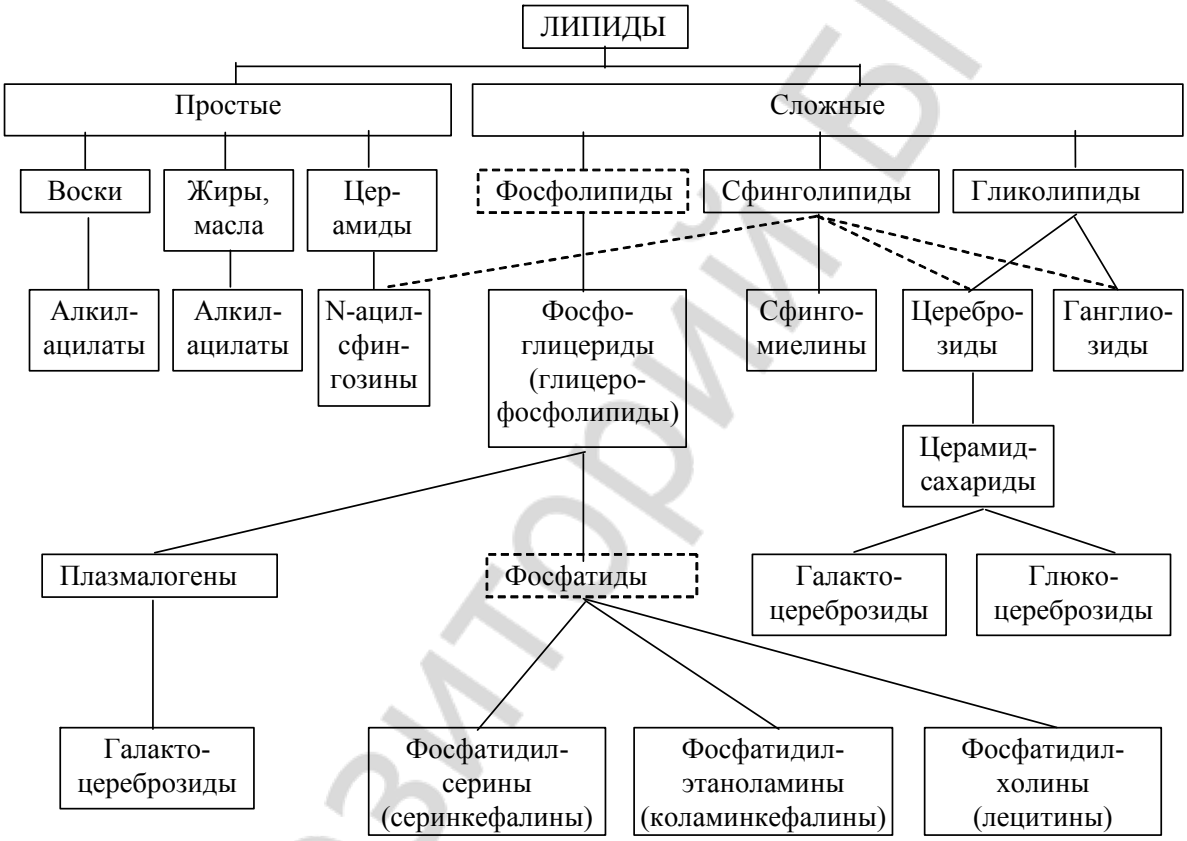
Биологические функции липидов:
1) структурная;
2) энергетическая;
3) защитная;
4) регуляторная.

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.

Классификация липидов



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

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

Химическая формула	Число атомов углерода	Тривиальное название	Систематическое название	Встречаемость	Содержание в жировой ткани, %
$C_{13}H_{27}COOH$	14	Миристиновая	Тетрадекановая	В масле мускатного ореха, кокосовом масле; в небольших количествах в животных жирах	3,0
$C_{15}H_{31}COOH$	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

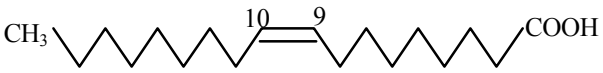
Физиологически важные ненасыщенные жирные кислоты

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	Пальмитоолеиновая	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-Линоленовая	6,9,12-октадекатриеновая	ω-6 октадекатриеновая	В масле некоторых растений; минорная ЖК у животных	—
$C_{17}H_{29}COOH$	18	α-Линоленовая	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

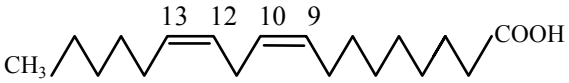
В номенклатуре высших жирных кислот используют их тривиальные названия, а также названия по международной номенклатуре с указанием числа углеродных атомов, конфигурации двойной связи, положения двойных связей, считая с карбоксильного конца молекулы и их количества.

Репозиторий БГМУ

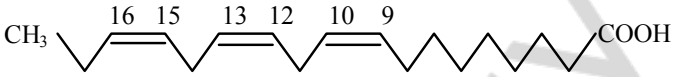
Олеиновая
цис-9-октадеценовая кислота



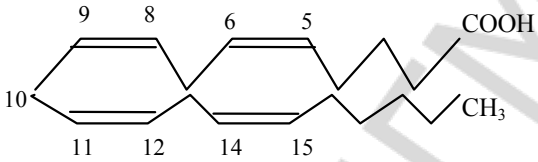
Линолевая
цис-9, цис-12-октадекадиеновая кислота



Линоленовая
цис-9,цис-12-цис-15-окта-дека-триеновая кислота



Арахидоновая
цис-5,цис-8,цис-11,цис-14-эйко-затетраеновая кислота



Наиболее удобна для названия ненасыщенных жирных кислот **ω-номенклатура**, в соответсвии с которой структура любой ненасыщенной кислоты может быть выражена тремя цифрами: числом углеродных атомов в цепи, количеством двойных связей и количеством углеродных атомов между двойной связью и метильной группой (ω-углеродом):

ω 1 2 3 4 5 6

18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

$CH_3CH_2\ CH_2\ CH_2\ CH_2 – CH{=}CH – CH_2 – CH{=}CH – CH_2\ CH_2\ CH_2\ CH_2\ CH_2\ CH_2\ CH_2 – C(=O)OH$

ω конец

Линолевая кислота или 18:2 ω 6 (октадекадиеновая кислота)

Биологически важные жирные кислоты, как правило, монокарбоновые кислоты с неразветвленной углеродной цепью и четным числом атомов углерода. Ненасыщенные жирные кислоты имеют более низкую температуру плавления, чем насыщенные кислоты с той же длиной цепи; температура плавления понижается с увеличением числа двойных связей. Длинные цепи предельных жирных кислот имеют зигзагообразную конформацию, в которой атомы углерода находятся в антибутановой конформации.

В ненасыщенных жирных кислотах зигзагообразная конформация длинных углеродных цепей будет «прерываться» участками с плоскостным расположением заместителей (sp^2-гибридизация атомов углерода). В природных высших ненасыщенных кислотах осуществляется термодинамически менее выгодная цис-конфигурация, однако это приводит к выигрышу в более компактной упаковке углеводородных радикалов в липидном бислое клеточных мембран. Двойные связи в полиненасыщенных природных жирных кислотах не сопряжены, так как они разделены двумя σ-связями.

Линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей, поэтому их еще называют незаменимыми (эссенциальными). В природе эти кислоты содержатся в основном в растительных маслах.

Многоатомные и высшие спирты, входящие в состав липидов содержат углеродную цепь из трех и более атомов углерода: глицерол, пропандиол, бутандиол, а также в качестве спирта могут выступать моносахариды (глюкоза, галактоза и др.). Наиболее широко представлен трехатомный спирт глицерол — пропантриол-1,2,3.

К высшим относятся спирты, содержащие в углеродной цепи 12 и более углеродных атомов, а также сфингозин и холестерол.

Репозиторий БГМУ

Высшие спирты, входящие в состав восков

Химическая формула	Число атомов углерода	Тривиальное название	Систематическое название
$C_{12}H_{25}OH$	12	лауриновый спирт	додеканол-1
$C_{14}H_{29}OH$	14	миристиновый спирт	тетрадеканол-1
$C_{16}H_{33}OH$	16	цетиловый спирт	гексадеканол-1
$C_{18}H_{37}OH$	18	стеариновый спирт	октадеканол-1
$C_{20}H_{41}OH$	20	арахиновый спирт	эйкозанол-1
$C_{26}H_{53}OH$	26	цериловый спирт	гексакозанол-1
$C_{30}H_{61}OH$	30	мирициловый спирт	триаконтанол-1

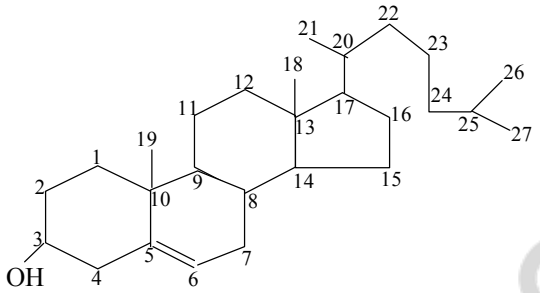
Сфингозин — ненасыщенный длинноцепочечный двухатомный аминос-

$$CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-CH_2OH$$

2-аминооктадецен-4-диол-1,3

пирт:

Сфингозин обнаружен в составе липидов нервной ткани.



Холестерол является одноатомным вторичным ненасыщенным спиртом стеранового ряда. Холестерол относится к 5α-стероидам. 3 β-OH-группа занимает энергетически более выгодное экваториальное положение. Холестерол в свободном или этерифицированном (в виде эфиров с высшими жирными кислотами) состоянии входит в состав хиломикронов, липопротеинов, биологических мембран.

ВОСКИ, ИХ СОСТАВ И ЗНАЧЕНИЕ

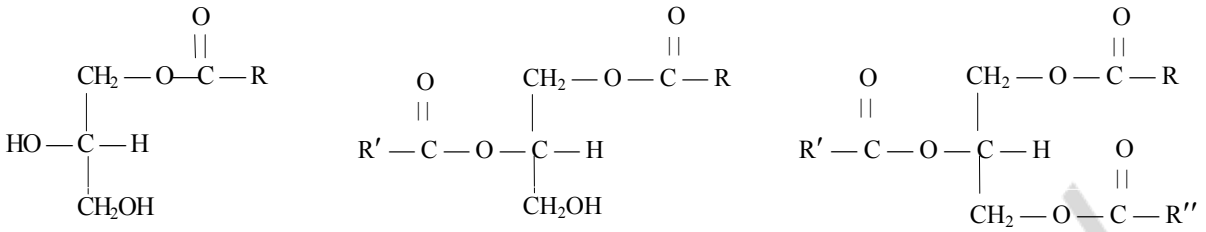
Воски — сложные эфиры, образованные высшими спиртами и высшими жирными кислотами. Они широко распространены в природе. Так, пчелиный воск содержит мирициловый эфир пальмитиновой кислоты $C_{15}H_{31}COOC_{30}H_{61}$. Воски совершенно нерастворимы в воде. Перья птиц и шерсть животных имеют восковое покрытие, 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 жирами.

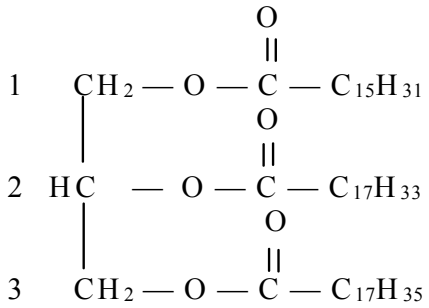
Репозиторий БГМУ



моноацилглицерол 1,2-диацилглицерол триацилглицерол

Триацилглицеролы, содержащие остатки одинаковых жирных кислот, называются простыми нейтральными 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) присутствуют смешанные жиры с преобладанием ацильных остатков ненасыщенных жирных кислот.

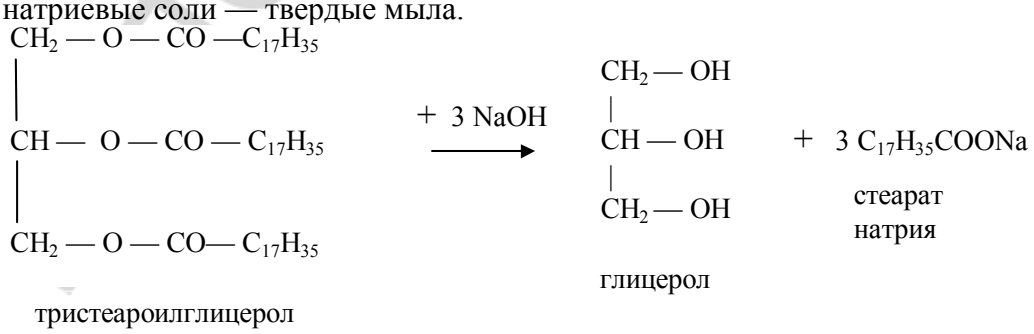
Названия смешанных триацилглицеролов по международной номенклатуре образуются путем добавления суффикса «-оил» к названию соответствующего ацильного остатка высшей жирной кислоты, цифрой указывается его место в углеродной цепи многоатомного спирта и добавляется окончание глицерол.



1-пальмитоил-2-олеоил-3-стеароилглицерол

Триацилглицеролы гидрофобны. Температура плавления жиров зависит от степени ненасыщенности жирных кислот. Растительные жиры (масла), содержащие моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, имеют более низкую температуру плавления. Степень ненасыщенности характеризуется йодным числом. Йодное число соответствуют количеству граммов йода, 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.



тристеароилглицерол глицерол стеарат натрия

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

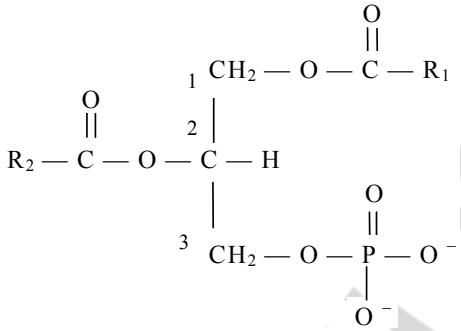
Жиры с остатками непредельных кислот присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды и др. реагенты. Реакция присоединения водорода (гидрогениза-

ция) 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 аминоспирты и др. соединения. К фосфолипидам относятся глицерофосфолипиды и сфингофосфатиды.

Глицерофосфолипиды (фосфоацилглицеролы) являются производными фосфатидной кислоты

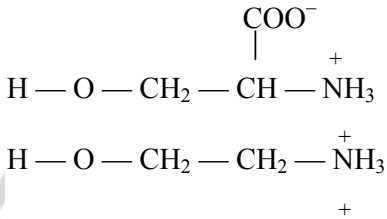


фосфатидная кислота

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

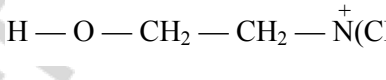
Фосфатидная кислота + Этаноламин → Фосфатидилэтаноламины

Этерифицирующий агент	Название фосфолипида
Серин	Фосфатидилсерины
Этаноламин	Фосфатидилэтаноламины
Холин	Фосфатидилхолины
Инозитол	Фосфатидилинозитолы

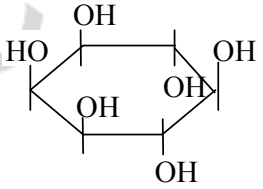


серин

этаноламин



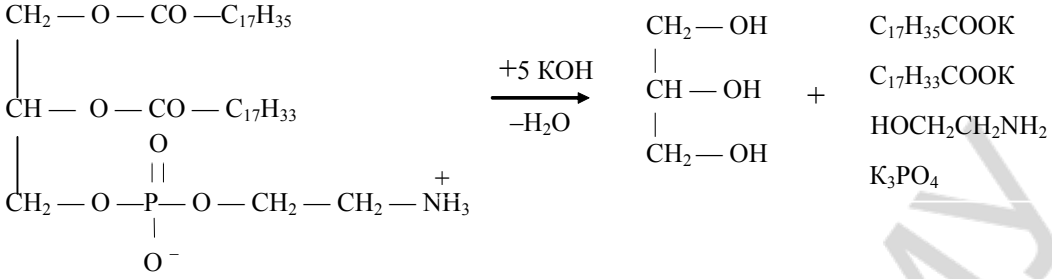
холин



инозитол
(фосфатидилинозитолы)

Как сложные эфиры, фосфолипиды способны подвергаться гидролизу:

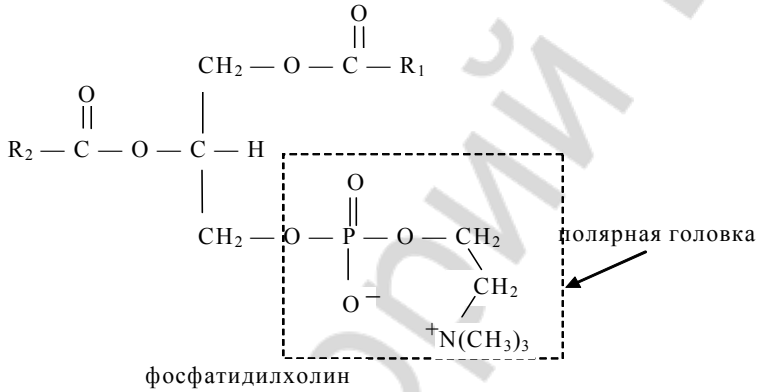
Репозиторий БГМУ



фосфатидилэтаноламин

СТРОЕНИЕ ЛИПИДНОГО БИСЛОЯ И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Все фосфолипиды амфифильны, так как имеют в своем составе гидрофобную и гидрофильную части. Гидрофобная часть представлена неполярными остатками насыщенных и ненасыщенных жирных кислот («хвосты»). Гидрофильная — остатками глицерина, фосфорной кислоты и аминоспирта (полярная «головка»).



фосфатидилхолин

Амфифильные молекулы фосфолипидов способны соответствующим образом располагаться на границе раздела двух фаз, что является предопределяющим для образования липидного бислоя мембран.

Структурную основу биомембран составляет липидный матрикс, организованный в форме непрерывного двойного слоя. В этом бислое амфифильные молекулы липидов направлены друг к другу гидрофобными хвостами. Он формируется самопроизвольно в водной среде вследствие дифильности молекул липидов. Кроме фосфолипидов (30–35 % от общей сухой массы мембраны), в состав биомембран входят белки (55–60 %) и углеводы (5–10 %). Также присутствуют в малых количествах нуклеиновые кислоты, полиамины, неорганические ионы, связанная вода. Соотношение этих компонентов варьирует в зависимости от типа мембран.

Поверхности одной и той же мембраны различаются по составу липидов, белков и углеводов (асимметрия). Например, в плазматической мембране эритроцитов в наружном монослое двойного липидного слоя преобладают фосфатидилхолины, а во внутреннем — фосфатидилэтаноламины и фосфатидилсерины. Углеводные части гликолипидов и гликопротеинов выходят на наружную поверхность, иногда образуя сплошное покрытие клетки — так называемый гликокаликс; на внутренней поверхности углеводы отсутствуют.

Репозиторий БГМУ

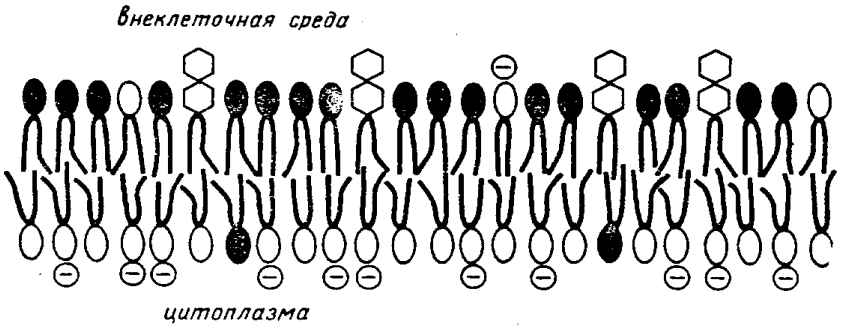


Иллюстрация асимметрии липидного бислоя, организованного фосфо- и гликолипидами. Гликолипиды изображены с гексагональными полярными группами, холестерин не показан

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН. АНТИОКСИДАНТЫ

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — один из наиболее важных окислительных процессов в организме. Это естественный метаболический процесс. Он необходим для осуществления процессов обновления липидов мембран, синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, являющихся биорегуляторами; активации макрофагов, разрушения чужеродных веществ, попавших в организм, уничтожения переродившихся клеток и т. д. При ряде патологических состояний (хроническом стрессе, действии жесткого ультрафиолетового света, ионизирующего излучения, лучевой болезни, канцерогенезе и др.) происходит активация ПОЛ.

Перекисное окисление представляет собой типичный свободнорадикальный процесс. Его моделью может служить процесс прогоркания масел – окисление под действием квантов света и кислорода воздуха триацилглицеролов, содержащих ацильные остатки непредельных высших жирных кислот. Продуктами перекисного окисления являются диеновые конъюгаты, гидроперекиси, альдегидоспирты, окси- и кетокислоты, двухосновные карбоновые кислоты с меньшим числом углеродным атомов, эпоксиды, полимерные соединения и т. д.

Радикалы, образующиеся в реакциях, инициируемых действием частиц высокой энергии (α-, β-, γ-частицы), квантами ультрафиолетового света, ионами металлов переменной валентности (Fe^{2+} и др.) могут приводить к развитию аутокаталитической цепной реакции следующего типа:

$$\overset{16}{CH_3}-\overset{15}{CH_2}-CH=CH-\overset{H}{\overset{\diagdown}{C}}-\overset{H}{\overset{\diagdown}{CH}}\overset{13}{=}CH-\overset{12}{CH_2}-CH=CH-\overset{10}{CH_2}-\overset{9}{CH}=CH-(CH_2)_7-COOH \quad + \quad R'\cdot \xrightarrow[-RH]{}$$

линоленовая кислота (ЛК)

$$CH_3-CH_2-CH=CH-\overset{H}{C}\cdot-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH \rightleftharpoons$$

ацильный радикал ЛК (π-р-π-сопр.)

$$\rightleftharpoons CH_3-CH_2-\overset{H}{\overset{\diagdown}{C}}\cdot-\overset{16}{CH}=\overset{15}{CH}-\overset{14}{CH}=\overset{13}{CH}-\overset{12}{CH_2}-\overset{10}{CH}=\overset{9}{CH}-(CH_2)_7-COOH \xrightarrow{+\,\cdot O-O\cdot}$$

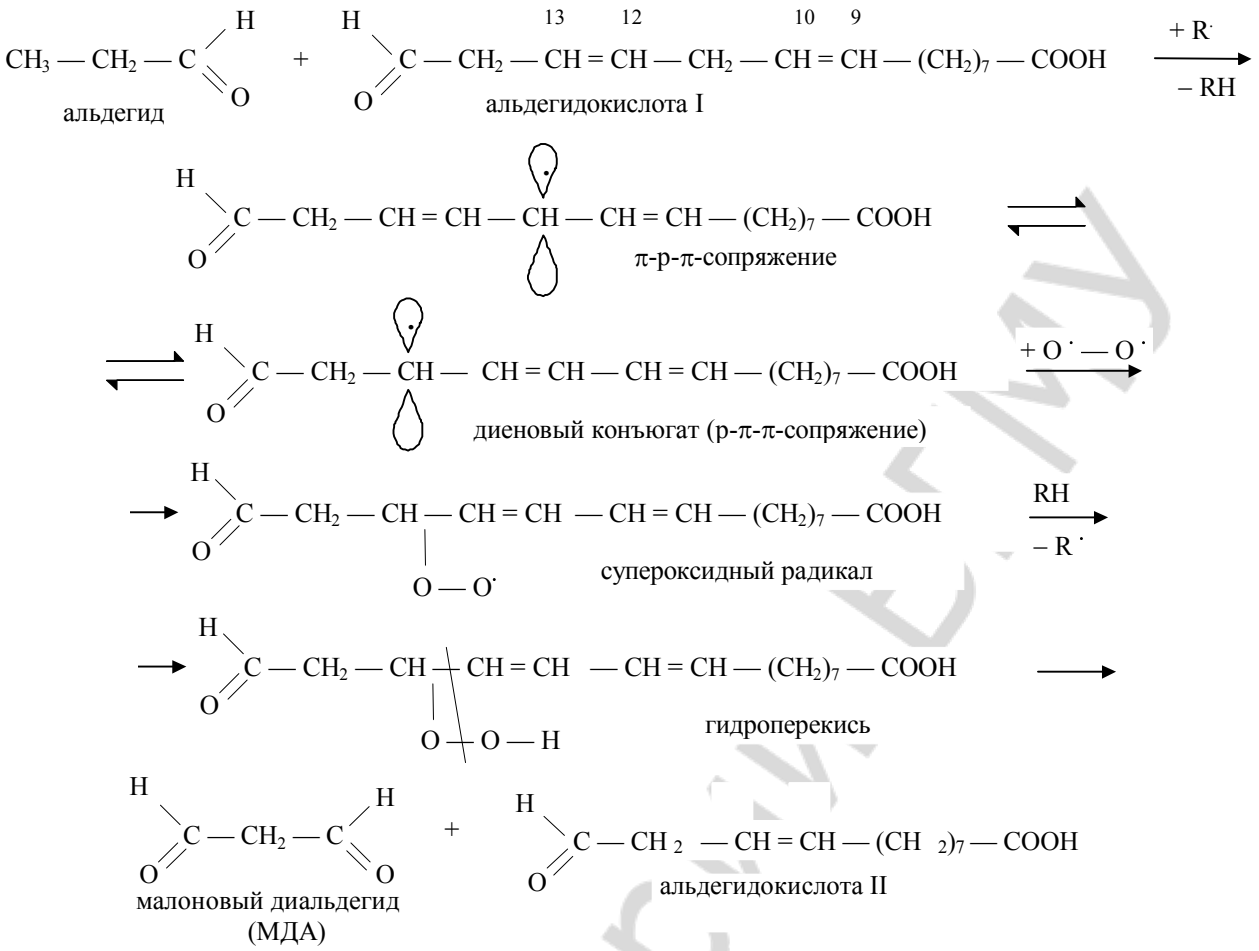
диеновый конъюгат ЛК (р-π-π- сопр.)

$$\longrightarrow CH_3-CH_2-\underset{\underset{O-O\cdot}{|}}{CH}-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH \xrightarrow[-OH\cdot]{HOH}$$

супероксидный радикал ЛК

$$\longrightarrow CH_3-CH_2-\underset{\underset{O-O-H}{|}}{CH}-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH \longrightarrow$$

гидроперекись ЛК



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.

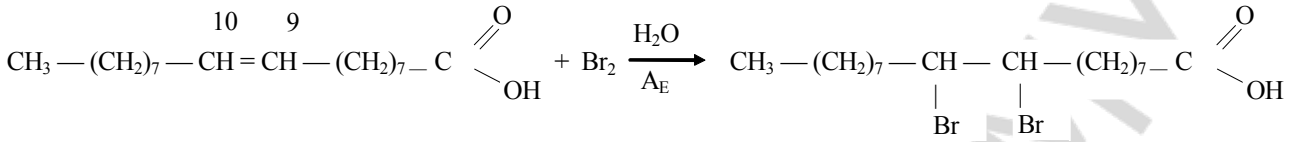
Антиоксиданты — вещества, замедляющие или предотвращающие свободнорадикальные окислительные процессы. К природным водорастворимым антиоксидантам относятся витамин С, тиолосодержащие соединения, растительные фенолы, мочевая кислота и ее соли; к жирорастворимым — витамин Е и β-каротин.

По механизму действия антиоксиданты делятся на два класса: 1) превентивные антиоксиданты, снижающие скорость инициации цепной реакции и 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 (СОД), которая в водной фазе улавливает супероксидные свободные радикалы (O_2^-), а также витамин Е, улавливающий свободные радикалы в липидной фазе.

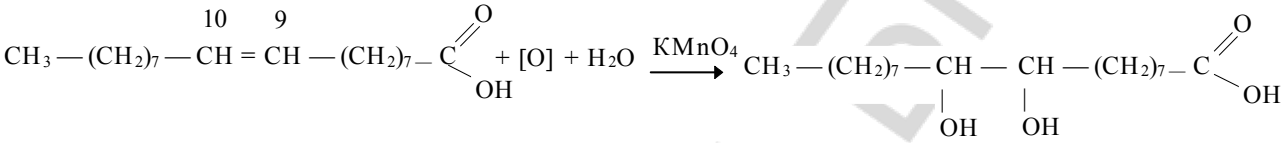
Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА НЕНАСЫЩЕННЫЕ КИСЛОТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ЖИРОВ

Реакция с бромной водой. В результате реакции происходит обесцвечивание раствора бромной воды.

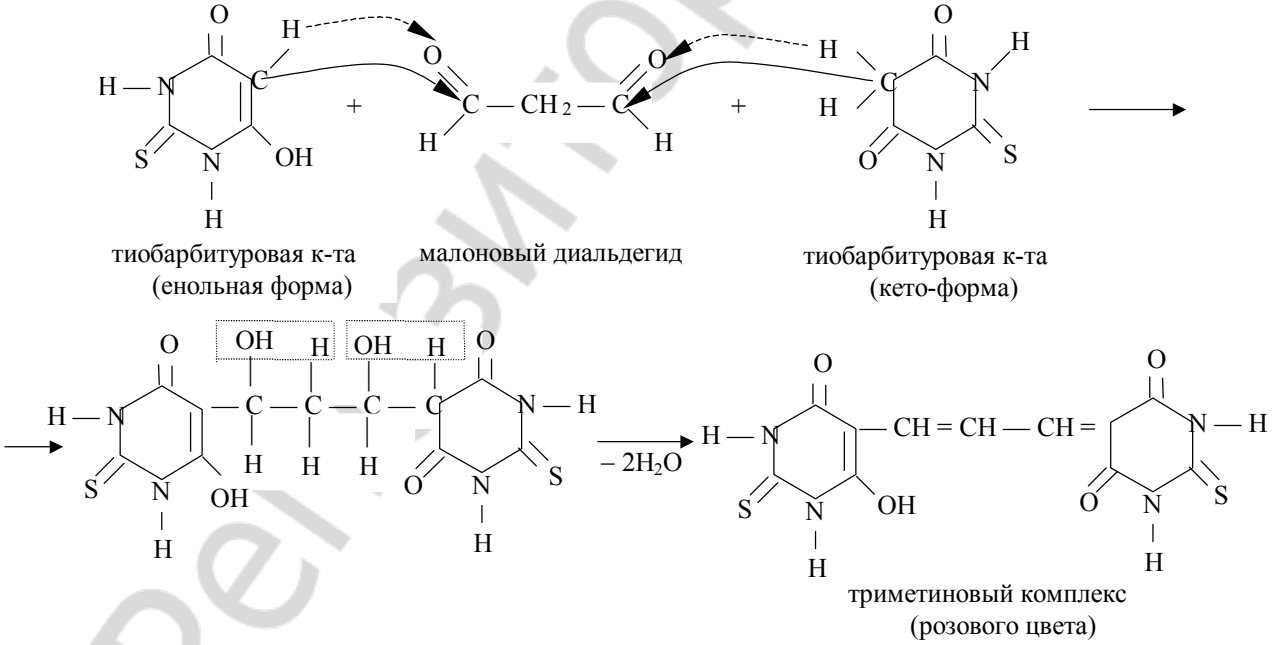


Окисление раствором перманганата калия. Реакция заключается в окислении по месту разрыва двойной связи. При этом наблюдается переход от розовой окраски к бурой, связанной с образованием осадка MnO_2.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В ПРОДУКТАХ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ

Моделью ПОЛ может служить процесс прогоркания масел. Одним из продуктов перекисного окисления является малоновый диальдегид, который может образовываться из гидроперекисей ω-3 непредельных высших жирных кислот. Для определения малонового диальдегида используют реакцию с тиобарбитуровой кислотой, которая протекает по механизму нуклеофильного присоединения.



ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Какие из приведенных высказываний верны для ненасыщенных ВЖК?

а) имеют неразветвленное строение; б) содержат одну или несколько π-связей;
в) в норме имеют цис-конфигурацию; г) содержат четное число атомов углерода.

2. Укажите правильное название жира, имеющего следующее строение:

$$\begin{array}{l} CH_2 — O — CO — C_{17}H_{31} \\ | \\ CH — O — CO — C_{15}H_{31} \\ | \\ CH_2 — O — CO — C_{17}H_{29} \end{array}$$

а) 1-стеароил-2-пальмитоил-3-линоленоилглицерол;
б) 1-линолеоил-2-пальмитоил-3-линоленоилглицерол;
в) 1-олеоил-2-стеароил-3-арахидоилглицерол;
г) 1-линолеоил-2-линоленоил-3-стеароилглицерол.

3. К сложным омыляемым липидам относятся:

а) холестерол; б) фосфолипиды; в) гликолипиды; г) воска.

4. По какому механизму происходит реакция гидролиза жира в кислой среде?

а) A_E б) A_N в) A_R г) S_N .

5. С какими из перечисленных соединений при определенных условиях может реагировать фосфатидилэтаноламин, содержащий ацильные остатки пальмитиновой и олеиновой кислот?

а) водой; б) водным раствором КОН;
в) раствором перманганата калия; г) бромной водой.

6. В результате процесса перекисного окисления липидов образуются:

а) только малоновый диальдегид; б) альдегидокислоты;
в) диеновые конъюгаты; г) гидроксикислоты.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

азвание опыта	Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
оединение а	К 1 кап. жира* добавляют несколько капель бромной воды* и энергично встряхивают. Фиксируют наблюдаемые изменения				
ление нельных ки- раствором O_4	К 1 кап. жира* приливают 10 кап. раствора $KMnO_4$ (14) и 2 кап. Na_2CO_3 (43) и энергично встряхивают. Фиксируют наблюдаемые изменения				
деление нового диегида в уктах перего окисн расти- ных масел	В пробирку № 1 помещают 10 кап. раствора свежего подсолнечного масла (1)*, в пробирку № 2–10 капель длительно хранившегося на свету (в условиях доступа кислорода) подсолнечного масла, в пробирку № 3–10 кап. раствора маргарина* (масла и маргарин растворялись в гептан-хлороформной смеси, в соотношении 1:1 по объему). Затем в каждую				

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

азвание опыта	Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
	пробирку добавляют по 10 кап. ТБК-реактива (0,8%-ный раствор тиобарбитуровой кислоты на ледяной уксусной кислоте)*. Пробирки с реакционной смесью встряхивают, закрывают фольгой, помещают в кипящую водяную баню. Через 10 мин пробирки вынимают и визуально оценивают интенсивность розовой окраски в них				

106

очение _____

_____

_____

_____

Подпись преподавателя

Репозиторий БГМУ

Занятие № 9.
Тема: Гетерофункциональные соединения алифатического ряда. Строение и реакционная способность окси-, оксо- и аминокислот

Цель занятия: Сформировать умение прогнозировать химические свойства биологически важных гетерофункциональных соединений с учетом строения, взаимного влияния различных функциональных групп и таутомерных взаимопревращений.

Литература для подготовки

17. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 223–271.

18. *Романовский, И. В*. Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 1 : Теоретические основы биоорганической химии. С. 5–12.

Исходный уровень

1. Электронные эффекты заместителей.
2. Кислотность и основность органических соединений. СН-Кислотность.
3. Электронное строение и реакционная способность гидроксильной, карбонильной и карбоксильной групп.
4. Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования у sp^3-гибридизованного атома углерода.
5. Реакции нуклеофильного присоединения и замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите схемы реакций окисления молочной и яблочной кислот in vivo, назовите продукты реакций.
2. Напишите уравнения реакций взаимодействия α-гидроксипропионовой кислоты:
а) с NaOH; б) C_2H_5OH; в) с CH_3COCl.
3. Напишите уравнения реакций разложения молочной и лимонной кислот при нагревании в присутствии H_2SO_4.
4. Напишите таутомерные формулы щавелевоуксусной кислоты. С помощью каких химических реакций можно доказать наличие в растворе двух таутомерных форм?

Вопросы для обсуждения

1. Гетерофункциональные соединения, их особенности и роль в процессах жизнедеятельности.
2. Гидроксикислоты. Строение, химические свойства на примере молочной кислоты.
3. Различия в химических свойствах α-, β- и γ-гидрокси- и аминокислот.
4. Лимонная кислота, строение, свойства. Соли лимонной кислоты. «Цитратная кровь».
5. Оксокислоты (пировиноградная, ацетоуксусная, щавелевоуксусная, α-кетоглутаровая). Кислотные свойства и реакционная способность. «Кетоновые» тела.
6. Таутомерия. Таутомерные формы ацетоуксусного эфира.
7. Характерные реакции на енольный фрагмент.

Репозиторий БГМУ

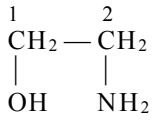
Информационная часть занятия

ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ ОСОБЕННОСТИ И РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

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 аминоспирты, оксикислоты, аминокислоты, оксокислоты, витамины, гормоны, коферменты и др.

Аминоспирты содержат OH и NH_2 группы, например:

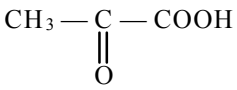


2-аминоэтанол (коламин), входит в состав фосфолипидов.

Гидроксикислоты (оксикислоты) содержат OH и COOH группы, например:

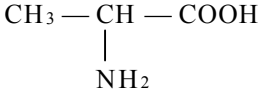
2-гидроксипропановая (молочная) кислота. Образуется в процессе анаэробного гликолиза.

Оксокислоты (кетокислоты) содержат C=O и COOH группы, например:



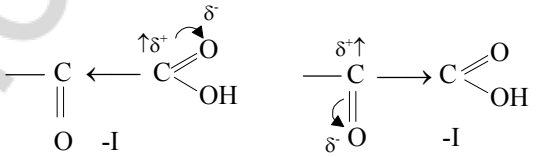
2-оксопропановая (пировиноградная) кислота. Пировиноградная кислота образуется при окислении молочной кислоты, является промежуточным продуктом обмена углеводов.

Аминокислоты содержат NH_2 и COOH группы, например:

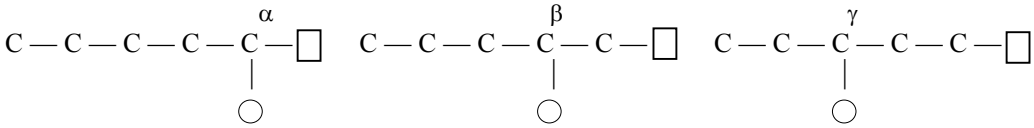


2-аминопропановая кислота (аланин). Аланин входит в состав пептидов и белков.

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 оксокислотах 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):



Репозиторий БГМУ

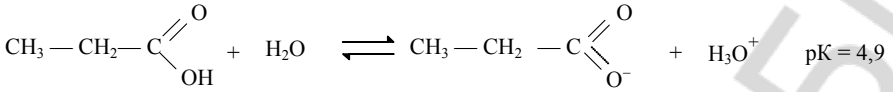
Каждая из функциональных групп сохраняет собственную реакционную способность, которая усиливается под влиянием другой. Кроме того, у гетерофункциональных соединений могут появляться специфические химические свойства.

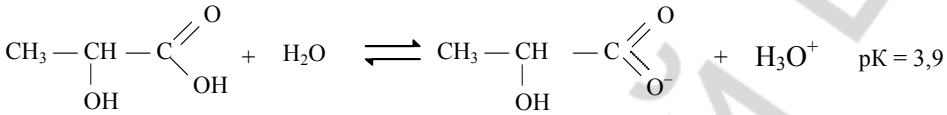
ГИДРОКСИКИСЛОТЫ. СТРОЕНИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

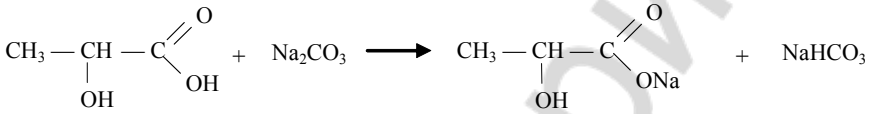
1. Свойства по карбоксильной группе.

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



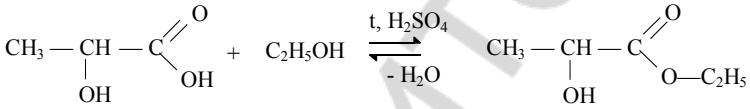


Образование солей. Гидроксикислоты, подобно обычным кислотам, образуют соли со щелочами и солями более слабых кислот. Соли молочной кислоты называются лактаты.



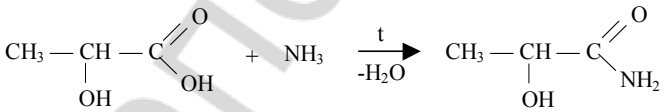
лактат натрия

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



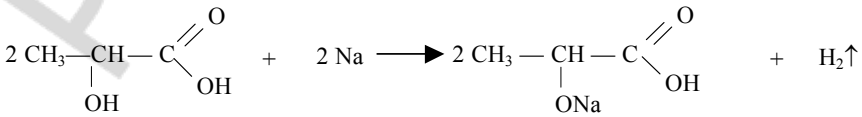
этиловый эфир молочной кислоты

хлорангидрид молочной кислоты



амид молочной кислоты

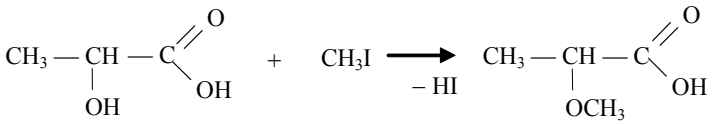
2. Свойства по гидроксильной группе. Образование солей



алкоголят молочной кислоты

Образование простых эфиров

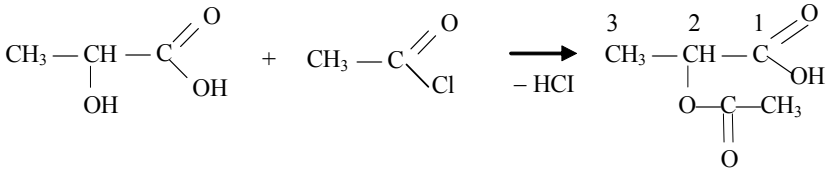
Репозиторий БГМУ



2-метоксипропановая кислота

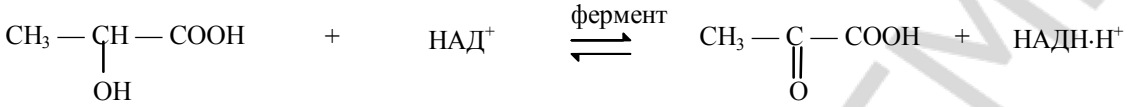
Репозиторий БГМУ

Образование сложных эфиров



2-ацетоксипропановая кислота

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



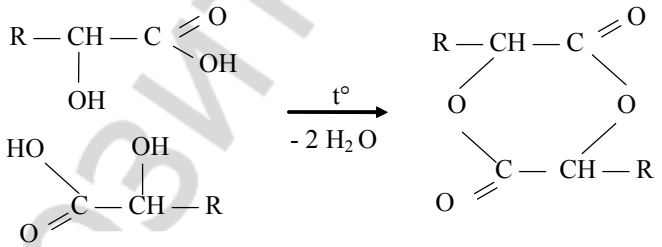
молочная кислота пировиноградная кислота

яблочная кислота щавелевоуксусная кислота

РАЗЛИЧИЕ В ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ α-, β-, γ-ГИДРОКСИ- И АМИНОКИСЛОТ

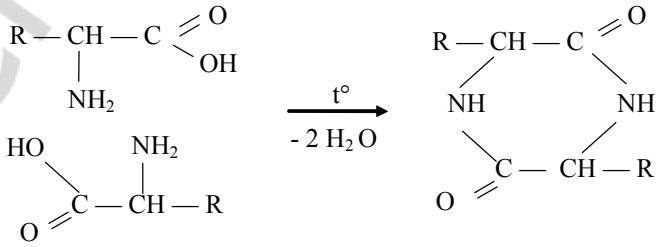
α-, γ-Гидрокси- и аминокислоты при нагревании вступают в реакции нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода в карбоксильной группе. В зависимости от взаимного расположения функциональных групп эти реакции могут протекать как внутримолекулярно, так и межмолекулярно. В результате реакций образуются циклические сложные эфиры или амиды. Так как определяющим фактором в этих реакциях становится термодинамическая устойчивость образующегося цикла, то конечный продукт, как правило, содержит шести- или пятичленный цикл (устойчивые конформеры).

При нагревании α-оксикислот образуется циклический сложный эфир — лактид, содержащий две сложноэфирные связи:



α-оксикислота лактид

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

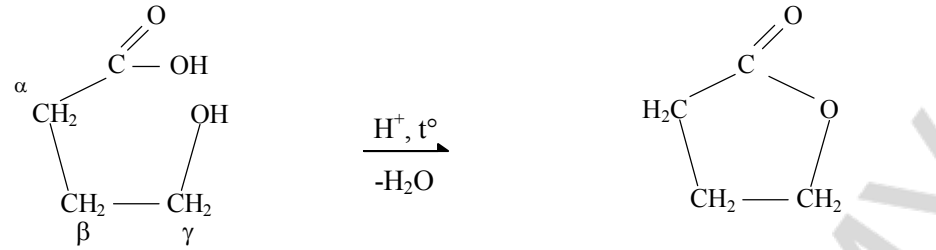


α-аминокислота дикетопиперазин

γ-Гидрокси и γ-аминокислоты, как кислоты с более удаленным расположением функциональных групп, при нагревании претерпевают дегидратацию за счет идущей внутримолекулярно реакции S_N между карбоксильной группой и нуклеофилом (OH– или NH_2-группой).

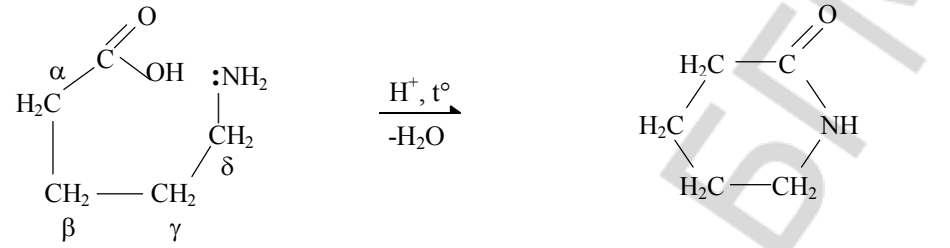
Репозиторий БГМУ

Из гидроксикислот при этом получаются сложные внутренние циклические эфиры — лактоны, из аминокислот — внутренние циклические амиды — лактамы.



γ-оксимасляная кислота

γ-лактон (циклический сложный эфир)

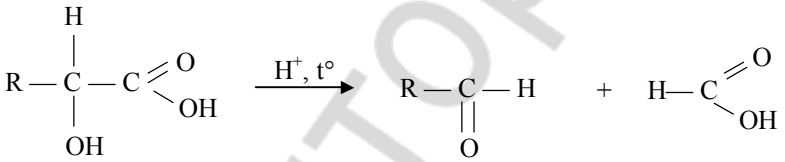


δ-аминовалериановая кислота

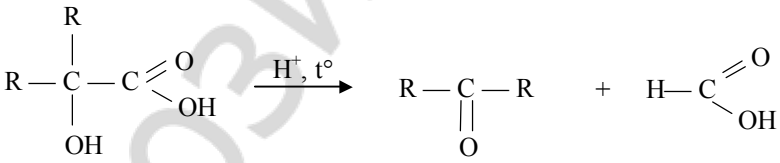
δ-лактам (циклический сложный амид)

Продукты реакций межмолекулярного и внутримолекулярного взаимодействий, сохраняя свойства сложных эфиров или амидов, способны гидролизоваться с образованием исходных соединений.

Особое свойство α-гидроксикислот заключается в их легкой способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.

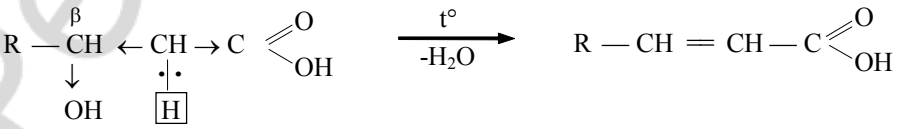


альдегид муравьиная кислота

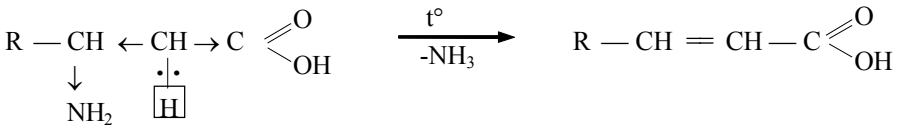


кетон муравьиная кислота

У β-гидрокси и β-аминокислот между двумя функциональными группами появляется СН-кислотный центр, что предопределяет протекание реакций внутримолекулярного элиминирования воды или, соответственно, аммиака.



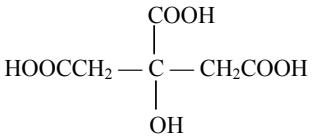
β-гидроксикислота



β-аминокислота α, β-ненасыщенная кислота

Репозиторий БГМУ

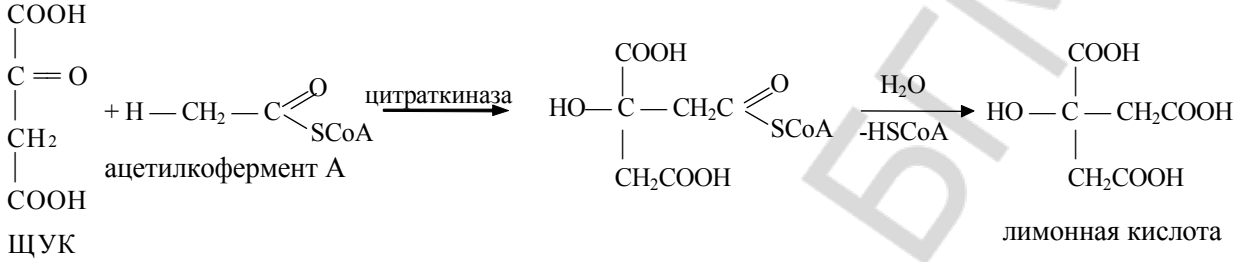
ЛИМОННАЯ КИСЛОТА, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА. СОЛИ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ



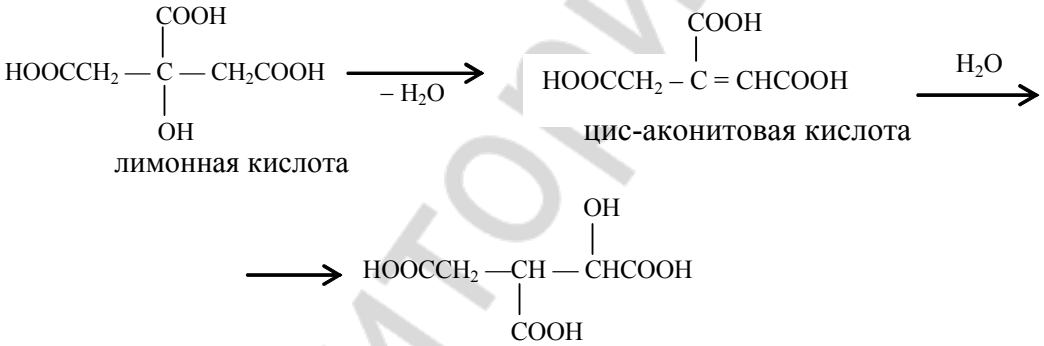
Лимонная кислота

Лимонная (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая) кислота в больших количествах содержится в плодах цитрусовых растений, а также винограде, крыжовнике. Соли лимонной кислоты называют цитратами и используют для консервирования и хранения донорской крови («цитратная кровь»).

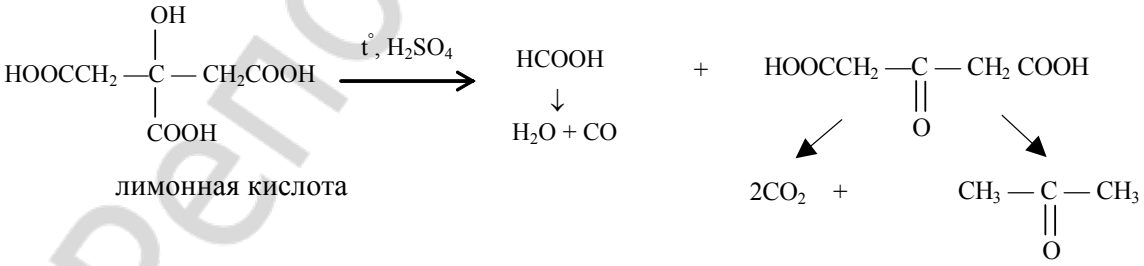
Биосинтез лимонной кислоты происходит при взаимодействии щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А (первая стадия цикла трикарбоновых кислот). Реакция протекает по механизму A_N и является реакцией альдольной конденсации.



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



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



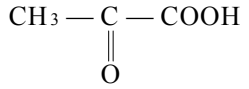
ОКСОКИСЛОТЫ. КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

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

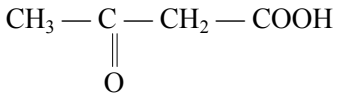
Репозиторий БГМУ

Простейшим представителем альдегидокислот является глиоксиловая кислота HOOC—CHO. Она содержится в недозрелых фруктах, но по мере созревания ее количество уменьшается. Глиоксиловая кислота обычно существует в виде гидрата $HOOC—CH(OH)_2$.

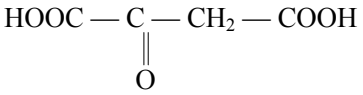
Важную роль в биохимических процессах играют следующие кетонокислоты:



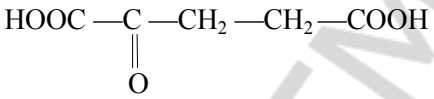
пировиноградная кислота (ПВК)



ацетоуксусная кислота



щавелевоуксусная кислота (ЩУК)



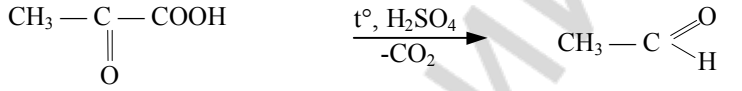
α-кетоглутаровая кислота

При переаминировании α-кетонокислот образуются соответствующие α-аминокислоты.

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

Пировиноградная кислота является одним из промежуточных продуктов молочнокислого и спиртового брожения углеводов, ее соли называют пируватами.

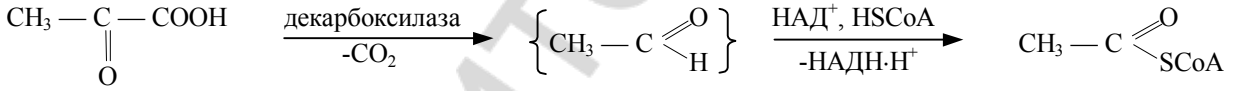
ПВК легко декарбоксилируется при нагревании с разбавленной H_2SO_4.



пировиноградная кислота

ацетальдегид

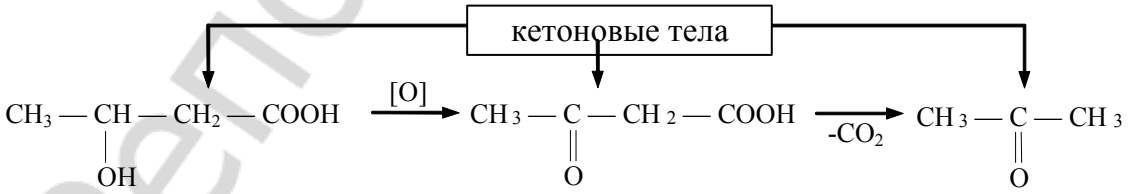
In vivo эта реакция протекает в присутствии фермента декарбоксилазы и соответствующего кофермента. Образующийся «активный ацетальдегид» далее окисляется в в ацетилкофермент А.



ацетилкофермент А

«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.



β-гидроксимасляная кислота

ацетоуксусная кислота

ацетон

ТАУТОМЕРИЯ. ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ АЦЕТОУКСУСНОГО ЭФИРА

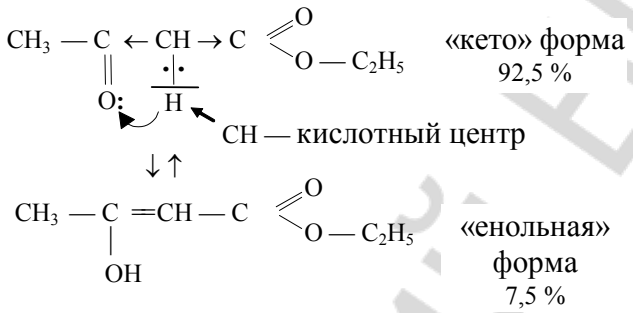
Таутомерия — вид динамической изомерии, при которой изомеры могут переходить друг в друга, находясь одновременно в растворе в состоянии подвижного термодинамического равновесия. Такие соединения могут прореагировать полностью как в одной, так и в другой форме. Таутомерия расширяет реакционную способность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

Репозиторий БГМУ

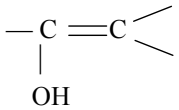
таутомерных формах в растворе существуют моносахариды, пептиды, пуриновые и пиримидиновые основания, другие соединения.

Большое теоретическое значение в связи с вопросами таутомерии и двойственной реакционной способности имеет ацетоуксусный эфир (этиловый эфир ацетоуксусной кислоты). В соответствии со строением 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.

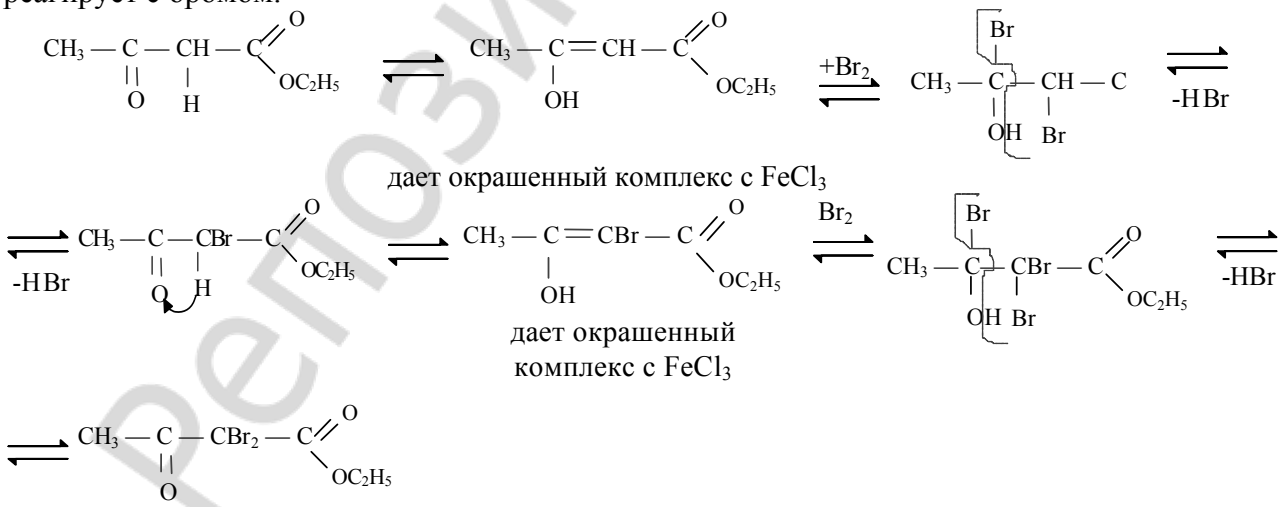
Специальные исследования показали, что ацетоуксусный эфир находится в растворе в виде двух форм: «кето» и «енольной», находящихся в термодинамическом равновесии. Атом водорода метиленовой группы, находящейся между двумя карбонильными группами, обладает подвижностью, поэтому протон С–Н кислотного центра может присоединиться к основному центру кислорода карбонильной группы.



ХАРАКТЕРНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ



Ацетоуксусный эфир как енол дает с хлоридом железа (III) характерное фиолетовое окрашивание. Если к этому окрашенному раствору прибавить по каплям бром, 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.



Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Качественная реакция на молочную кислоту. Молочная кислота в присутствии фенолята железа, окрашенного в фиолетовый цвет, образует лактат железа желто-зеленого цвета:

Репозиторий ВГМУ

$$3\,C_6H_5OH + FeCl_3 \longrightarrow (C_6H_5O)_3Fe + 3\,HCl$$

фенол — фенолят железа

$$(C_6H_5O)_3Fe + 3\,CH_3-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-COOH \longrightarrow (CH_3-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-COO)_3\,Fe + 3C_6H_5OH$$

фенолят железа (фиолетовый) — молочная кислота — лактат железа (желто-зеленый) — фенол

Доказательство наличия двух карбоксильных групп в винной кислоте. Винная кислота, как двухосновная, образует два ряда солей — кислые и средние, которые отличаются растворимостью в воде.

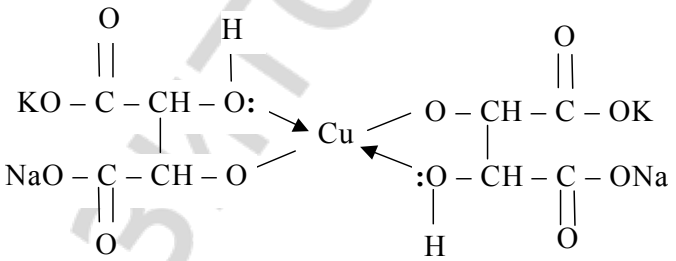
$$\begin{matrix} CHOH-COOH \\ | \\ CHOH-COOH \end{matrix} \xrightarrow[\text{(недостаток)}]{+\,KOH,\ -H_2O} \begin{matrix} CHOH-COOK \\ | \\ CHOH-COOH \end{matrix} \xrightarrow[\text{(избыток)}]{+\,KOH,\ -H_2O} \begin{matrix} CHOH-COOK \\ | \\ CHOH-COOK \end{matrix}$$

Кислая соль, плохо растворима — Средняя соль, хорошо растворима

Доказательство наличия гидроксильных групп в винной кислоте. Для доказательства наличия в молекуле винной кислоты двух гидроксильных групп используют качественную реакцию на многоатомные спирты. Винная кислота взаимодействует с $Cu(OH)_2$ с образованием медного алкоголята (хелата) интенсивного синего цвета.

$$\begin{matrix} KOOC-CHOH \\ | \\ NaOOC-CHOH \end{matrix} + Cu(OH)_2 + \begin{matrix} HOHC-COOK \\ | \\ HOHC-COONa \end{matrix} \xrightarrow{-\,2\,H_2O}$$

сегнетова соль



реактив Фелинга

Медный алкоголят сегнетовой соли называется реактивом Фелинга и используется для качественного и количественного определения углеводов.

Обнаружение двух таутомерных форм ацетоуксусного эфира (см. 114 с.).

Репозиторий БГМУ

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. С какими веществами реагирует молочная кислота?

$$CH_3 - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - COOH$$

а) ацетилхлоридом;

в) этанолом;

б) аммиаком;

г) гидроксидом калия.

2. Какая из приведенных ниже гидроксикислот при окислении in vivo с участием кофермента НАД+ превращается в щавелевоуксусную кислоту?

а) молочная;

б) яблочная;

в) лимонная;

г) пировиноградная.

3. Для каких гетерофункциональных соединений характерна реакция межмолекулярного взаимодействия?

а) β-гидроксикислот;

б) α-гидроксикислот;

в) β-аминокислот;

г) α-аминокислот.

4. Какие соединения относятся к «кетоновым» телам?

а) α-гидроксимасляная кислота;

б) β-гидроксимасляная кислота;

в) ацетоуксусная кислота;

г) ацетон.

5. Какие оксокислоты участвуют в цикле трикарбоновых кислот?

а) пировиноградная;

б) ацетоуксусная;

в) щавелевоуксусная;

г) α-кетоглутаровая.

6. С какими реагентами взаимодействует енольная форма ацетоуксусного эфира?

а) бромная вода;

б) $FeCl_3$;

Репозиторий БГМУ

в) NaOH;

г) HCN.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

звание опыта	Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Вывод
ственная ция на мо-ую кисло-	Налейте в пробирку 5 кап. раствора фенола (27) и добавьте 1 каплю раствора $FeCl_3$ (8). Появляется фиолетовое окрашивание, переходящее от нескольких капель молочной кислоты (49) в зелено-желтое				
зательство ния двух ксильных в винной те.	К 8–10 кап. винной кислоты (50) прибавьте 2–3 кап. раствора КОН (51), интенсивно перемешайте, потирая стеклянной палочкой о стенки пробирки. Появляется кристаллический осадок. Дальнейшее прибавление КОН вызывает растворение осадка, вследствие образования хорошо растворимой средней соли				

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

зание опыта	**Краткий ход выполнения опыта**	**Уравнение реакции с указанием механизма**	**Условия проведения**	**Наблюдаемые изменения**	**Вывод**
зательство ния гидро- ьных в винной оте	В пробирку внесите 10 кап. 5%-ного раствора $CuSO_4$ (26) и 10 кап. 15%-ного р-ра NaOH (21), образуется голубой осадок $Cu(OH)_2$. При добавлении к смеси 10 кап. 20%-ного р-ра сегнетовой соли* образуется раствор интенсивно синего цвета				
ружение таутомер- форм аце- усного а.	К 1 кап. ацетоуксусного эфира* добавьте 1 кап. раствора $FeCl_3$ (8), затем 2–3 кап. водного раствора брома*. Зафиксируйте изменение окраски сразу после смешения реагентов и через несколько минут				

ие

Подпись преподавателя

Занятие № 10.
Тема: Стереоизомерия, ее значение для проявления биологической активности

Цель занятия: Сформировать представление об органических молекулах как соединениях, имеющих не только определенный порядок соединения атомов (химическое строение), но и пространственную организацию (конфигурацию). Обсудить значение стереоизомерии для понимания специфичности взаимодействия на молекулярном уровне.

Литература для подготовки

19. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 47–85.

20. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 19–31.

Репозиторий БГМУ

3. *Конспект* лекций.

Исходный уровень

1. Конфигурация sp^3- и sp^2-гибридизованного атома углерода.
2. Конформации органических молекул.
3. Плоскополяризованный свет.

Вопросы для обсуждения

1. Понятие об изомерии. Изомеры структурные и пространственные.
2. Конфигурация стереоизомеров, стереохимические (перспективные) формулы.
3. Понятие о симметрии молекул. Хиральные и ахиральные молекулы. Асимметрический атом углерода — частный случай хиральности молекул.
4. Оптическая активность — свойство, присущее хиральным молекулам.
5. Способы изображения конфигурационных стереоизомеров на плоскости. Проекционные формулы Э. Фишера (на примере молочной кислоты). Энантиомеры.
6. Относительная D-, L-номенклатура стереоизомеров. Глицериновый альдегид как конфигурационный стандарт.
7. Рацемические смеси. Методы разделения рацемических смесей.
8. Стереоизомеры яблочной кислоты.
9. Стереоизомеры винной кислоты. σ-Диастереомерия.
10. Понятие об абсолютной конфигурации; R,S-система обозначения конфигурации.
11. Связь стереохимического строения с биологической активностью.

Информационная часть занятия

ПОНЯТИЕ ОБ ИЗОМЕРИИ. ИЗОМЕРЫ СТРУКТУРНЫЕ И ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ

Наука, изучающая пространственное строение органических соединений и его влияние на физические и химические свойства веществ, характер и механизм протекания химических процессов, называется стереохимией.

Стереохимия широко использует такое понятие как пространственная структура молекулы. Следует различать термины «химическое строение» и «пространственная структура». Они не тождественны. Согласно А. М. Бутлерову под химическим строением понимается природа и последовательность соединения атомов в молекуле с учетом характера химической связи между ними. Структура — это более широкий термин и применяется для описания не только химического строения, но и взаимного пространственного расположения атомов в молекуле, ее конфигурации и конформаций.

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

Изомерия подразделяется:

1) на структурную (изомерия строения);

2) пространственную (стереоизомерия) — связывание атомов и (или) расположение их в пространстве.

К изомерам строения относятся соединения отличающиеся:

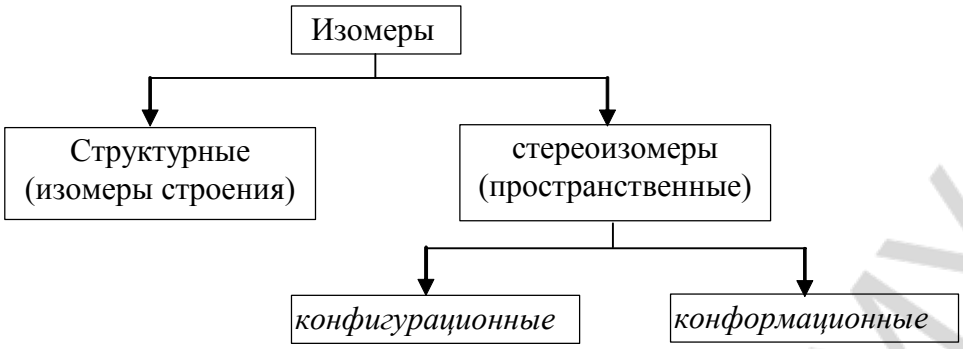
а) строением углеродного скелета (например, бутан и изобутан);

б) положением кратной связи или функциональной группы (например, бутен-1 и бутен-2; пропанол-1 и пропанол-2);

в) характером функциональных групп (например, пропаналь и пропанон-2).

В трехмерном пространстве возникает явление, которое называется стереоизомерия. **Стереоизомеры** — это изомеры, отличающихся расположением атомов в пространстве.

Репозиторий БГМУ

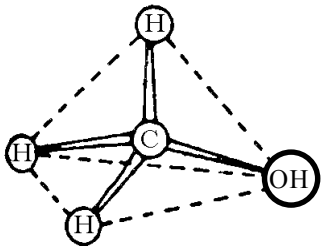


КОНФИГУРАЦИЯ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ, СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ

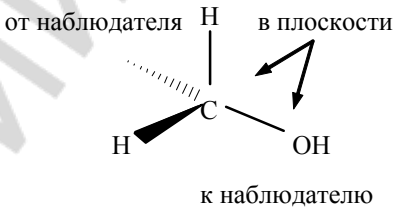
Конфигурация — это определенное пространственное расположение атомов в молекуле без учета различий, возникающих за счет вращения вокруг одинарных связей (одной или нескольких).

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. Тетраэдрическая конфигурация на плоскости изображается с помощью стереохимических формул.

CH_3OH метанол



тетраэдрическая конфигурация атома углерода



стереохимическая формула

ПОНЯТИЕ О СИММЕТРИИ МОЛЕКУЛ. ХИРАЛЬНЫЕ И АХИРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ АТОМ УГЛЕРОДА — ЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ ХИРАЛЬНОСТИ МОЛЕКУЛ

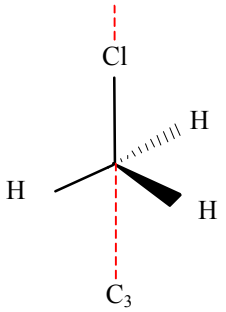
Молекула симметрична, если при перестановке в ней местами атомов или атомных групп не происходит никаких изменений ее структуры. Такая перестановка возможна с помощью операций симметрии, которые, в свою очередь, могут быть проведены с элементами симметрии.

Элементы симметрии 1 рода: оси симметрии.

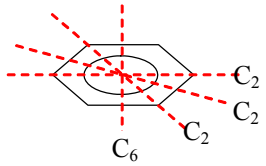
Элементы симметрии 2 рода: плоскости симметрии, центры симметрии (символ «i»).

Если вращение молекулы вокруг какой-либо проходящей через нее оси на угол 360°/n приводит к структуре, не отличающейся от исходной, то такую ось называют осью симметрии n-го порядка C_n. Так молекула хлорметана имеет ось симметрии третьего порядка C_3 в направлении связи C–Cl. В бензоле наряду с шестью осями C_2, лежащими в плоскости молекулы и проходящими через центр симметрии, имеется еще ось C_6, также проходящая через центр симметрии, но перпендикулярная к плоскости кольца:

Репозиторий БГМУ



хлорметан

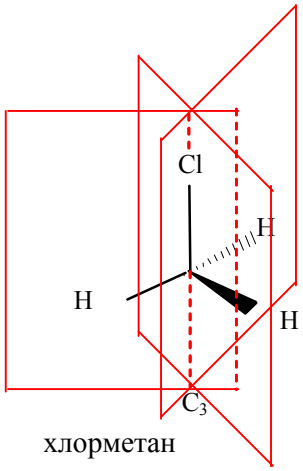


бензол

Чем выше порядок оси симметрии (n), тем симметричнее молекула.

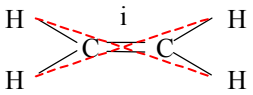
Плоскость, проходящая через молекулу и делящая ее на две зеркально-равные части, называется **плоскостью симметрии**. Например, хлорметан имеет три плоскости симметрии.

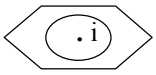
Все плоские молекулы имеют, по крайней мере, одну плоскость симметрии — плоскость молекулы. Линейные же молекулы содержат бесконечное множество плоскостей симметрии.



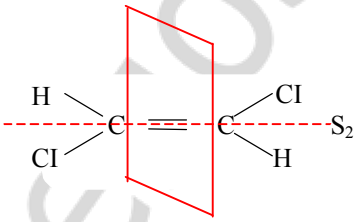
хлорметан

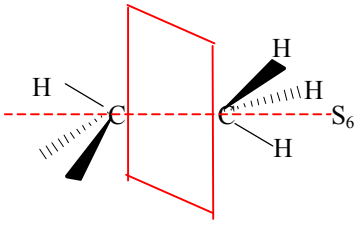
Центр симметрии — это точка в молекуле, относительно которой на прямой, проходящей через нее, тождественные заместители находятся на одинаковом расстоянии (i). В молекуле не может быть более одного центра симметрии. Так, центры симметрии имеют молекулы этилена и бензола.





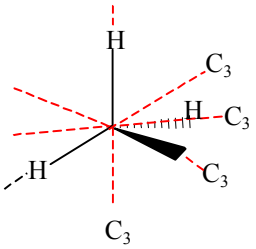
Ось зеркального отражения. Если комбинация вращения вокруг какой-либо проходящей через молекулу оси на угол 360°/n и последующего зеркального отражения каждого из атомов в плоскости, перпендикулярной к этой оси, приводит к эквивалентной ориентации, то такая ось носит название оси зеркального отражения n-го порядка. Так, в транс-1,2-дихлорэтене имеется ось зеркального вращения второго порядка S_2, а заторможенная конформация этана содержит ось зеркального отражения шестого порядка S_6:

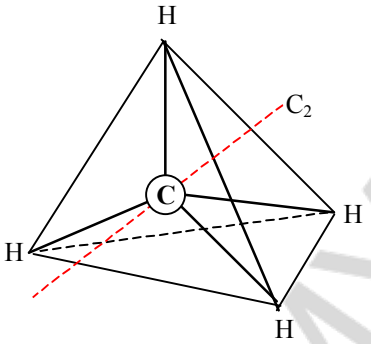




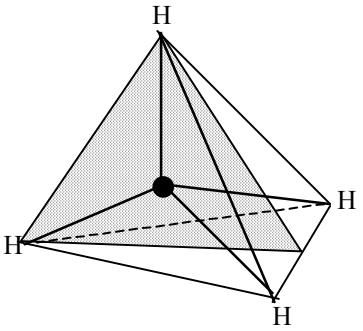
Молекулы, которые содержат элементы симметрии II рода, обладают симметрией отражения и называются ахиральными или недиссимметричными.

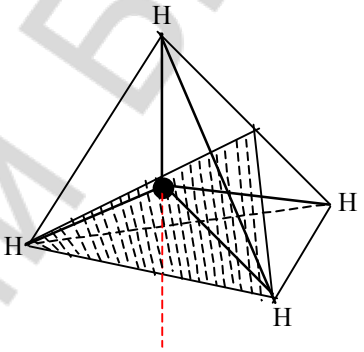
Репозиторий БГМУ



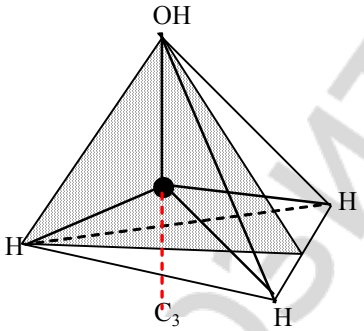


Так молекула метана является высокосимметричной, так как содержит 4 оси симметрии 3-го порядка, проходящие через атом углерода и каждый из водородов в вершине тетраэдра (C_3), 3 оси симметрии 2-го порядка, проходящие через атом углерода и середины двух ребер тетраэдра (C_2), 6 плоскостей симметрии, делящих тетраэдр на две симметричные половинки.

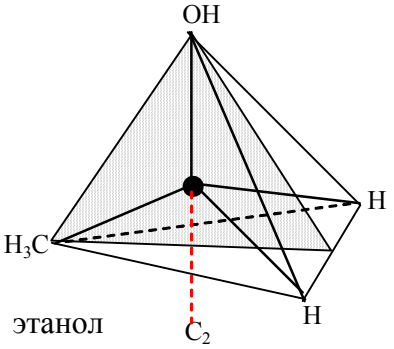




При переходе от молекулы метана к молекуле метанола число элементов симметрии уменьшается, так как исчезают оси и плоскости симметрии не проходящие через группу OH.



метанол



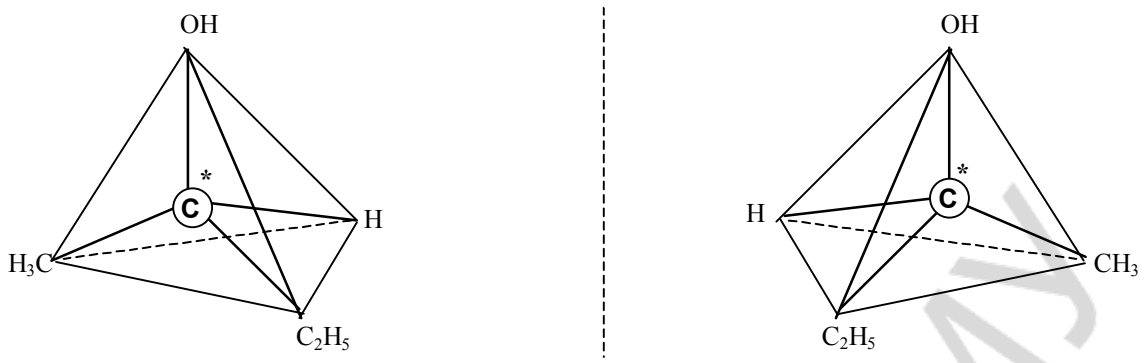
этанол

Молекула метанола имеет уже только одну ось симметрии C_3 и три плоскости симметрии, молекула этанола — одну ось симметрии 2-го порядка 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 (оси и плоскости симметрии).

Если при sp^3-гибридизованном атоме углерода все четыре заместителя разные, как в молекуле бутанола-2, то такая молекула уже не имеет элементов симметрии II рода 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 II рода.

Репозиторий БГМУ



Частным случаем хирального центра является асимметрический атом углерода — sp^3-гибридизованный атом углерода, у которого все четыре заместителя различные. Очевидно, что у гетерофункциональных соединений резко возрастает возможность образования такого хирального центра и существования таких молекул в виде правых и левых (зеркальных) пространственных изомеров. Следует подчеркнуть, что все асимметрические молекулы хиральны, но с другой стороны, не все молекулы, содержащие хиральные центры асимметричны.

Состояние молекулярной асимметрии не ограничивается только молекулами, содержащими асимметрические атомы; асимметричными в целом способны быть и атомные ансамбли, не содержащие асимметрического центра. В качестве примера таких соединений можно привести, например, замещенные аллены (а) и бифенилы (б). Наличие заместителей в орто-положениях бифенила не дает ей возможности перейти в ахиральную симметрическую конформацию:

замещенные аллены

замещенные бифенилы

Спиральность — представляет собой особый вид хиральности, характерный для биополимеров (полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот). Спираль всегда хиральна, так как помимо винтовой оси и шага, она характеризуется также и типом винтообразного движения (по или против часовой стрелки — право- и левозакрученные спирали). Это более высокий уровень хиральности.

ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ — СВОЙСТВО, ПРИСУЩЕЕ ХИРАЛЬНЫМ МОЛЕКУЛАМ

Соединения, содержащие хиральные центры и существующие в виде правых и левых пространственных изомеров, 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, перпенди-

Репозиторий БГМУ

кулярной направлению распространения лучей. Эта плоскость называется плоскостью поляризации света.

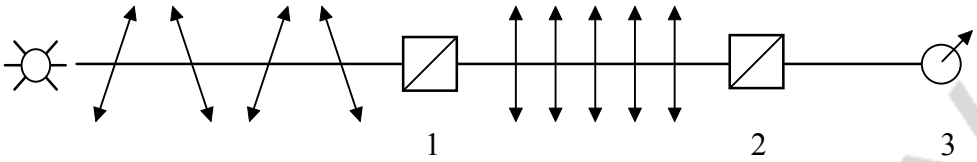
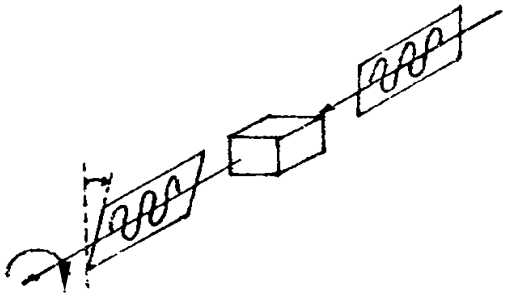


Схема поляриметра:
1 — поляризатор; 2 — анализатор; 3 — окуляр с отсчетом

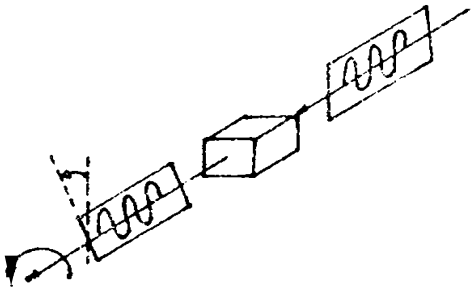
Плоскополяризованный свет может рассматриваться как комбинация левого и правого циркулярнополяризованных лучей, движущихся в фазе. Если взаимодействия левой и правой циркулярнополяризованных компонент со средой одинаковы (это имеет место в изотропных средах), соответствующие электрический и магнитный векторы остаются в фазе и имеют одинаковые величины, что обеспечивает их плоскостное векторное суммирование.

Если же плоскополяризованный свет проходит через хиральную среду, то скорость и коэффициент поглощения для этих правого и левого компонентов светового пучка не одинаковы, в результате чего появляется как сдвиг по фазе, так и различие величин результирующих векторов. Суммирование таких, находящихся не в фазе, векторов дает уже вращающий результирующий вектор.

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.

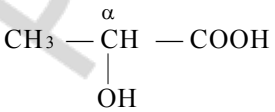


правовращающая среда (+)



левовращающая среда (–)

СПОСОБЫ ИЗОБРАЖЕНИЯ КОНФИГУРАЦИОННЫХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ НА ПЛОСКОСТИ. ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ Э. ФИШЕРА. ЭНАНТИОМЕРЫ



Изучение свойств молочной кислоты показало, что существуют три молочные кислоты, имеющие одинаковую химическую формулу $C_3H_6O_3$, одинаковое строение (порядок соединения атомов) и, соответственно, одинаковые химические свойства, но различающиеся способностью по-разному взаимодействовать с поляризованным светом: одна — правовращающая (+), вторая — левовращающая (–), а третья — оптически неактивная.

Оптическая активность молочной кислоты связана с наличием в ее структуре асимметрического атома углерода. α-Углеродный атом молочной кислоты является асимметрическим, так как связан с четырьмя различными заместителями (CH_3, H, OH, COOH). Соединения, содержащие хиральный центр, существуют в виде пространственных изомеров (стереоизомеров), отличающихся зеркальной конфигурацией.

Для изображения стереоизомеров на плоскости применяются проекционные формулы, предложенные Э. Фишером. При написании руководствуются следующими правилами:

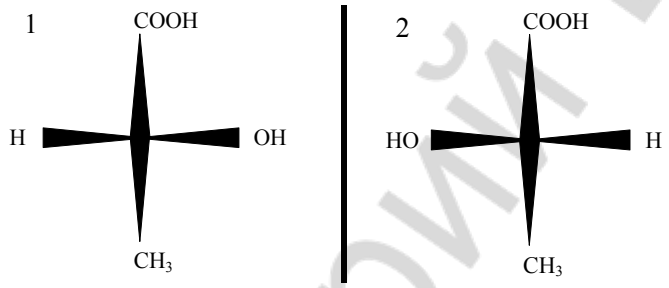
– углеродный скелет располагают вертикально;

– 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



(–)D-молочная кислота (+)L-молочная кислота

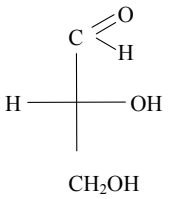
Молекулы с одним центром хиральности существуют в виде двух энантиомеров. **Энантиомеры** — это стереоизомеры, которые относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним его изображение в идеальном плоском зеркале и обладают в **ахиральной среде** одинаковыми физическими и химическими свойствами, кроме знака оптического вращения.

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

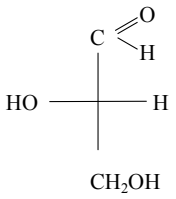
ОТНОСИТЕЛЬНАЯ D-, L-НОМЕНКЛАТУРА СТЕРЕОИЗОМЕРОВ. ГЛИЦЕРИНОВЫЙ АЛЬДЕГИД КАК КОНФИГУРАЦИОННЫЙ СТАНДАРТ

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. Глицериновый альдегид содержит хиральный центр, существует в виде двух стереоизомеров, обладающих различной оптической активностью. По предложению Э. Фишера и М. А. Розанова (1906) правовращающему (+) глицериновому альдегиду была приписана D-конфигурация, т. е. группа OH в проекционной формуле у хирального центра располагается справа (dextra), левовращающему — L-конфигурация (группа OH слева).

Репозиторий БГМУ



(+) 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 РАЦЕМИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ

Поскольку энантиомеры являются пространственными изомерами, то на какой угол один изомер вращает плоскость поляризованного света вправо, второй стереоизомер будет вращать эту плоскость на такой же угол влево. При смешивании эквимолярных количеств D- и L-стереизомеров 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 процессах анаэробного гликолиза в организме из D-глюкозы образуется только L-молочная кислота (процесс идет с участием ферментов).

Операции разделения оптически не активных рацемических смесей на составляющие их оптически активные компоненты (а также химические процессы, лежащие в их основе) называются расщеплением. Для расщепления рацемических смесей используют механический, микробиологический, ферментативный, химический и другие методы.

Механический метод (метод Пастера). Впервые этим методом в 1848 г. Луи Пастер разделил на оптически активные компоненты натрийаммонийную соль винной кислоты. Суть этого метода заключается в том, что при определенной (низкой) 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 раздельно растворяют в воде (или другом растворителе) и определяют их оптическую активность. Это и осуществил Луи Пастер, получив оптически активные растворы из оптически неактивной рацемической смеси.

В настоящее время этот метод почти 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. Метод достаточно прост и дешев. Однако, к сожалению, в питательной среде остается, как правило, другой — не нужный энантиомер. Генетический код универсален и микроорганизмы используют для метаболизма, роста и размножения именно тот энантиомер, который нужно выделить.

Ферментативный метод. Этот метод был предложен значительно позже двух предыдущих. Его применение стало возможным благодаря разработке специальных методов белковой химии, позволяющих выделять из тканей животных и получать в чистом кристаллическом виде белки-ферменты. Большинство ферментов, подобно микроорганизмам, способны различать и подвергать превращению с большой скоростью лишь один из энантиомеров рацемической смеси. Так для разделения рацемической смеси аминокислот широко использу-

Репозиторий БГМУ

ют фермент ацилазу, выделяемую из почек свиней. Этот фермент в тысячу раз активнее расщепляет N-ацильные производные L-аминокислот, чем D-аминоксилот. А образующуюся в результате действия фермента L-аминокислоту, N-ацилD-аминокислоту и CH_3COOH разделяют другими физико-химическими методами. Надо отметить, что метод эффективен, но дорог. К тому же белки-ферменты не стойки — требуют строго определенной температуры, pH, чувствительны к денатурирующим реагентам, являются питательной средой для микроорганизмов их разрушающих.

Химический метод расщепления рацемических смесей основан на переводе входящих в состав смеси 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 обычно 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 растительного сырья (хинин, цинхонин, стрихнин и др.). Если взять рацемическую смесь D,L-молочной кислоты и подвергнуть действию L-хинина, то образуются две соли:

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

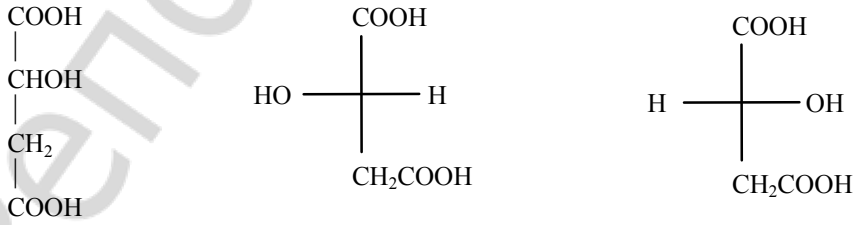
2) остаток D-молочной кислоты* -L-хинин*.

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**. Аффинная хроматография основана на способности биологически активных соединений взаимодействовать лишь с определенными веществами смеси и образовывать с ними нековалентные комплексы, которые под действием элюирующего раствора могут диссоциировать. Так, в биохимической практике при пропускании через хроматографическую колонку с хиральным сорбентом рацемической смеси выделяют белки (ферменты, иммуноглобулины, рецепторные белки).

СТЕРЕОИЗОМЕРЫ ЯБЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

Яблочная (2-гидроксибутандиовая, соли — малаты) кислота относится к монооксидикарбоновым кислотам, является участником процессов обмена веществ в организме (в цикле Кребса). Содержит один хиральный центр и существует в виде двух энантиомеров. Природная яблочная кислота относится к L- стереохимическому ряду.

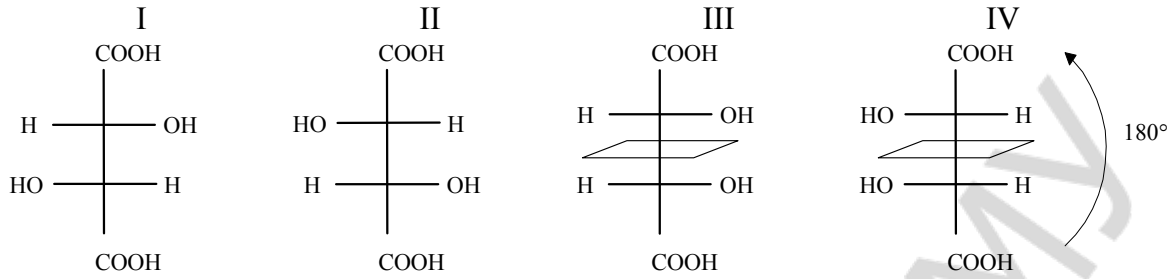


яблочная кислота (–) L-яблочная кислота (+) D-яблочная кислота

СТЕРЕОИЗОМЕРЫ ВИННОЙ КИСЛОТЫ. σ-ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ.

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

Репозиторий БГМУ



(+) D-винная кислота (–) L-винная кислота мезовинная кислота
D,L-винная (виноградная) кислота

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 мезовинной кислоты появляется плоскость симметрии. Мезовинная кислота не обладает оптической активностью.

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

Если сравнить пары изомеров I и III, II и III, то очевидно, что они не являются энантиомерами. Это **диастереомеры** — стереоизомеры одного и того же вещества, не являющиеся зеркальным отражением друг друга и обладающие различными физическими свойствами (t° плавления, растворимость и др.).

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

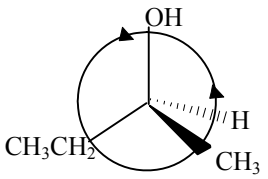
ПОНЯТИЕ ОБ АБСОЛЮТНОЙ КОНФИГУРАЦИИ. R,S-СИСТЕМА ОБОЗНАЧЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ

В 1961 г. Каном, Ингольдом и Прелогом была предложена новая система стереохимической номенклатуры, под названием R,S-номенклатуры. В рамках этой системы к обычному химическому названию, выражающему особенности строения того или иного хирального соединения, в качестве префиксов прибавляются символы «R» или «S», строго и однозначно определяющие конфигурацию хиральных элементов данной молекулы. Эта система позволяет на основании того или иного конфигурационного символа построить истинную пространственную структуру.

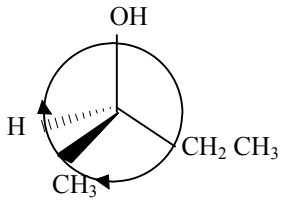
Для обозначения конфигурации у асимметрического атома заместители рассматривают в порядке уменьшения их старшинства, определяемого их порядковым номером в периодической системе Д. И. Менделеева. Далее, стереохимическую модель молекулы рассматривают с предпочтительной стороны, т. е. таким образом, чтобы заместитель с наименьшим старшинством (обычно водород), был направлен дальше от наблюдателя.

Например, бутанол-2, порядок старшинства: $-OH > -C_2H_5 > -CH_3 > -H$

Репозиторий БГМУ



S –бутанол-2



R –бутанол-2

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).

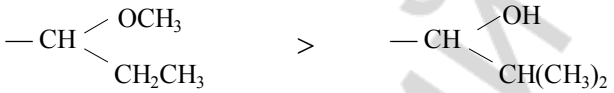
Правила старшинства. Заместители располагаются в порядке уменьшения порядковых номеров атомов, непосредственно связанных с центром хиральности (первый слой):

$$I > Br > Cl > S > P > F > O > N > C > H$$

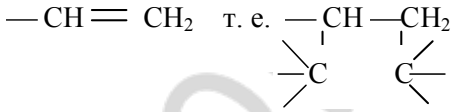
Если первые атомы у нескольких заместителей одинаковы, то обращают внимание на порядковый номер связанных с ними атомов (второй слой) и т. д.

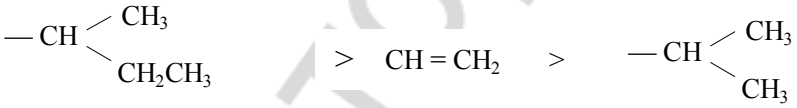
$$— CH_2Cl > — CH_2OH > — CH_2CH_3$$

$$— C(CH_3)_3 > — CH(CH_3)_2 > — CH_2CH_3 > — CH_3$$



Если при этом один из атомов связан с другим двойной или тройной связью, то каждый из атомов следует удвоить, соответственно утроить:





$$— COOCH_3 > — COOH > — CONH_2 > —COCH_3 > —CHO$$

Старшинство изотопов, имеющих идентичный порядковый номер, убывает с уменьшением их массового числа: T > D > H.

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТЕРЕОХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ С ПРОЯВЛЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Большинство метаболитов являются хиральными молекулами. При взаимодействии одних хиральных молекул с другими хиральными молекулами появляются и различия в химических свойствах. Такие молекулы обычно взаимодействуют одновременно несколькими реакционными центрами, и характер взаимодействия будет зависеть от их взаимной ориентации. 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. Стереоизомерия 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 R(-) адреналин. У S(+)адреналина

Репозиторий БГМУ

ОН-группа у хирального центра ориентирована иначе и не взаимодействует с рецептором (цифрами 1, 2, 3 обозначены центры взаимодействия с рецептором).

Причиной такой специфичности взаимодействий является комплементарность — взаимное соответствие дополняющих друг друга структур (макромолекул, коферментов, субстратов, радикалов), определяемое их пространственной структурой и химическими свойствами (способностью образовывать водородные и другие связи). Пониженная активность S-адреналина сравнима с активностью, проявляемой дезоксиадреналином, не содержащим ОН-группы.

Аналогичная картина характерна и для ряда других лекарственных средств. Так, правовращающий изопропиладреналин (изадрин) проявляет в 800 раз более сильное бронхорасширяющее действие, чем его левовращающий энантиомер. Лекарственное средство противоопухолевого действия сарколизин является левовращающим энантиомером; правовращающий сарколизин не активен.

Таким образом, биологическое действие биорегуляторов (гормонов, витаминов, антибиотиков и др.) и лекарственных средств принципиально связано с их пространственным строением.

Практическая часть занятия

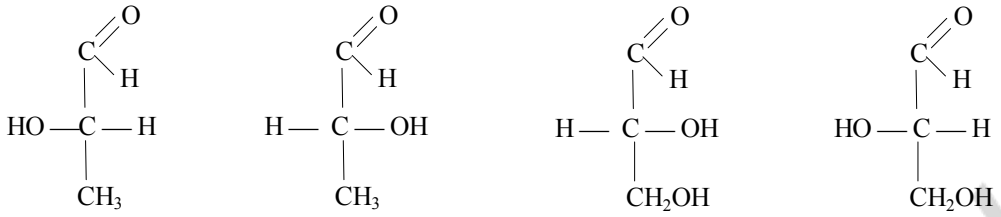
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Хиральными молекулами являются:
   а) α-гидроксимасляная кислота;
   б) β-гидроксимасляная кислота;
   в) γ- гидроксимасляная кислота;
   г) γ-гидроксивалериановая кислота.

2. Энантиомеры — это:
   а) пары стереоизомеров, которые относятся друг к другу как предмет и его отображение в идеальном плоском зеркале, обладают в ахиральной среде одинаковыми химическими и физическими свойствами, кроме знака оптического вращения;
   б) пары стереоизомеров, которые при смешивании в эквимолярном соотношении образуют рацемическую смесь;
   в) пары стереоизомеров одного и того же вещества не являющиеся зеркальным отображением один другого и обладающие различными химическими и физическими свойствами;
   г) пары стереоизомеров, способные переходить друг в друга за счет вращения атомов или групп атомов по линии σ-связей.

3. Какие утверждения соответствуют действительности?
   а) 2-гидроксибутандиовая кислота является участником обмена веществ (в цикле Кребса);
   б) яблочная кислота является моногидроксидикарбоновой кислотой;
   в) природная яблочная кислота относится к D-ряду;
   г) соли яблочной кислоты называются малатами.
4. Выберите стереоизомеры «конфигурационного стандарта»:
   а) б) в) г)

Репозиторий БГМУ



5. Какие утверждения относительно рацемических смесей верны?

а) при смешении эквимолярных количеств D- и L-стереоизомеров образуются оптически неактивные смеси, называемые рацемическими;

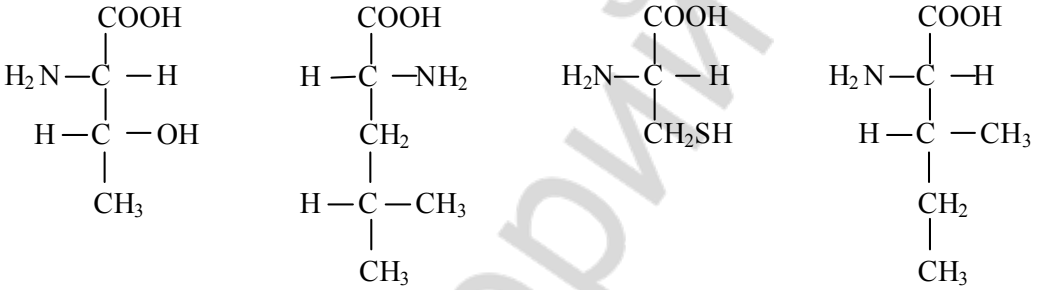
б) рацемические смеси образуются при химических синтезах без соблюдения специальных условий;

в) рацемические смеси могут быть разделены на оптически активные энантиомеры с помощью только физических методов;

г) из рацемических смесей могут быть выделены энантиомеры с помощью микробиологических (биохимических), химических методов и афинной хроматографией.

6. Выберите соединения, содержащие два хиральных центра:

а) б) в) г)



№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Занятие № 11.
Тема: Биологически активные гетерофункциональные соединения бензольного и гетероциклического рядов, метаболиты и биорегуляторы

Цель занятия: сформировать знания строения и реакционной способности ряда физиологически активных соединений производных бензольного и гетероциклического рядов, взаимосвязи между строением, свойствами и биологической значимостью метаболитов и антиметаболитов.

Литература для подготовки

21. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 271–278, 298, 301–302, 306–307, 440–441.

Репозиторий БГМУ

22. *Романовский, И. В*. Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 12–18.

Исходный уровень

1. Строение гетероциклических соединений: фурана, пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, пиридина, пурина. Электронное строение пиррольного и пиридинового атомов азота.
2. Ароматичность гетероциклических систем. Критерии ароматичности.
3. Химические свойства гидроксильной, карбонильной, карбоксильной групп.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите уравнения реакций получения и гидролиза производных салициловой кислоты: фенилсалицилата и ацетилсалициловой кислоты. Как можно проверить доброкачественность ацетилсалициловой кислоты?

3. Напишите уравнения реакций взаимодействия п-аминобензойной кислоты с этиловым и N, N-диэтиламиноэтиловым спиртом. Какое медицинское значение имеют продукты этих реакций?

4. Напишите схему реакций, приводящих к получению сульфаниламида (стрептоцида) из анилина.

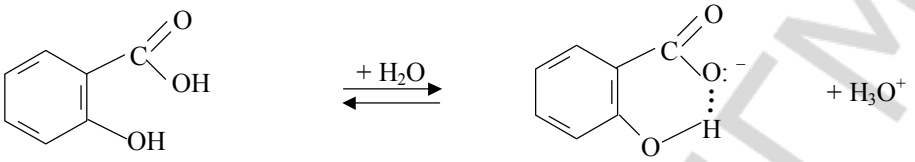
Вопросы для обсуждения

1. Салициловая кислота как представитель фенолокислот; ее кислотные свойства.
2. Производные салициловой кислоты — ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, фенилсалицилат: их строение и медицинское применение.
3. п-Аминофенол и его производные.
4. п-Аминобензойная кислота и ее производные: анестезин, новокаин, их получение и применение. Современные анестезирующие средства — ультракаин, тримекаин и др.
5. Сульфаниловая кислота. Сульфаниламиды как антиметаболиты п-аминобензойной кислоты. Фолиевая кислота.
6. Никотиновая кислота, строение, свойства. Амид никотиновой кислоты (витамин PP), его роль в функционировании коферментов НАД$^+$, НАДФ$^+$, участвующих в окислительных процессах in vivo.
7. Изоникотиновая кислота и ее производные — тубазид, фтивазид. Строение, свойства, медицинское применение.
8. Барбитуровая кислота, ее таутомерные формы. Барбитураты.
9. Мочевая кислота и ее соли.

Репозиторий БГМУ

САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ФЕНОЛОКИСЛОТ, ЕЕ КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА

Салициловая (о-гидроксибензойная) 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 (рКа = 4,17). Повышенная устойчивость салицилат-иона объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи.



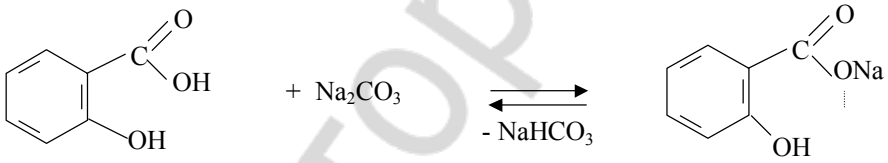
салициловая кислота рКа =2,98

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

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

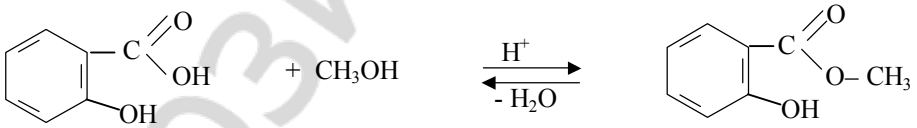
ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ИХ СТРОЕНИЕ, МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Практическое применение находят следующие производные салициловой кислоты:



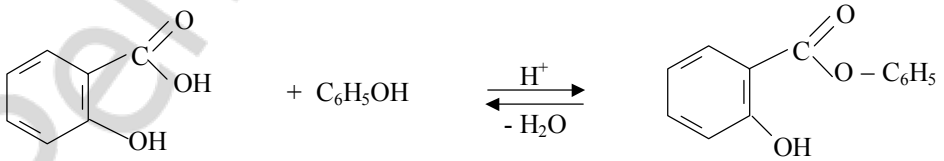
салицилат натрия

Салицилат натрия обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием.



метилсалицилат

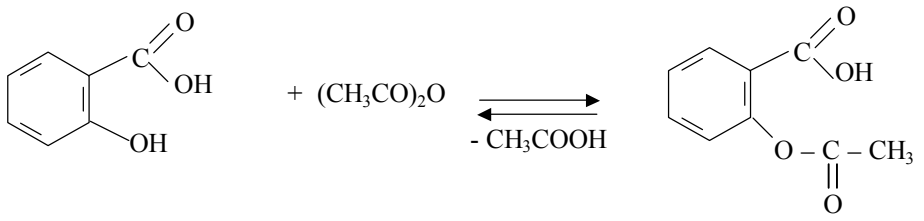
Метилсалицилат из-за раздражающего и токсического действия используется только наружно; входит в состав мазей и натирок.



фенилсалицилат (салол)

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

Репозиторий БГМУ

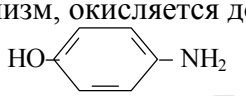


ацетилсалициловая кислота

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

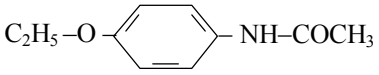
п-АМИНОФЕНОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

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

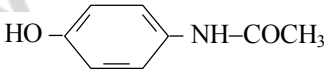


п-аминофенол

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:



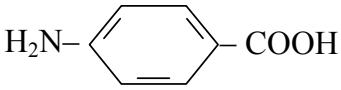
фенацетин
1-этокси-4-ацетаминобензол



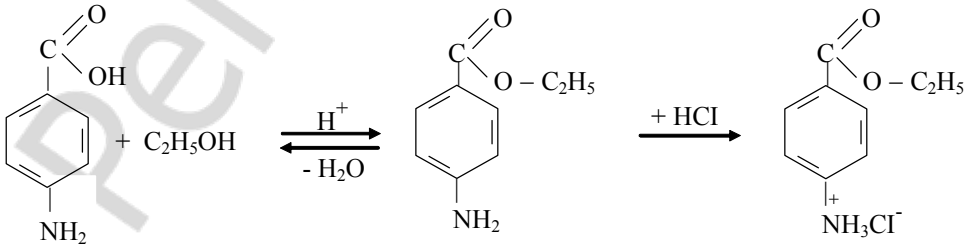
парацетамол
п-ацетаминофенол

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 B_c). При недостатке или отсутствии последней микроорганизмы теряют способность к росту и размножению.



Эфиры ПАБК вызывают местную анестезию. В медицинской практике используют анестезин (этиловый эфир п-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).

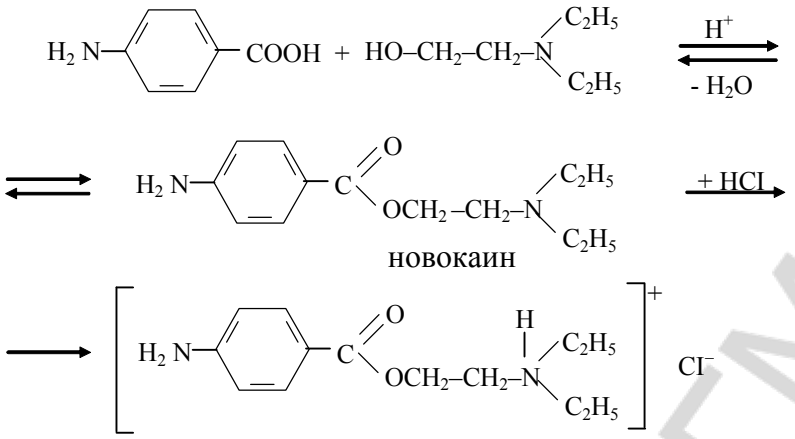


анестезин

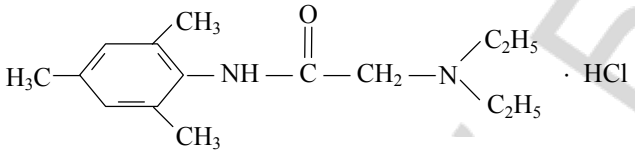
анестезина гидрохлорид

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

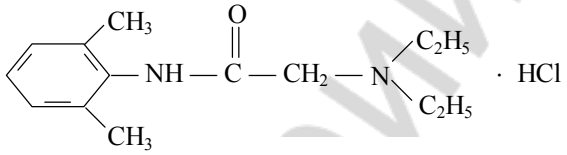
Репозиторий БГМУ



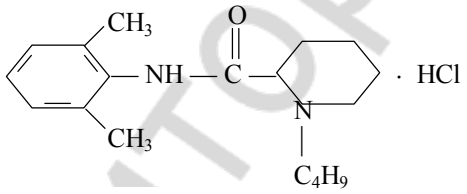
новокаина гидрохлорид



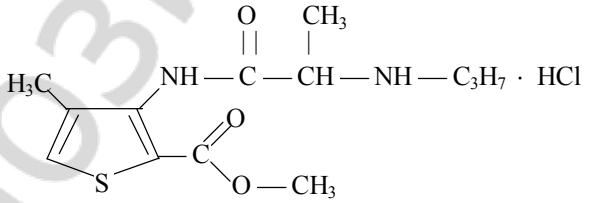
тримекаина гидрохлорид



лидокаина гидрохлорид



бупивакаина гидрохлорид (маркаин А)



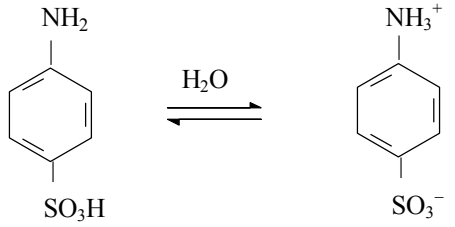
ультракаина гидрохлорид

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.

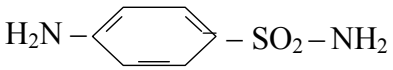
СУЛЬФАНИЛОВАЯ КИСЛОТА. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ КАК АНТИМЕТАБОЛИТЫ п-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Репозиторий БГМУ

Сульфаниловая кислота (п-аминобензолсульфокислота) является одним из продуктов сульфирования анилина и существует в растворе в виде биполярного иона:



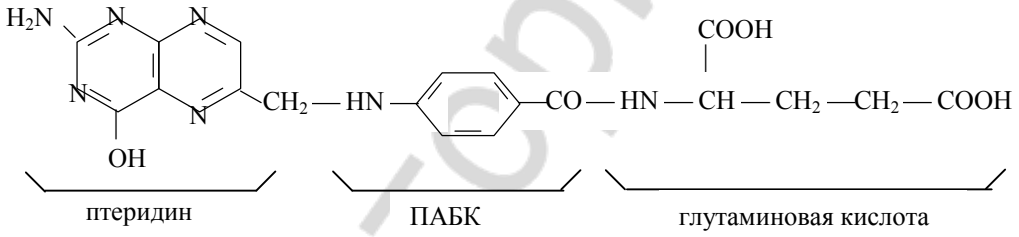
Сульфаниловая кислота в медицинской практике не используется. Антибактериальной активностью обладает амид сульфаниловой кислоты (стрептоцид) и его производные, называемые сульфаниламидами.



амид сульфаниловой кислоты
(стрептоцид)

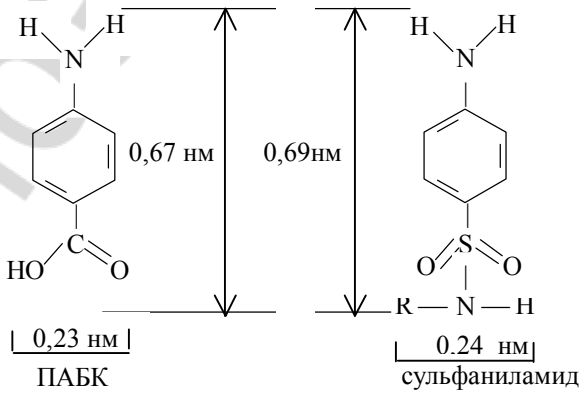
Производные сульфаниловой кислоты, содержащие в своей структуре замещенную сульфонамидную группу, обладают бактериостатическим действием, останавливают рост таких микроорганизмов как пневмококки, менингококки, гонококки, некоторые типы гемолитических стрептококков, а также возбудителей дизентерии и др.

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



Фолиевая кислота

Амид сульфаниловой кислоты имеет строение сходное с ПАБК.

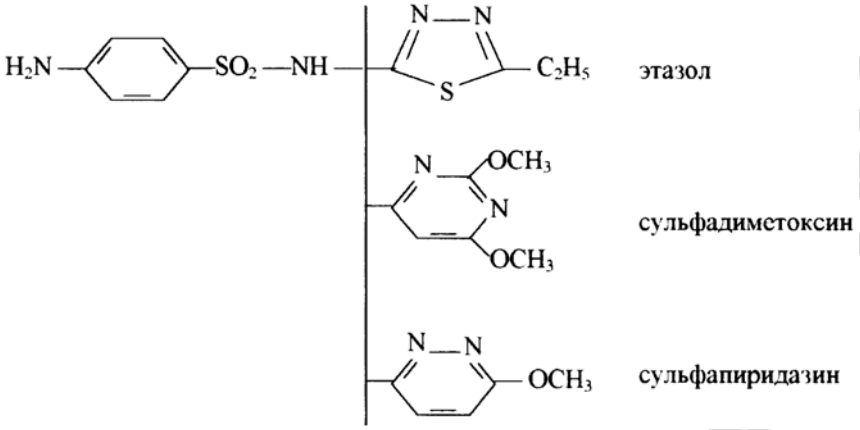


Избирательность антимикробного действия основана на том, что в организме человека фолиевая кислота не синтезируется. Человек получает готовую фолиевую кислоту из растительных продуктов питания, а ряд микроорганизмов синтезируют ее самостоятельно. Сульфаниламидные препараты, благодаря структурному и химическому сходству с ПАБК могут конкурентно препятствовать синтезу дигидрофолиевой кислоты и ее превращению в тетра-

Репозиторий ЗГМУ

гидрофолиевую кислоту, необходимую для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляется.

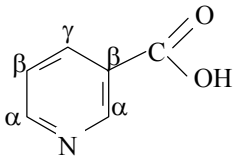
В настоящее время синтезировано большое количество сульфаниламидных препаратов как короткого (необходимо принимать через каждые 4–6 часов), так и пролонгированного действия (прием 2 раза в сутки). Наибольшую антимикробную активность проявляют те



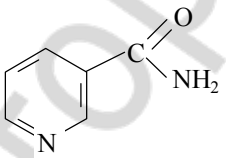
производные амида сульфаниловой кислоты, у которых заместитель (R) в амидной группе имеет гетероциклическую природу:

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

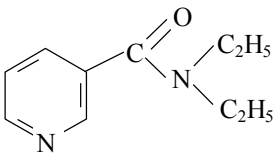
Никотиновая кислота содержит ядро пиридина и является β-пиридинкарбоновой кислотой. Благодаря участию π-недостаточной ароматической системы ядра пиридина в стабилизации аниона — это сильная кислота. Никотиновая кислота и ее амид известны как две формы витамина PP и применяются при лечении пеллагры.



никотиновая кислота



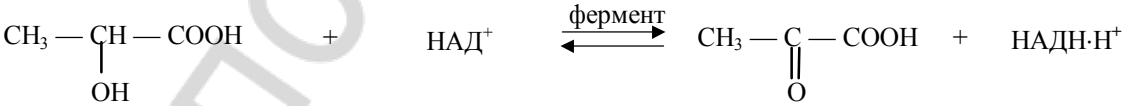
никотинамид



кордиамин

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

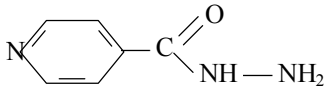
Никотинамид входит в состав никотинамидных коферментов НАД$^+$, НАДН$_2$, НАДФ$^+$ и НАДФН$_2$. В организме человека с участием НАД$^+$ происходит окисление гидроксилсодержащих соединений, например, молочной кислоты в пировиноградную:



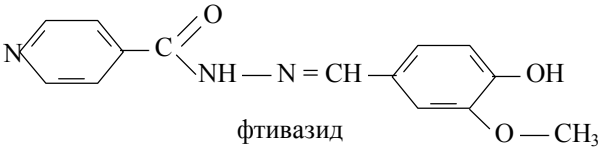
молочная кислота пировиноградная кислота

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

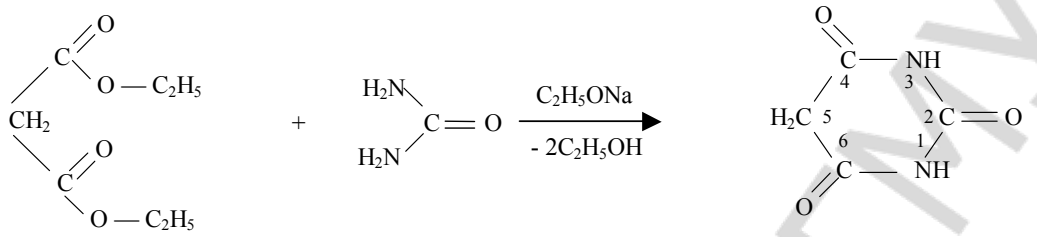


фтивазид

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

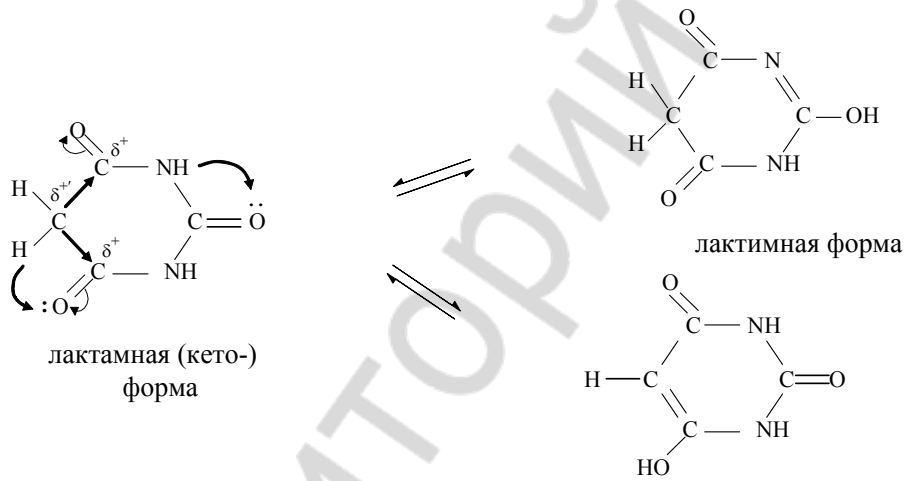
БАРБИТУРОВАЯ КИСЛОТА, ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ. БАРБИТУРАТЫ

Циклическим уреидом мочевины и двухосновной малоновой кислоты является барбитуровая кислота. Она может быть получена при взаимодействии малонового эфира с мочевиной в присутствии этоксида натрия:



малоновый эфир мочевина барбитуровая кислота

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

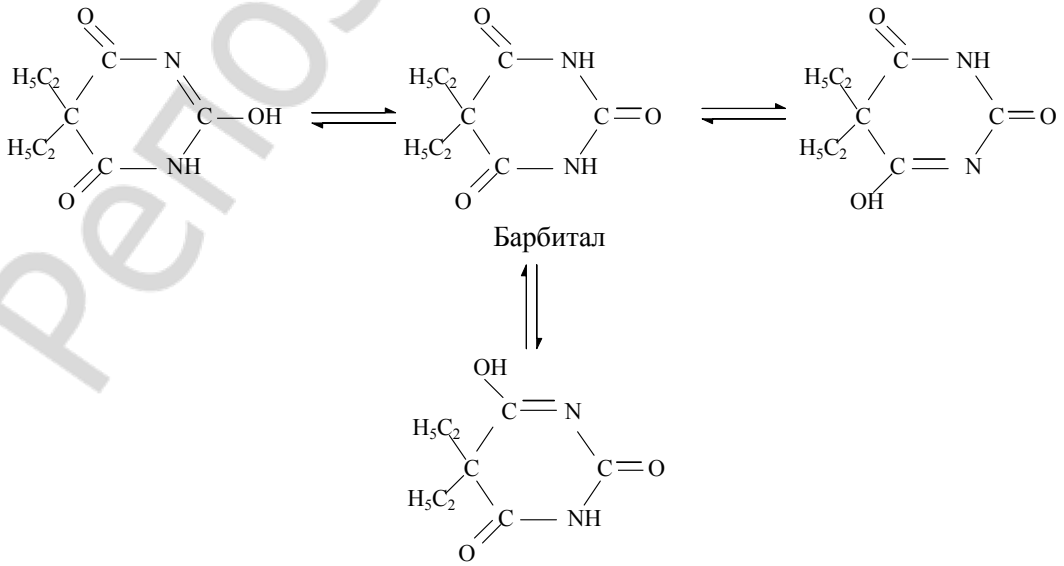


лактамная (кето-) форма

лактимная форма

енольная форма

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



Барбитал

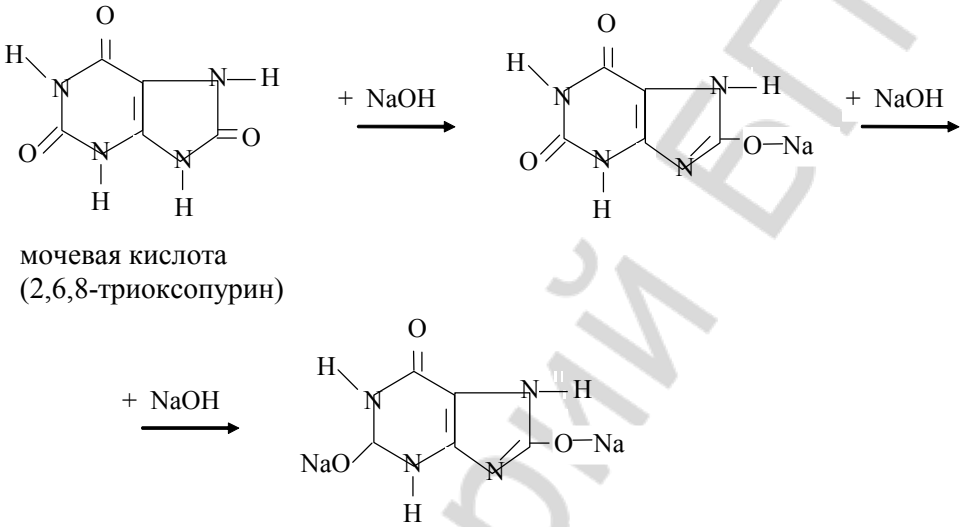
Репозиторий БГМУ

Барбитал был первым барбитуратом, предложенным в 1903 г. для применения в медицинской практике в качестве успокаивающего и снотворного средства.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ СОЛИ

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.

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.

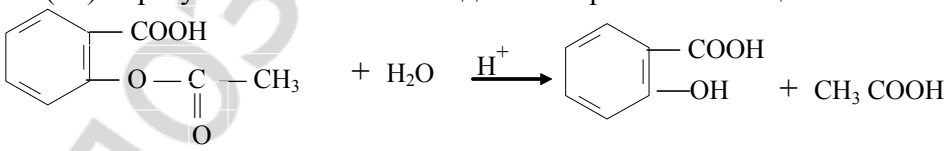


мочевая кислота
(2,6,8-триоксопурин)

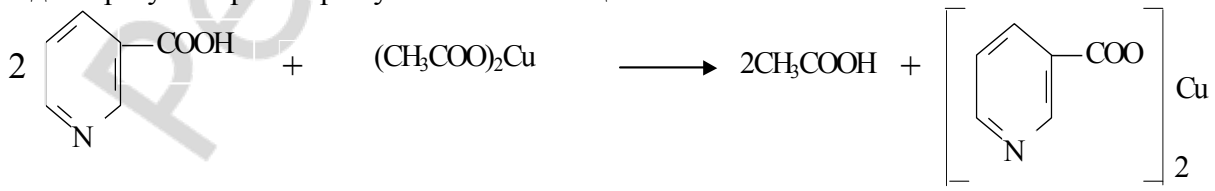
Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА НЕКОТОРЫЕ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОЛЬНОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДОВ

Качественная реакция на доброкачественность аспирина. При гидролизе ацетилсалициловой кислоты образуется о-гидроксибензойная кислота (фенолокислота), которая с хлоридом железа (III) образует комплексное соединение фиолетового цвета.



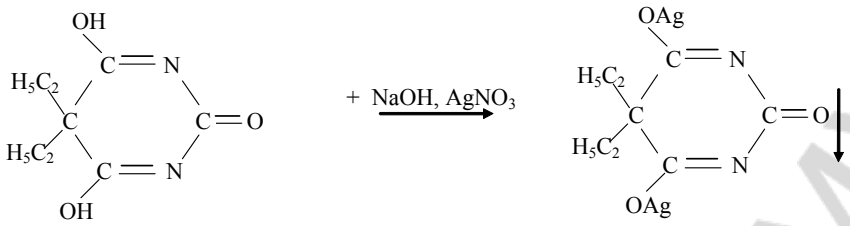
Получение медной соли никотиновой кислоты. Никотиновая кислота с ацетатом меди образует нерастворимую соль синего цвета.



Доказательство кислотных свойств барбитала. Кислотные свойства барбитуратов обусловлены наличием –NH или –OH кислотных центров, находящихся рядом с электроноакцепторными группами.

Репозиторий ЕГМУ

Образование солей барбитала с катионами тяжелых металлов. Барбитураты, обладая кислотными свойствами, могут образовывать соли. Замещение атомов водорода на металл может идти в положение 2, а также 4 и 6.



ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. **При взаимодействии салициловой кислоты с уксусным ангидридом образуются:**

а) уксусная кислота; б) ацетилсалициловая кислота;
в) аспирин; г) CO_2.

2. **Доброкачественность ацетилсалициловой кислоты определяют с помощью реактива:**

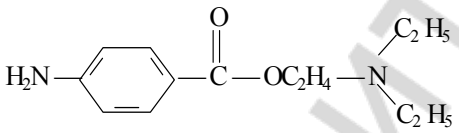
а) Br_2-вода; б) $Cu(OH)_2$; в) $FeCl_3$; г) Ag_2O.

3. **п-Аминобензойная кислота проявляет амфотерные свойства, реагируя с:**

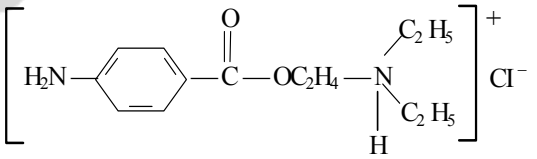
а) C_2H_5OH; б) HCl; в) PCl_5; г) NaOH.

4. **Укажите лекарственную форму новокаина, которая используется в медицинской практике:**

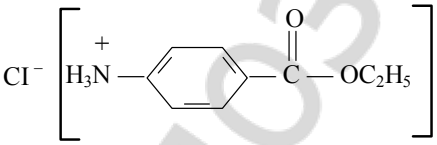
а)



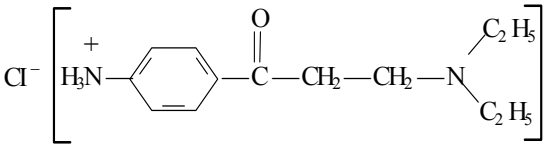
б)



в)



г)

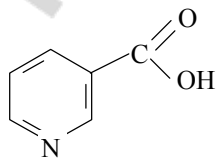


5. **Какие виды таутомерии характерны для барбитуровой кислоты:**

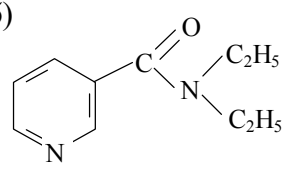
а) амино-иминная; б) кето-енольная; в) лактам-лактимная?

6. **Выберите две формы витамина PP, применяющегося в медицине для лечения пеллагры:**

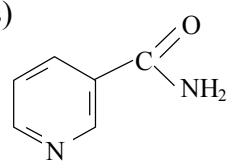
а)



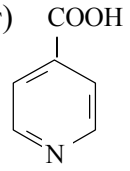
б)



в)



г)



Репозиторий БГМУ

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

ход выполне- опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдае- мые измене- ния	Выводы
у поместите крупинок ас- 5–6 кап. воды, . Содержимое разделите на 2 дной части до- п. $FeCl_3$ (8), прокипятите в лминуты и за- ьте 1 кап. сируйте изме-				
у поместите никотиновой добавьте 10– ы, нагрейте до горячему рас- вьте 1–2 кап.ислоты (36) и SO_4 (26). Фик- менения				
1%-ного рас- итала добав- индикатора красного. По- зовое окраши-				

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

ход выполне- опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдае- мые измене- ния	Выводы
-ного раство- ла добавляют ного раствора кап. 2%-ного gNO_3. Выпада- садок серебря- арбитурата				

Заключение _____

_____

_____

_____

_____

Дата Подпись пре

Репозиторий БГМУ

Занятие № 12.
Тема: Углеводы. Моносахариды

Цель занятия: сформировать знания стереохимического строения, таутомерных форм и важнейших свойств моносахаридов как основу для понимания их метаболических превращений в организме, а также для изучения структурной организации полисахаридов; приобрести навыки проведения качественных реакций на моносахариды.

Литература для подготовки

23. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 369–400.

24. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 32–42.

Исходный уровень

1. Химические свойства карбонильной группы. Механизм реакции нуклеофильного присоединения (A_N) к карбонилсодержащим соединениям.
2. Строение и свойства (гидролиз) полуацеталей и ацеталей. Конформации пяти- и шестичленных циклов; факторы, определяющие их устойчивость.
3. Химические свойства спиртов. Многоатомные спирты, их свойства.
4. Таутомерия.
5. Реакции окисления и восстановления альдегидов и кетонов.
6. Энантиомерия, диастереомерия.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите и назовите все таутомерные формы D-глюкозы, D-фруктозы и D-рибозы по Колли-Толленсу и Хеуорсу.
2. Напишите уравнение реакции взаимодействия α-D-глюкопиранозы с этиловым спиртом.
3. Напишите схему реакции получения галактуроновой кислоты.
4. Изобразите конформации «кресла» для α- и β-D-глюкопиранозы.

Вопросы для обсуждения

1. Углеводы: определение, биологическая роль. Отношение углеводов к гидролизу.
2. Моносахариды, определение, классификация.
3. Строение и стереоизомерия моносахаридов. Эпимеры D-глюкозы.
4. Таутомерия моносахаридов (цикло-оксо-, α-, β-аномеры).
5. Химические свойства моносахаридов. Гликозиды (O- и N-гликозиды). Простые эфиры.
6. Сложные эфиры моносахаридов. Биологическая роль фосфатов моносахаридов.
7. Окисление моносахаридов: гликоновые, гликаровые и гликуроновые кислоты.
8. Восстановление моносахаридов. Ксилит, сорбит.
9. Реакции эпимеризации моносахаридов. Взаимные превращения альдоз и кетоз.
10. Аминосахара. Строение, свойства, биологическое значение.
11. Аскорбиновая кислота (витамин С) как водорастворимый антиоксидант. Окисленная и восстановленная формы витамина С.

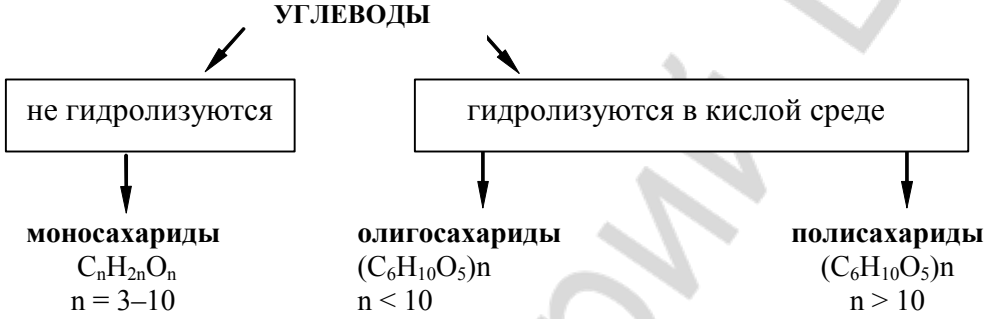
Репозиторий БГМУ

Информационная часть занятия

УГЛЕВОДЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ. ОТНОШЕНИЕ УГЛЕВОДОВ К ГИДРОЛИЗУ

Углеводы — гетерофункциональные соединения, являющиеся альдегидо- или кетономногоатомными 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, в проявлении иммунитета.

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.

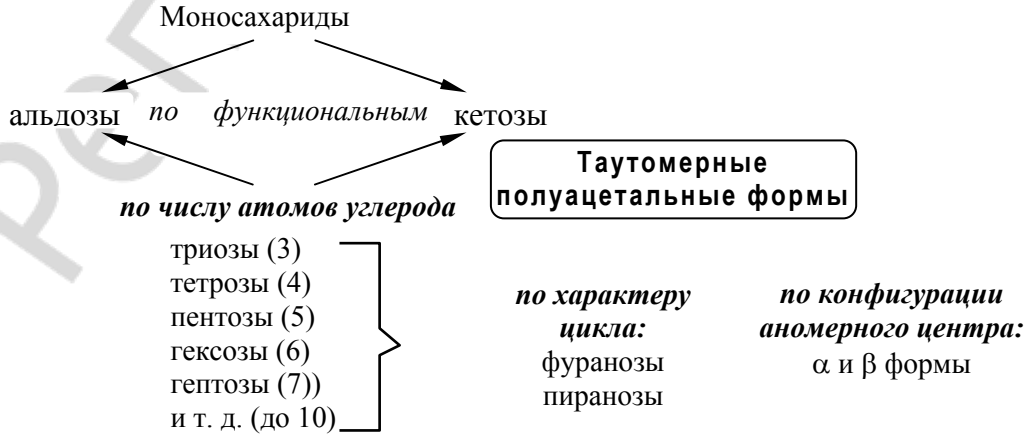


МОНОСАХАРИДЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ

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.

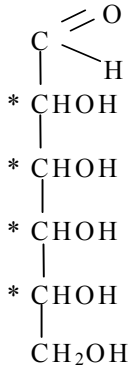
По конфигурации последнего хирального атома углерода моносахариды делятся на стереоизомеры D- и L-ряда. В обменных реакциях в организме принимают участие, как правило, стереоизомеры D-ряда (D-глюкоза, D-фруктоза, D-рибоза, D-дезоксирибоза и др.).

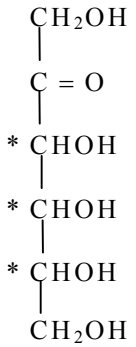


Репозиторий БГМУ

СТРОЕНИЕ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ МОНОСАХАРИДОВ. ЭПИМЕРЫ D-ГЛЮКОЗЫ

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).


альдогексоза

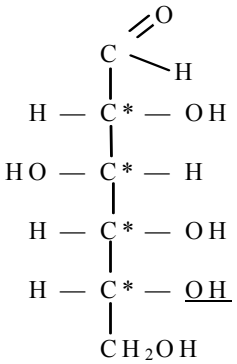

кетогексоза

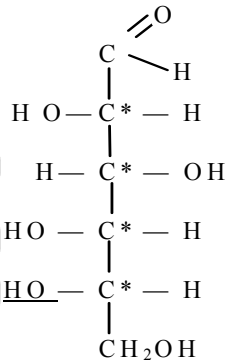
Относительная конфигурация моносахаридов определяется по конфигурации наиболее удаленного от карбонильной группы хирального атома углерода путем сравнения с конфигурационным стандартом — глицериновым альдегидом. При совпадении конфигурации этого атома углерода с конфигурацией D-глицеринового альдегида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

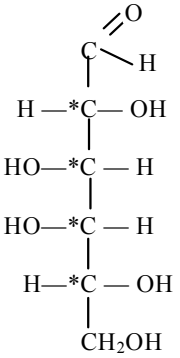
Каждой альдозе D-ряда соответствует энантиомер L-ряда с противоположной конфигурацией всех центров хиральности.

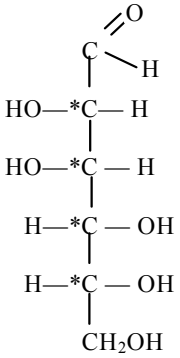
Природная глюкоза является стереоизомером D-ряда. В равновесном состоянии растворы глюкозы обладают правым вращением (+52,5°), поэтому глюкозу иногда называют декстрозой. Название виноградный сахар глюкоза получила в связи с тем, что ее больше всего содержится в соке винограда.

Эпимерами называются диастереомеры моносахаридов, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, исключая последний. 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.


D-глюкоза


L-глюкоза


D-галактоза


D-манноза

ТАУТОМЕРИЯ МОНОСАХАРИДОВ (ЦИКЛО-ОКСО-, α-, β-АНОМЕРЫ)

Изучение свойств глюкозы показало:

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

2) растворы глюкозы дают не все реакции на альдегидную группу (не взаимодействуют с $NaHSO_3$, не дают фиолетового или малинового окрашивания с 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 мутаротируют — 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 полуацеталями, 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.

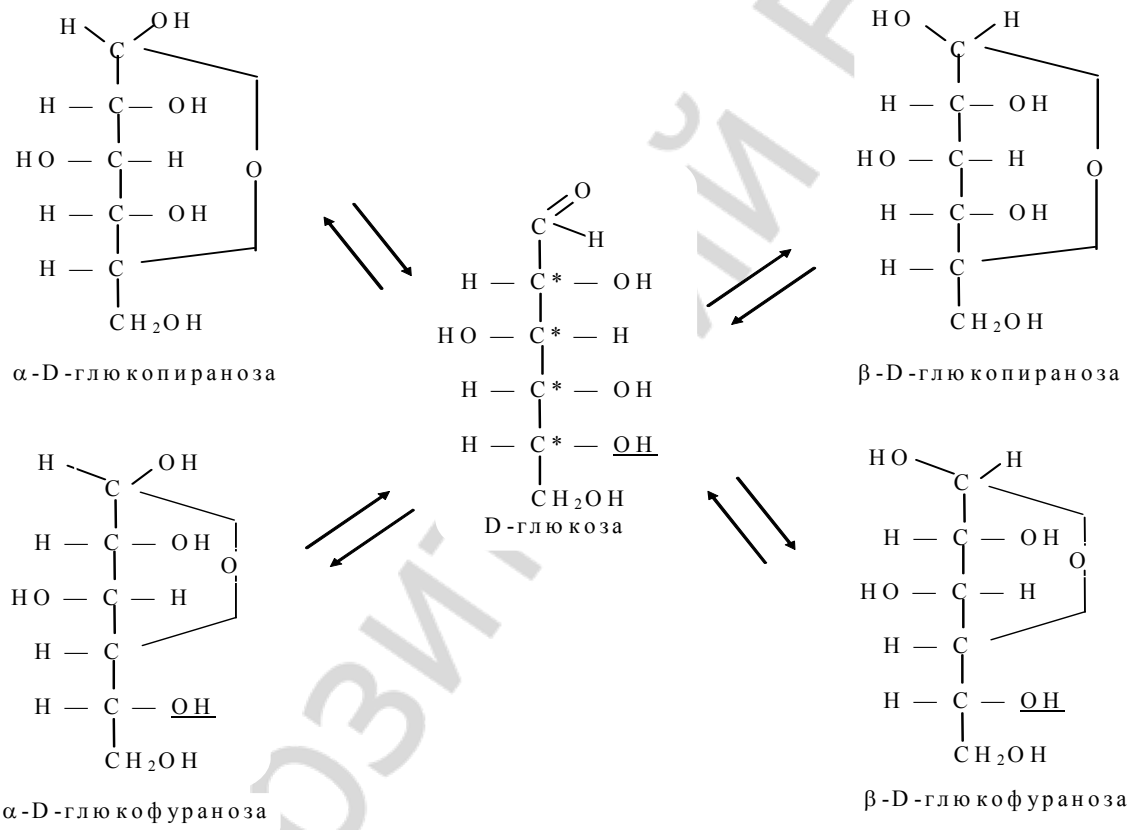


Схема таутомерных превращений D-глюкозы

В этих реакциях C_1 атом из прохирального, в результате циклизации, становится асимметрическим (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 в друга переходящих таутомерных форм глюкозы. Такой вид таутомерии называется циклоцепной или оксо-окси- таутомерией. Таутомерные формы глюкозы находятся в растворе в состоянии

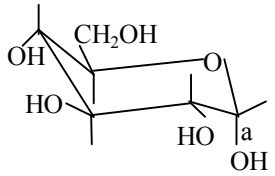
равновесия. В растворах моносахаридов преобладает циклическая полуацетальная форма (99,99 %) как более термодинамически выгодная. На долю ациклической формы, содержащей альдегидную группу, приходится менее 0,01 %, в связи с этим не идет реакция с $NaHSO_3$, реакция с фуксинсернистой кислотой, а спектры поглощения растворов глюкозы не показывают наличия полосы, характерной для альдегидной группы.

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

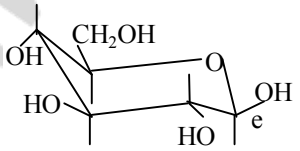
У свежеприготовленных растворов моносахаридов наблюдается явление **мутаротации** — изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света. Аномерные α- и β-формы имеют различный угол вращения плоскости поляризованного света. Так, кристаллическая α,D-глюкопираноза при растворении ее в воде имеет 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:

$$^{2}/_{3}\ \beta\text{-формы} \rightleftarrows {}^{1}/_{3}\ \alpha\text{-формы}.$$

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



α,D-глюкопиранозы (36 %)



β,D-глюкопиранозы (64 %)

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 аналогично, как и для глюкозы, по реакции внутримолекулярного взаимодействия (A_N) между электрофильным центром углерода карбонильной группы у C_2 и нуклеофильным кислородом ОН-группы у 5 или 6 атома углерода:

Репозиторий ВГМУ

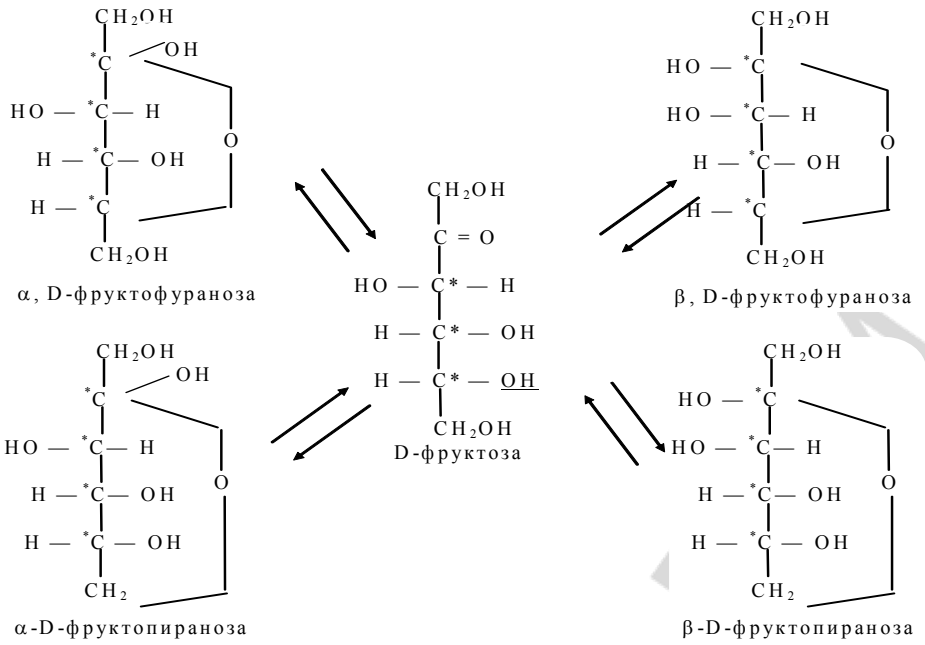
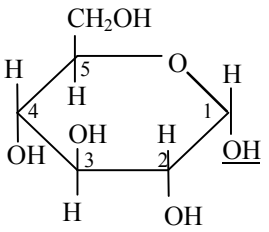
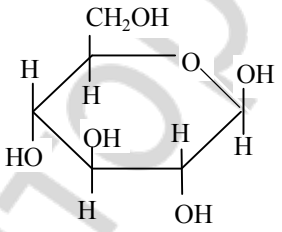


Схема таутомерных превращений D-фруктозы

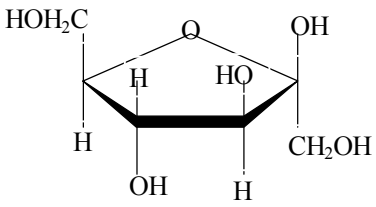
Данные рентгеноструктурного анализа кристаллических форм моносахаридов показали, что в циклических формах расстояния между всеми атомами в цикле примерно одинаковы. Английский ученый Хеуорс, проводивший эти исследования, предложил изображать моносахариды в виде правильных плоскостных пяти- или шестигранников,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



α, D-глюкопираноза



β, D-глюкопираноза



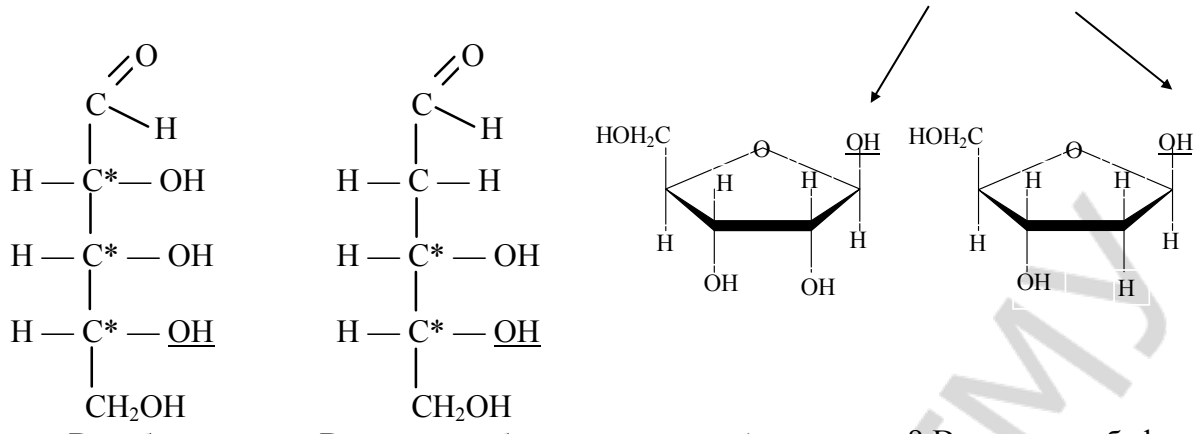
β, D-фруктофураноза

Переднюю грань, располагающуюся ближе к наблюдателю, выделяют более жирной линией. Заместители, находящиеся слева от углеродной цепи в формуле Колли-Толленса, в формуле Хеуорса 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.

Полуацетальный гидроксил

Репозиторий ГГМУ

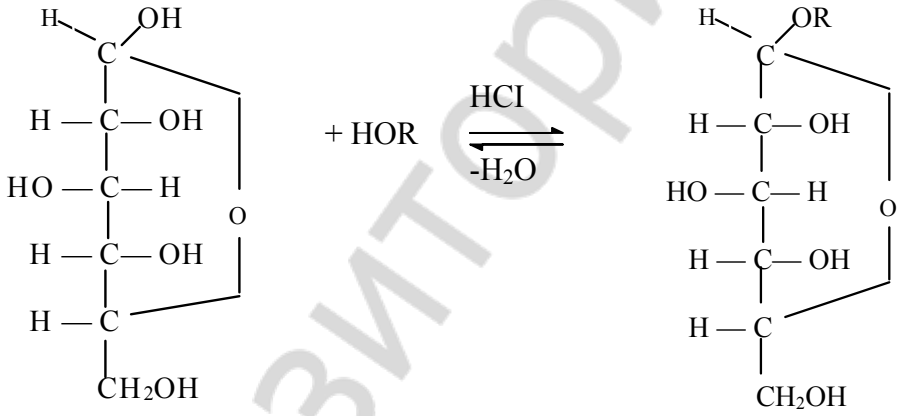


D-рибоза D-дезоксирибоза β,D-рибофураноза β,D-дезоксирибофураноза

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

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОСАХАРИДОВ. ГЛИКОЗИДЫ. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

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

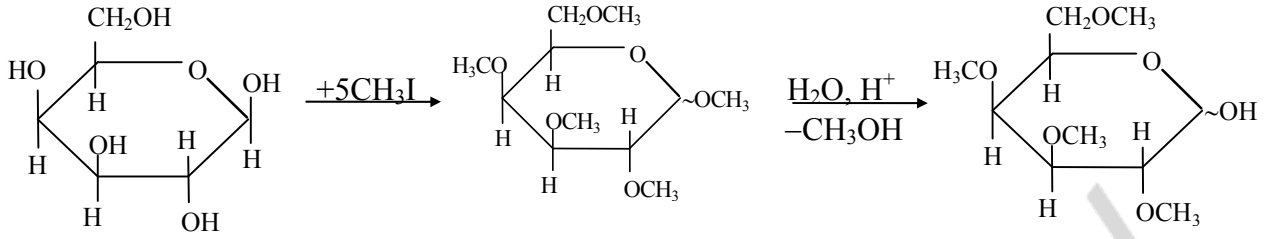


O-алкил-α,D-глюкопиранозид

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

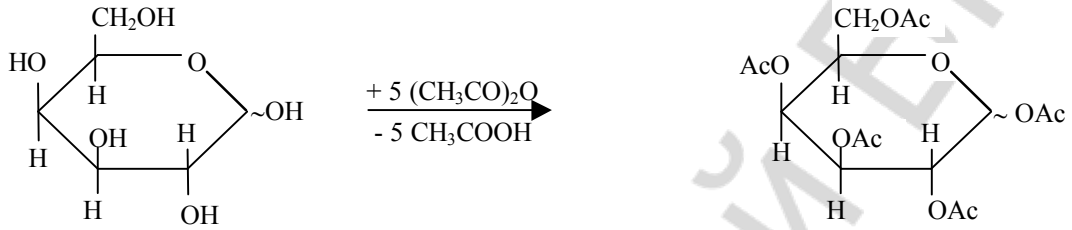
Репозиторий БГМУ



β,D-галактопираноза | 2,3,4,6-тетраметил-О-метил-D-галактопиранозид | 2,3,4,6-тетраметил-D-галактопираноза

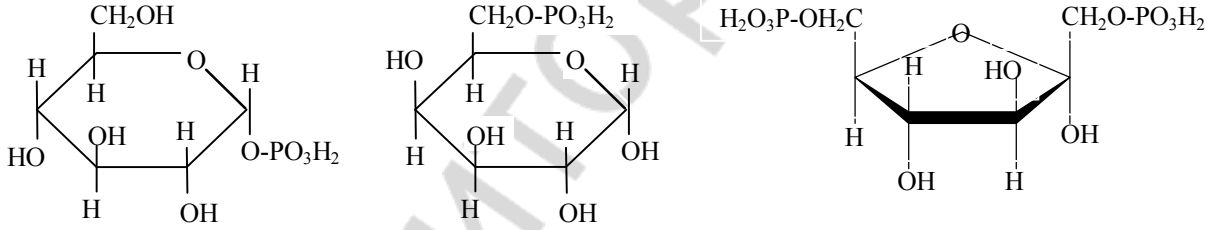
СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ МОНОСАХАРИДОВ

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



D-галактопираноза | 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-D-галактопираноза

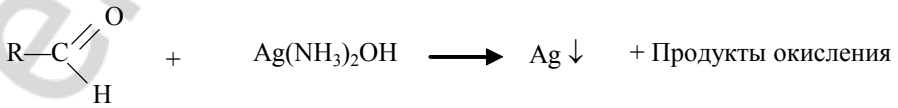
В метаболизме моносахаридов важную роль играют сложные эфиры фосфорной кислоты:



D-глюкозо-1-фосфат | D-глюкозо-6-фосфат | D-фруктозо-1,6-дифосфат

ОКИСЛЕНИЕ МОНОСАХАРИДОВ

Глюкоза и другие альдомонозы дают реакции «серебряного зеркала», Троммера, Фелинга, несмотря на то, что в растворе они находятся преимущественно в циклических формах, не содержащих альдегидной группы. Эти реакции проводятся в «жестких» условиях: при нагревании в щелочной среде. В таких условиях равновесие смещается в сторону образования ациклических форм.

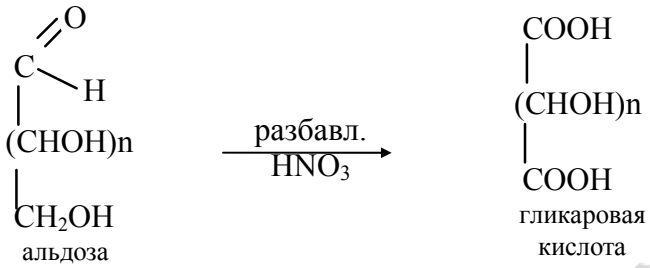


альдоза | Реактив Толленса

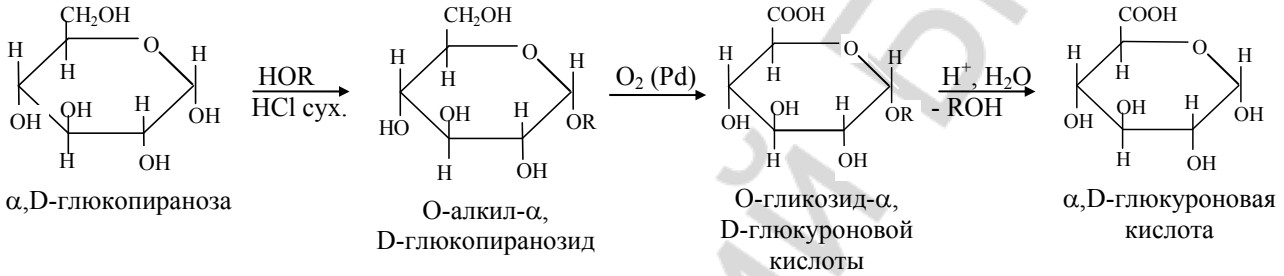
Реакция Фелинга является видоизмененной реакцией Троммера, так как реактив Фелинга представляет собой комплексное соединение Cu^{2+} с сегнетовой солью (К-, Na-виннокислый). Реактивы Толленса и Фелинга используют для обнаружения альдоз. Моносахариды и их производные, вступающие в реакции с этими реактивами, называют восстанавливающими.

Репозиторий БГМУ

При действии сильных окислителей окислению подвергается не только альдегидная группа, но и первичная спиртовая группа. При этом образуются гликаровые (сахарные) кислоты.

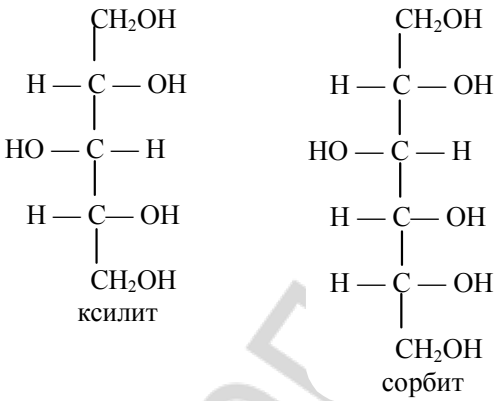


При окислении первичноспиртовой группы у последнего атома углерода альдогексоз без затрагивания альдегидной группы (путем ее защиты переводом в гликозид) образуются уроновые кислоты:



Уроновые кислоты (глюкуроновая, галактуроновая) входят в состав гетерополисахаридов, а также участвуют в детоксикации (связывании в виде гликозидов и выведении с мочой) ряда токсических соединений (фенолов, лекарственных веществ). Уроновые кислоты склонны к декарбоксилированию, в результате которого образуются соответствующие пентозы.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОНОСАХАРИДОВ

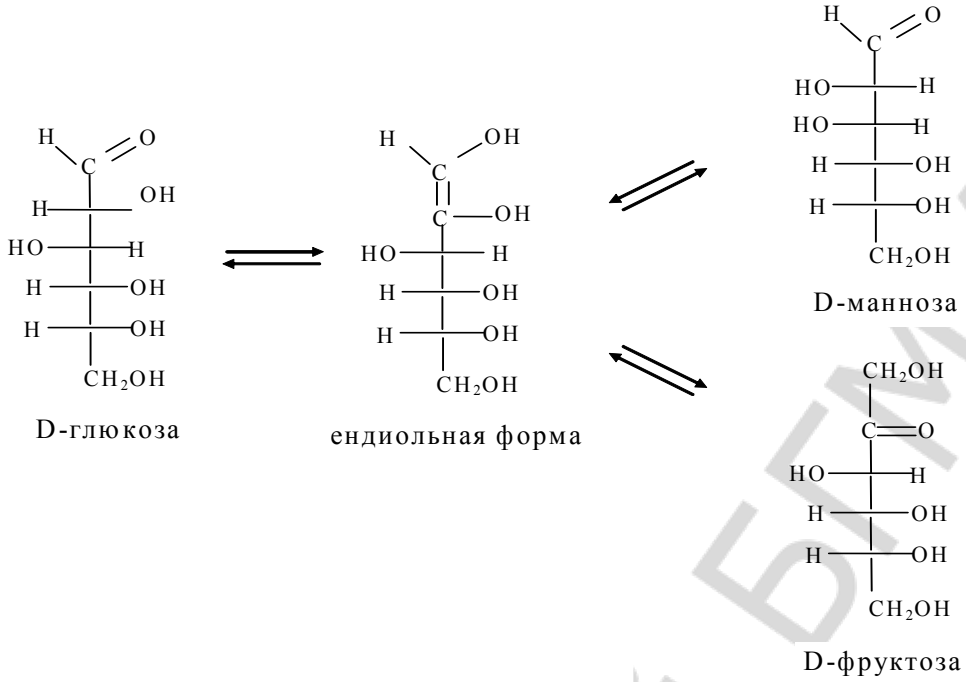


При восстановлении моносахаридов образуются многоатомные спирты — альдиты. В качестве восстановителя применяется водород в присутствии катализаторов. Альдиты представляют собой кристаллические, легко растворимые в воде вещества, обладающие сладким вкусом; используются как заменители сахара при сахарном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

РЕАКЦИИ ЭПИМЕРИЗАЦИИ МОНОСАХАРИДОВ

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

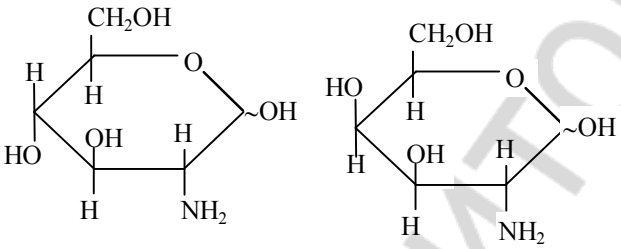
Рег. тор. ГГМУ



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.

АМИНОСАХАРА. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ



D-глюкозамин D-галактозамин

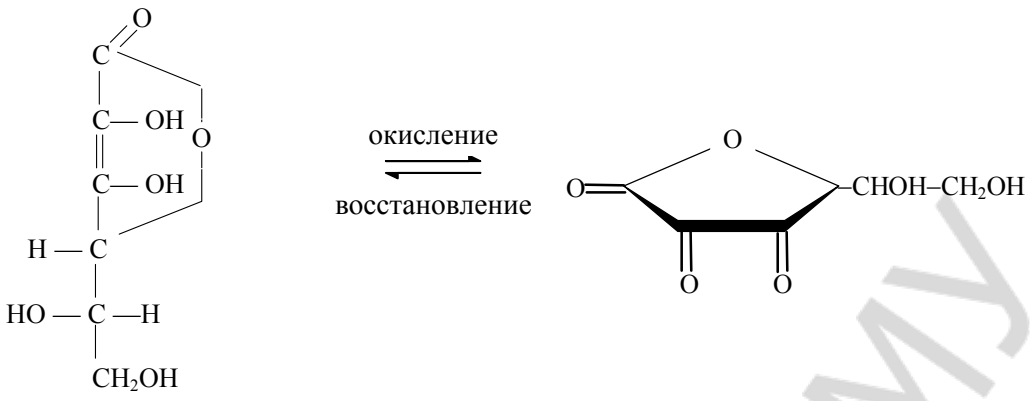
Эти производные, содержащие вместо гидроксильной аминогруппу (чаще всего при C_2), обладают основными свойствами. Входят в состав гетерополисахаридов, в составе которых аминогруппа часто ацетилирована.

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА (ВИТАМИН С)

Аскорбиновая кислота близка по структуре к моносахаридам и представляет собой γ-лактон 2-оксо-L-гулоновой кислоты. Проявляет довольно сильные кислотные свойства (pKa=4,2), обусловленные OH-группами ендиольного фрагмента. Аскорбиновая кислота синтезируется растительными и многими животными организмами. Исключение составляют морские свинки, некоторые птицы, обезьяны и человек. Поэтому в организм человека 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.

Репозиторий БГМУ



восстановленная форма окисленная форма

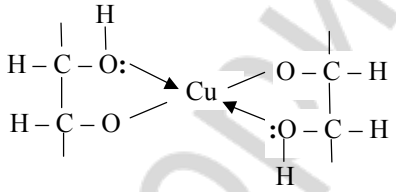
Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ НА НАЛИЧИЕ НЕСКОЛЬКИХ ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП

Определение нескольких гидроксильных групп в составе моносахаридов производится с помощью качественной реакции на многоатомные спирты, которые образуют с медь (II) гидроксидом растворимые в воде хелатные комплексы, имеющие интенсивно синюю окраску.

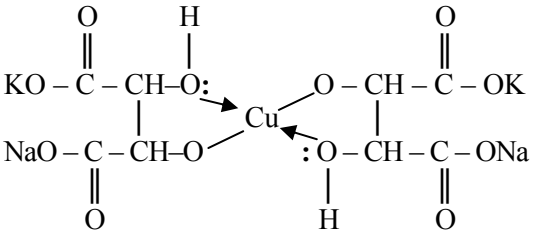
$$CuSO_4 + 2NaOH \longrightarrow Cu(OH)_2\downarrow + Na_2SO_4$$

Образующийся сначала голубой осадок $Cu(OH)_2$ растворяется при добавлении многоатомного спирта, что свидетельствует о наличии нескольких гидроксильных групп в соединении.



КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА АЛЬДЕГИДНУЮ ГРУППУ

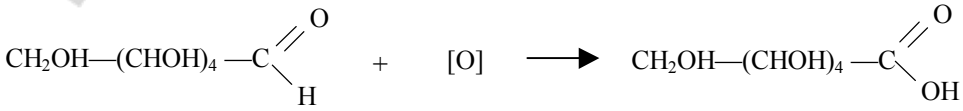
1. Качественная реакция с реактивом Фелинга. Реактив Фелинга представляет собой щелочной раствор медного алкоголята сегнетовой соли.



С глюкозой образует хелатный комплекс, имеющий интенсивную синюю окраску. Комплекс устойчив, и при нагревании его синий цвет не изменяется. Однако, если его нагреть в присутствии альдоз, то алкоголят гидролизуется, отщепляя сегнетову соль и $Cu(OH)_2$, который и окисляет глюкозу.

$$2Cu(OH)_2 \longrightarrow [O] + H_2O + 2CuOH$$
$$2CuOH \longrightarrow H_2O + Cu_2O$$

Выделяющийся в реакции кислород идёт на окисление глюкозы. В процессе окисления происходит глубокое расщепление молекул моносахарида с образованием кислот и оксикислот. Первым промежуточным продуктом окисления глюкозы является глюконовая кислота.



глюконовая кислота

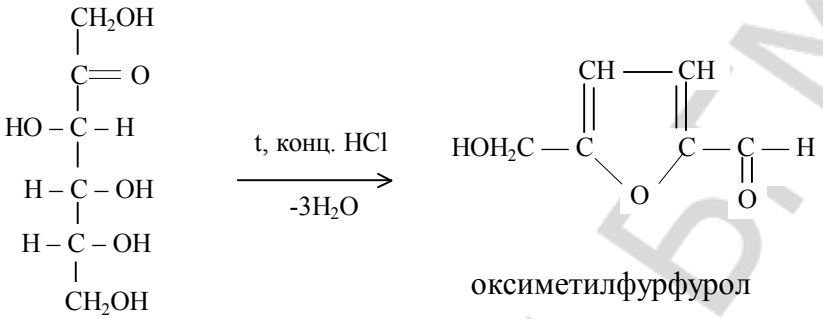
Реакция Фелинга применяется для открытия глюкозы в моче.

Репозиторий БГМУ

2. Реакция с фуксинсернистой кислотой. Эта качественная реакция на альдегидную группу оказывается отрицательной у моносахаридов, что связано с преимущественным нахождением моносахарида в растворе в циклической полуацетальной форме, не содержащей свободной альдегидной группы.

КАЧЕСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ НА КЕТОГЕКСОЗЫ (РЕАКЦИЯ СЕЛИВАНОВА)

Реакция основана на образовании оксиметилфурфурола, который затем конденсируется с резорцином, образуя комплекс, имеющий красную окраску.



оксиметилфурфурол

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Какие моносахариды относятся к гексозам:
а) глюкоза; б) рибоза; в) галактоза; г) фруктоза?

2. Укажите, чем различаются между собой рибоза и дезоксирибоза:
а) значением молярной массы;
б) числом атомов кислорода в молекуле;
в) циклическую форму образует только рибоза;
г) числом гидроксильных групп.

3. Какое соединение образуется при взаимодействии моносахарида со спиртом в присутствии «сухого» хлороводорода:
а) простой эфир; б) полный ацеталь;
в) сложный эфир; г) гликозид?

4. В какой среде гликозиды подвергаются гидролизу:
а) кислой; б) нейтральной;
в) щелочной; г) кислой и щелочной?

5. Как соотносятся между собой устойчивость α- и β-аномерных форм глюкозы в водном растворе:
а) более устойчива α-форма;
б) более устойчива β-форма;
в) устойчивость α- и β-форм одинакова?

6. Какие сложные эфиры D-глюкозы и D-фруктозы входят в состав растительных и животных организмов?
а) фосфаты; б) нитраты;
в) сульфаты; г) ацетаты.

Репозиторий БГМУ

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

№ n/n	Название опыта	Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Набл изм
1.	Доказательство наличия гидроксильных групп в глюкозе	К 10–12 кап. раствора глюкозы (54) прибавьте 4–5 кап. NaOH (21) и по каплям $CuSO_4$ (26). Образуется голубой осадок $Cu(OH)_2$, который растворяется при встряхивании с образованием прозрачного раствора медного алкоголята синего цвета			
2.	Качественная реакция на глюкозу, обусловленная наличием альдегидной группы (реакция Фелинга)	Поместите в пробирку 10–12 кап. раствора глюкозы (54), прибавьте 2 кап. раствора Фелинга (55) и нагрейте. Синяя окраска исчезает. Выпадает желтый осадок гидроксида меди (I), переходящий в оранжево-красный осадок оксида меди (I)			

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

№ n/n	Название опыта	Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюд изменен
3.	Сравнение реакции глюкозы и формалина с фуксинсернистой кислотой	В одну пробирку налейте 5–7 кап. формалина (32), в другую столько же раствора глюкозы (54) и добавьте в каждую по 3 кап. фуксинсернистой кислоты (33). В пробирке с формалином — красно-фиолетовое окрашивание, с глюкозой — реакция отрицательная			
4.	Качественная реакция на фруктозу (реакция Селиванова)	К 10 кап. р-ра фруктозы* прибавьте 10 кап. конц. HCl* и 1 шпатель резорцина*. При нагревании появляется темно-красное окрашивание			

Заключение _____

_____

_____

Дата Подпись препод

Репозиторий БГМУ

Занятие № 13.
Тема: Олиго- и полисахариды

Цель занятия: Сформировать знания принципов химического строения, структурной организации и основных химических превращений гомо- и гетерополисахаридов во взаимосвязи с их биологическими функциями.

Литература для подготовки

25. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 400–420.

26. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 43–53.

Исходный уровень

1. Таутомерия моносахаридов.
2. Получение и свойства (гидролиз) гликозидов.
3. Конформации альдогексоз.
4. Восстанавливающие свойства альдогексоз.
5. Механизм реакции ацетализации (A_N).

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите формулу лактозы по Колли-Толленсу и Хеуорсу и реакцию ее окисления реактивом Фелинга.
2. Напишите формулу сахарозы по Колли-Толленсу и Хеуорсу и реакцию ее гидролиза.
3. Напишите фрагмент молекулы гликогена и укажите типы связей.

Вопросы для обсуждения

1. Классификация полисахаридов; их биологическая роль.
2. Восстанавливающие дисахариды (мальтоза, лактоза, целлобиоза). Строение, цикло-оксо-таутомерия, биологическое значение.
3. Сахароза как представитель невосстанавливающих дисахаридов. Строение, гидролиз сахарозы.
4. Крахмал. Строение, свойства, реакции гидролиза. Биологическая роль крахмала.
5. Гликоген, его строение. Биологическая значимость разветвленной структуры гликогена.
6. Клетчатка, конформационное строение, свойства; распространенность в природе, роль в питании человека.
7. Декстран. Строение, применение в медицине продуктов частичного гидролиза декстрана.
8. Понятие о структуре гетерополисахаридов (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты). Строение по Хеуорсу, биологическая роль.

Информационная часть занятия

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ; ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Полисахаридами называются сложные углеводы (полигликозиды), способные подвергаться кислотному гидролизу с образованием моносахаридов или их производных. В отличие

Репозиторий БГМУ

от моносахаридов они, как правило, не имеют сладкого вкуса, аморфны, нерастворимы в воде (образуют коллоидные растворы). Полисахариды подразделяются 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 и источников углерода, 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. СТРОЕНИЕ, ЦИКЛО-ОКСО-ТАУТОМЕРИЯ, БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

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 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 гидроксилов обоих моносахаридных остатков. В результате дисахарид не сохраняет свободного полуацетального гидроксила, не может превращаться в таутомерную ациклическую (альдегидную) 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:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \xrightarrow{t,\ H^+} 2\ C_6H_{12}O_6$$

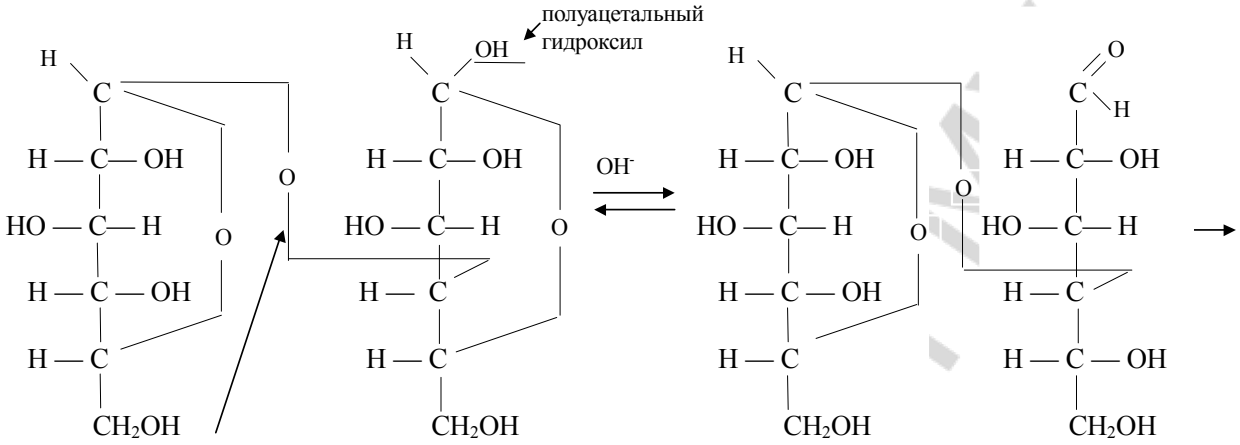
мальтоза α, D-глюкопираноза

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

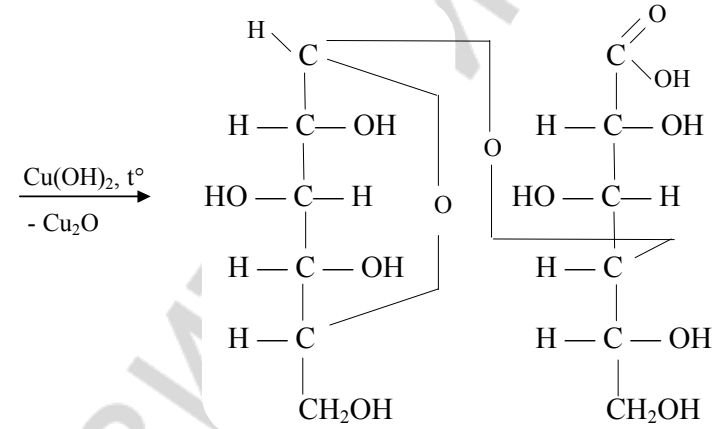
Репозиторий ВГМУ

окончанием «оза», так как мальтоза может еще образовывать гликозиды по свободному полуацетальному гидроксилу.

Строение мальтозы по Колли-Толленсу:

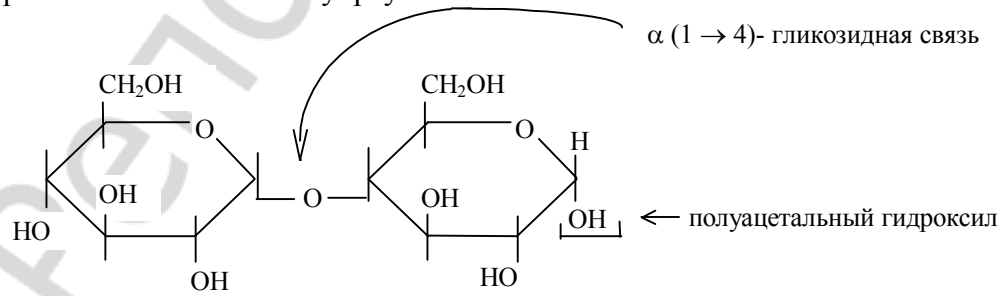


O-α,D-глюкопиранозил- (1→4) α,D-глюкопираноза (мальтоза)



мальтобионовая кислота

Строение мальтозы по Хеуорсу:

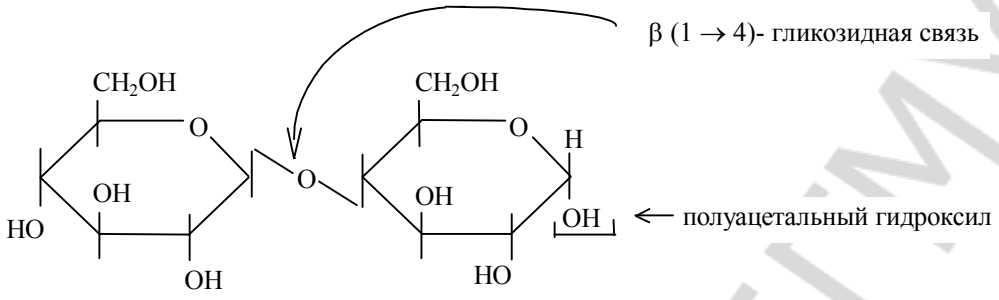


O - α, D- глюкопиранозил (1 → 4) α,D- глюкопираноза (α-мальтоза)

Целлобиоза получается при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы. В целлобиозе остатки двух молекул D-глюкопиранозы связаны β(1→4)- гликозидной связью. Отли-

чие 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.



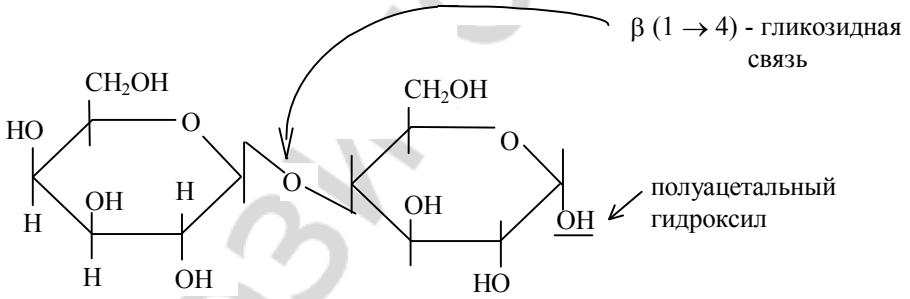
O - β, D- глюкопиранозил (1 → 4) α,D- глюкопираноза (α-целлобиоза)

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

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \xrightarrow{t,H^+} C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6$$

лактоза — β, D-галактопираноза — α, D-глюкопираноза

Остатки этих моносахаридов в лактозе связаны β (1→4)- 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.



O - β, D-галактопиранозил (1 → 4) α, D- глюкопираноза (α- лактоза)

β-Гликозидная связь имеет иное конформационное (пространственное) строение, чем α-гликозидная связь в мальтозе. Поэтому лактоза хуже растворима в воде, менее гигроскопична. Ее 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 микроорганизма Lactobacillus bifidus, расщепляющего лактозу с образованием молочной и уксусной кислот, которые препятствуют размножению патогенных бактерий. Кроме того, в грудном женском молоке содержится и ряд олигосахаридов (три-, тетра-, и пентасахариды), содержащих лактозу, связанную с аминосахарами и сиаловой кислотой (иногда фукозой). Эти олигосахариды также имеют большое значение для формирования естественной непатогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте грудных детей.

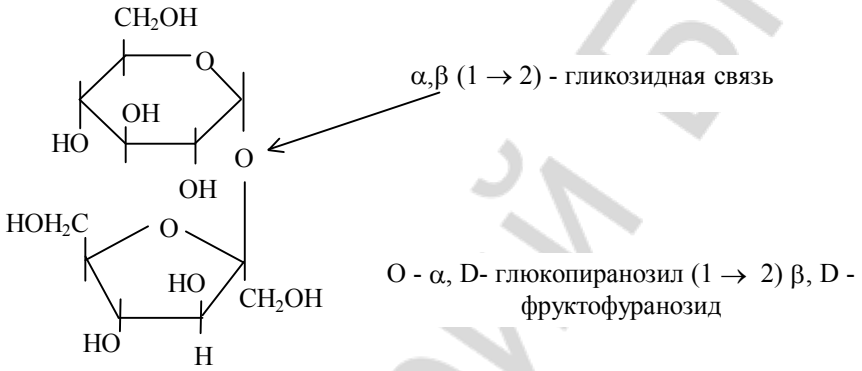
САХАРОЗА КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НЕВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ ДИСАХАРИДОВ. СТРОЕНИЕ, ГИДРОЛИЗ САХАРОЗЫ

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 (просто сахар). При гидролизе сахарозы образуются:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \xrightarrow{t,H^+} C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6$$

сахароза — α, D-глюкопираноза — β, D-фруктофураноза

Сахароза не обладает восстанавливающими свойствами и не мутаротирует, так как в образовании α,β(1→2)-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°. 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.

КРАХМАЛ. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КРАХМАЛА

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:

$$(C_6H_{10}O_5)n \longrightarrow (C_6H_{10}O_5)x \longrightarrow (C_6H_{10}O_5)m \longrightarrow n/2\ C_{12}H_{22}O_{11} \longrightarrow nC_6H_{12}O_6$$

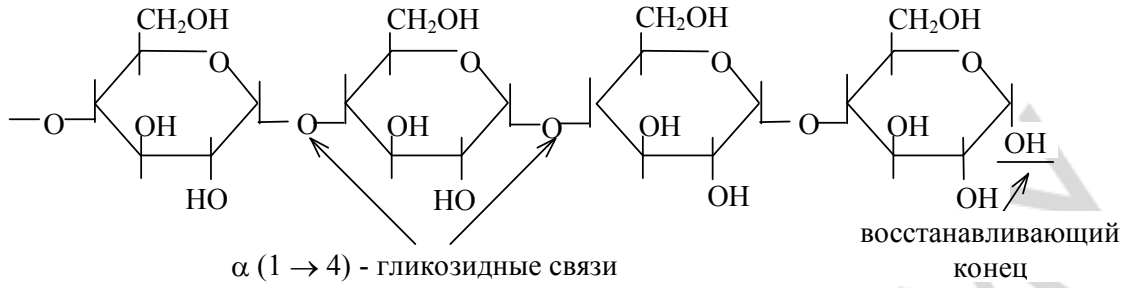
крахмал — р-римый крахмал ($x < n$) — декстрины ($m << n$) — мальтоза — α,D-глюкопираноза

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 %).

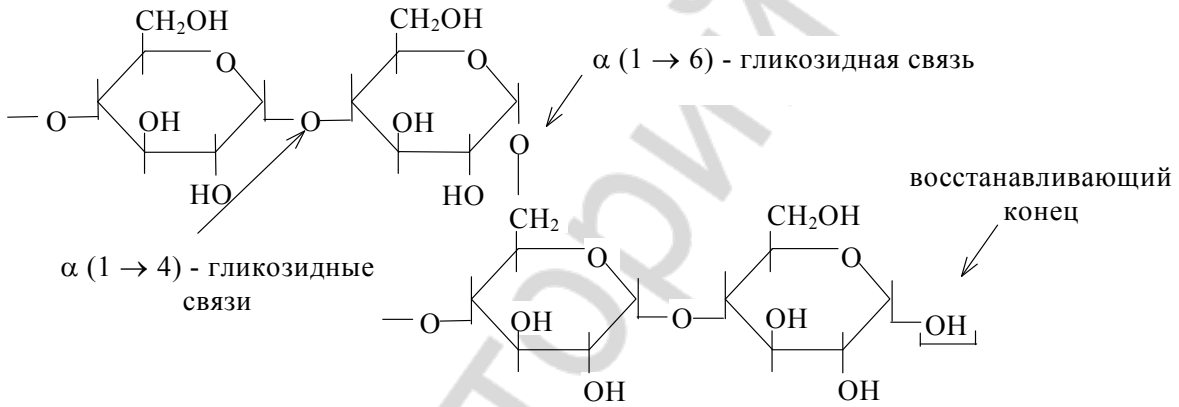
Репозиторий БГМУ

а) **α-Амилоза** состоит из остатков α,D-глюкопиранозы, связанных в линейную последовательность α(1→ 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 иодом имеет интенсивное сине-фиолетовое окрашивание.

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



В пищеварительном тракте человека происходит гидролиз крахмала под действием ферментов, расщепляющих α(1→4)- и α(1→6)-гликозидные связи. Конечными продуктами гидролиза являются α,D-глюкопираноза и мальтоза.

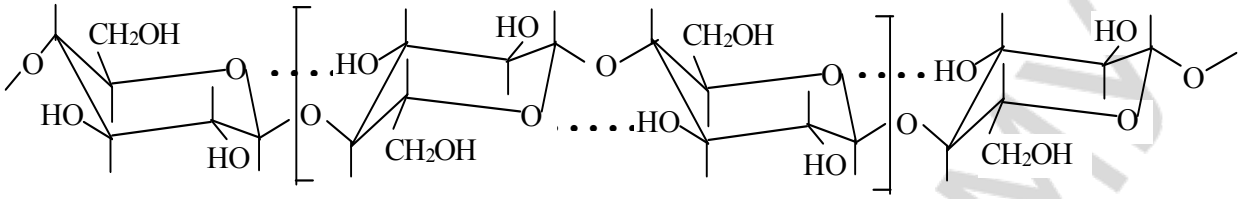
ГЛИКОГЕН, ЕГО СТРОЕНИЕ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗВЕТВЛЕННОЙ СТРУКТУРЫ ГЛИКОГЕНА

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 сильноразветвленная 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.

Репозиторий БГМУ

КЛЕТЧАТКА, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА. РОЛЬ В ПИТАНИИ

Целлюлоза или **клетчатка** представляет собой линейный гомополисахарид, состоящий из остатков β,D-глюкопиранозы, соединененных между собой β(1→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 гидроксилом 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.

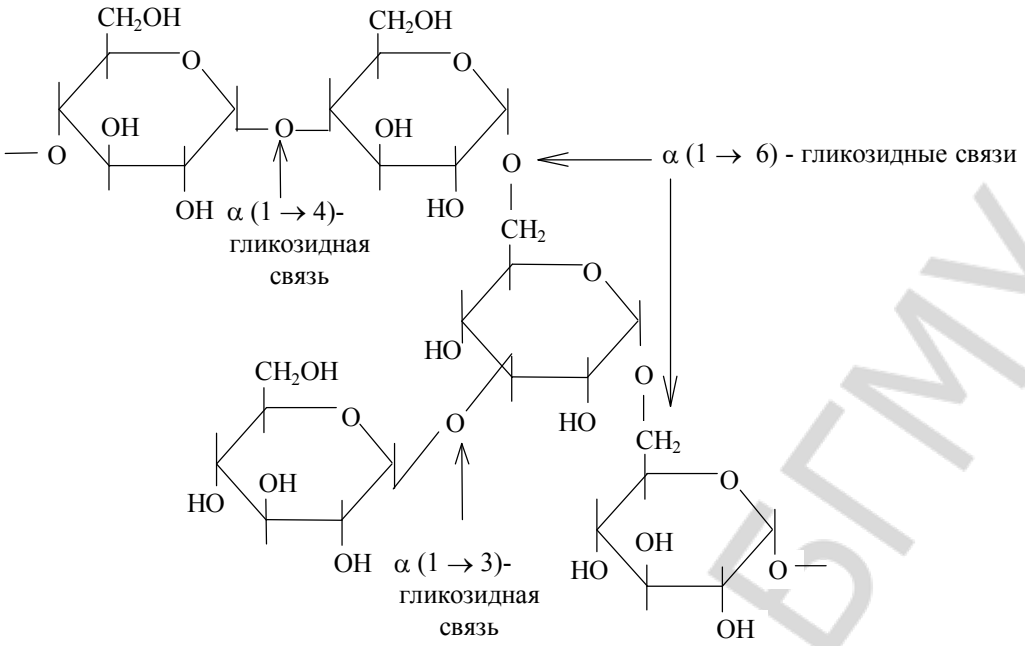
Клетчатка не расщепляется ферментами желудочно-кишечного тракта человека, но она должна быть обязательным компонентом пищи. Она выполняет следующие функции:

1) создает чувство насыщения;
2) стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта;
3) является субстратом для бактерий желудочно-кишечного тракта, синтезирующих витамины группы В;
4) участвует в формировании каловых масс;
5) способствует адсорбции токсических веществ в толстом кишечнике и их выведению, что снижает риск развития злокачественных новообразований толстого кишечника.

ДЕКСТРАН. СТРОЕНИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ ПРОДУКТОВ ЧАСТИЧНОГО ГИДРОЛИЗА ДЕКСТРАНА

Декстраны — $(C_6H_{10}O_5)n$ — полисахариды бактериального происхождения, построены из остатков α, D-глюкопиранозы. Их макромолекулы сильно разветвлены. Основным типом связи является α (1→6), а в местах разветвлений — α (1→4), α(1→3) и реже α (1→2)-гликозидные связи.

Репозиторий БГМУ



Нативный 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 NaCI (0,85 %) используется в качестве плазмозамещающих растворов (полиглюкин, реополиглюкин и др.).

ПОНЯТИЕ О СТРУКТУРЕ ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДОВ. СТРОЕНИЕ ПО ХЕУОРСУ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Гетерополисахариды — высшие полисахариды, при кислотном гидролизе которых образуется смесь производных моносахаридов — аминосахара и уроновые кислоты. Различают:

1) гликозаминогликаны;

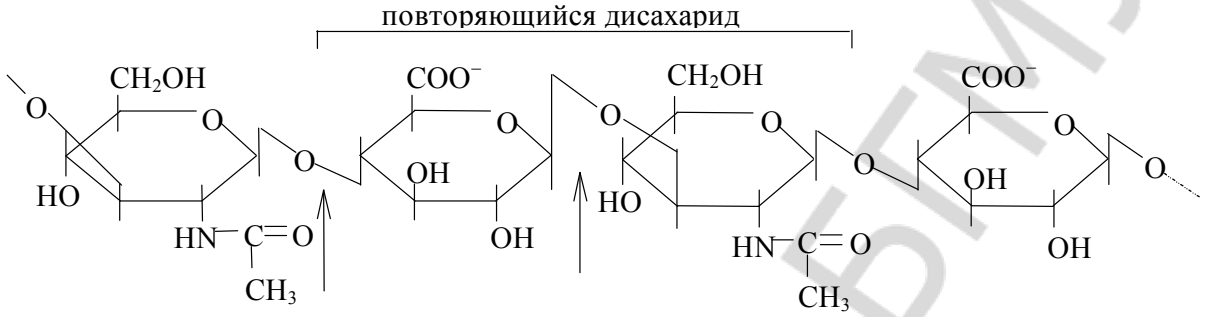
2) протеогликаны (гликозаминогликаны, ковалентно связанные с белком).

Гликозаминогликаны – гетерополисахариды с длинными неразветвленными цепями, состоящими из повторяющихся дисахаридных звеньев. Их называют гликозаминогликанами потому, что один из двух остатков в повторяющемся дисахариде представлен аминосахаром (N-ацетилглюкозамином или N-ацетилгалактозамином). В большинстве случаев, один из этих аминосахаров сульфатирован (этерифицирован остатками серной кислоты), а второй представляет собой уроновую кислоту. Присутствие у многих сахарных остатков ионизированных сульфатных или карбоксильных групп придают 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.

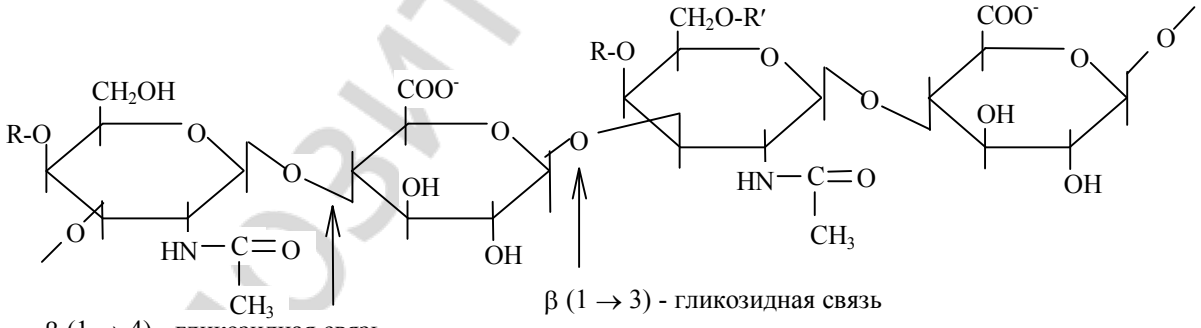
Репозиторий БГМУ

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 β (1→3) гликозидной связью. Повторяющиеся же дисахаридные фрагменты связаны друг с другом β (1→4) гликозидными связями, образующимися между полуацетальным гидроксилом N-ацетилглюкозамина и спиртовым гидроксилом 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:



хондроитинсульфат

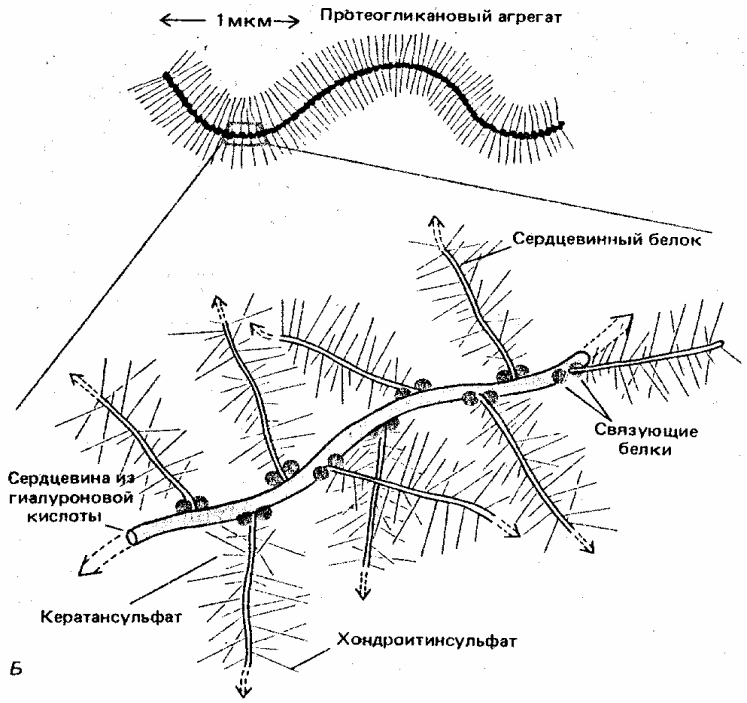
Хондроитин-4-сульфат: R = SO_3^-, R′ = H; хондроитин-6-сульфат: R = H, R′ = SO_3^-
Хондроитин-4,6-дисульфат: R = R′ = SO_3^-.

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 О-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:

Репозиторий БГМУ



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.

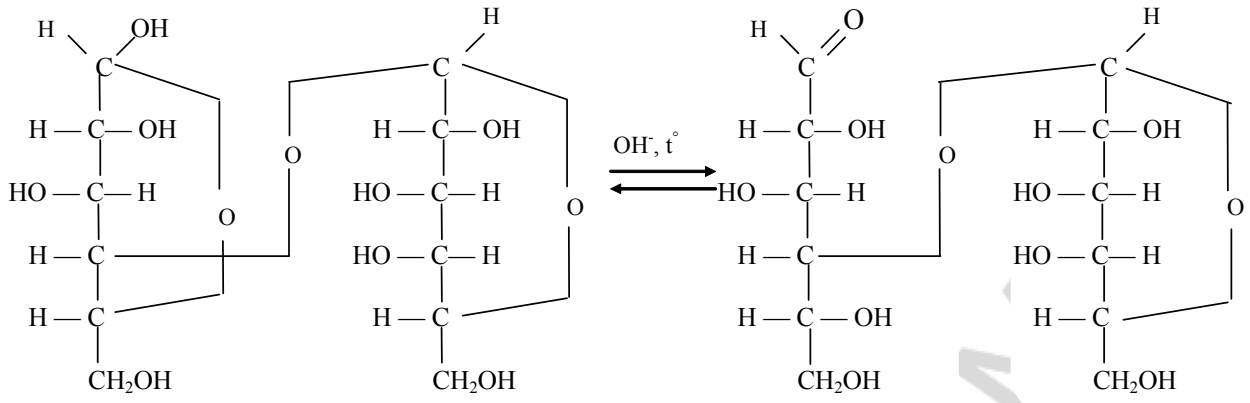
Гликопротеины входят в состав всех органов, тканей и клеток организма человека и животных; они содержатся в секреторных жидкостях и плазме крови. Функции их чрезвычайно разнообразны. Среди них встречаются ферменты, гормоны, белки иммунной системы, компоненты плазмы крови, муцины, рецепторы клеточных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

Практическая часть занятия

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ДИ- И ПОЛИСАХАРИДОВ

Реакции, используемые для обнаружения восстанавливающих дисахаров. Мальтоза и лактоза имеют свободные полуацетальные гидроксилы и в щелочной среде при нагревании могут переходить в таутомерные формы, содержащие альдегидные группы, и поэтому дают качественные реакции на альдегидную группу (обладают восстанавливающими свойствами). В отличие от мальтозы и лактозы, сахароза не имеет свободного полуацетального гидроксила и относится к невосстанавливающим дисахаридам.

Репозиторий ГомГМУ



Лактоза
O- β,D -галактопиранозил (1→4) α,D- глюкопираноза

альдегидная форма лактозы

Гидролиз сахарозы. При нагревании в кислой среде сахароза гидролизуется на α,D-глюкопиранозу и β, D-фруктофуранозу:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \xrightarrow{H_2O,\ t} \underset{\alpha,\ D\text{-глюкоза}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\beta,\ D\text{-фруктоза}}{C_6H_{12}O_6}$$

После нейтрализации кислотного гидролизата в нем обнаруживают глюкозу и фруктозу. Глюкозу — реакцией Фелинга; фруктозу — реакцией Селиванова.

Качественная реакция на крахмал. При добавлении йода к крахмальному клейстеру образуется синее окрашивание, которое исчезает при нагревании и вновь появляется после охлаждения Появление синего окрашивания обусловлено образованием комплекса йода со вторичной α-спиральной структурой амилозы.

Доказательство отсутствия восстанавливающих свойств у крахмала. Крахмал дает отрицательную реакцию с раствором Фелинга и свежеосажденным $Cu(OH)_2$ (реактив Тромера), что указывает на отсутствие восстанавливающих свойств.

Кислотный гидролиз крахмала. При нагревании крахмала в кислой среде происходит его гидролиз. Гидролиз крахмала протекает ступенчато, с образованием смеси декстринов, мальтозы и глюкозы, которые с йодом дают различную окраску. Конечный продукт гидролиза — α,D-глюкопираноза легко обнаруживается по реакции с раствором Фелинга.

$$\underset{\text{крахмал}}{(C_6H_{10}O_5)_n} \xrightarrow{t,\ H^+} \underset{\text{растворимый крахмал}}{(C_6H_{10}O_5)_x} \longrightarrow \underset{\text{декстрины}}{(C_6H_{10}O_5)_m} \xrightarrow{n/2} \underset{\text{мальтоза}}{(C_{12}H_{22}O_{11})}$$

$$\longrightarrow \underset{\alpha,\ D\text{- глюкопираноза}}{nC_6H_{12}O_6}$$

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

i. Какие функции выполняют углеводы в живой природе?

а) источники энергии в метаболических процессах;
б) структурные компоненты клеточных стенок растений;
в) участвуют в процессах клеточного узнавания;
г) некоторые используются как лекарственные средства.

ii. Какой дисахарид не обладает восстанавливающими свойствами?

Репозиторий БГ

а) мальтоза; б) сахароза;
в) лактоза; г) целлобиоза.

iii. Какие типы гликозидной связи характерны для крахмала?
а) α (1→4); б) α (1→6);
в) β (1→4); г) α (1→3).

iv. В какой среде полисахариды подвергаются гидролизу?
а) нейтральной; б) кислой;
в) щелочной; г) кислой и щелочной.

v. Какие типы реакций возможны для целлюлозы?
а) окисление кислородом; б) этерификации;
в) брожения; г) гидролиз.

vi. Какие углеводы относятся к гетерополисахаридам?
а) гепарин; б) крахмал;
в) хитин; г) целлюлоза.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

аткий ход нения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
обирку помес- ап. раствора са- 7), в другую е р-ра лактозы вьте в каждую п. реактива Фе-) и осторожно				
ку поместите 15– створа сахарозы кап. HCl конц.* и е количество) (для равномер- ния). Смесь ите пробирку от- овину гидроли- рализуйте его (21). Смесь бу- ться нейтрализо- сли при добавле- 1–2 кап. раство- ра (55) появляет- ватая окраска. вор обесцвечи- обходимо доба- 2–3 кап. щелочи 21). После ней- ли к раствору 2 кап. р-ра Фе-) и нагрейте				

Окончание табл.

аткий ход нения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
ейся части ата добавьте онц. HCl* и 1 кристаллическо- ина*, нагрейте				
ап. крахмально- ера добавьте твора Люголя вляется синее ние, которое ис- и нагревании				
ап. крахмально- ера проделывают				

Репозиторий БГМУ

Троммера или Фелинга (55)				
бирок наливают воды, подкра- аствором Люго- атем в колбочку 8–10 мл крах- клейстера, до- мл разб. H_2SO_4 ез каждую ми- чения берут не- апель гидроли- бирку с раство- ля. По мере гид- ахмала образу- трины, которые				

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

аткий ход нения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
дают разную ок-дролиз проводят р, пока раствор ерестанет окра- Остаток гидро-йтрализуют ще-роводят качест-еакцию на глю-твором Фелинга				

ение _____

_____

_____

_____

Подпись преподавателя

Репозиторий БГМУ

Занятие № 14.
Тема: Структура и реакционная способность аминокислот как гетерофункциональных соединений. Качественные реакции аминокислот

Цель занятия: Обсудить особенности структуры и реакционной способности аминокислот как гетерофункциональных соединений, являющихся структурными компонентами пептидов и белков. Сформировать навыки проведения качественных реакций для обнаружения аминокислот и их определенных фрагментов в структуре пептидов и белков.

Литература для подготовки

27. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 314–345.

28. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 54–62.

Исходный уровень

1. Кислотность и основность органических соединений.
2. Стереоизомерия. D,L-стереоизомеры.
3. Реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе. Получение амидов кислот и их гидролиз.
4. Химические свойства аминов. Основность и нуклеофильность аминогруппы.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства аминокислот: аланина, лизина, аспарагиновой кислоты. Оцените влияние pH среды на заряд каждой аминокислоты.
2. На примере валина напишите уравнения реакций по –COOH группе:
   а) этерификации с C_2H_5OH;
   б) декарбоксилирования in vitro и in vivo.
3. На примере аланина напишите уравнения реакций аминокислот по $–NH_2$ группе:
   а) с формальдегидом;
   б) с азотистой кислотой;
   в) окислительного дезаминирования.
4. Напишите схему реакции переаминирования α-кетоглутаровой кислоты с L-аланином.

Вопросы для обсуждения

1. Особенности строения протеиногенных аминокислот.
2. Классификация и отдельные представители биогенных аминокислот.
3. Амфотерные свойства аминокислот, влияние pH среды на кислотно-основные свойства аминокислот.
4. Реакции аминокислот по — COOH группе.
5. Реакции аминокислот по — NH_2 группе.
6. Биологически важные реакции α-аминокислот:

– реакции дезаминирования (неокислительного и окислительного);
– реакции переаминирования;
– декарбоксилирование α-аминокислот; биогенные амины и биорегуляторы (коламин, гистамин, γ-аминомасляная кислота).

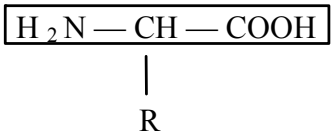
Репозиторий БГМУ

Репозиторий БГМУ

Информационная часть занятия

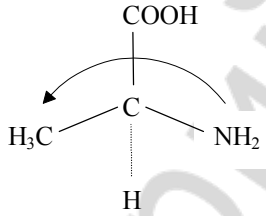
ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

В природе существует около 300 аминокислот, однако в структуре белков обнаружено только 20 из них, получивших название протеиногенных аминокислот. Это α,L-аминокислоты.



Биогенные аминокислоты содержат амино- и карбоксильную группы у одного и того же α-углеродного атома и отличаются друг от друга строением радикала R.

Аминокислоты называют по принципам международной номенклатуры гетерофункциональных соединений, активно используют тривиальные названия, принятые ИЮПАК. При написании первичной структуры пептидов и белков применяют трехбуквенные обозначения (обычно первые 3 буквы тривиального названия). Все биогенные аминокислоты, кроме глицина, имеют в структуре асимметрический атом углерода (это обычно α-углеродный атом) и существуют в виде энантиомеров, относящихся к D- и L-стереохимическим рядам. В белках животных организмов представлены L-аминокислоты, в белках микроорганизмов и пептидах могут встречаться и D-аминокислоты. D-аминокислоты организмом человека не усваиваются. Согласно R,S-номенклатуре, большинство природных L-аминокислот имеет S-конфигурацию.



S (–) аланин

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ БИОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

В зависимости от признака, положенного в основу деления на группы, имеется несколько классификаций биогенных аминокислот:

а) по кислотно-основным группам, наличию других функциональных групп и радикалов (нейтральные, кислые, основные, оксиаминокислоты, серосодержащие, ароматические, гетероциклические, иминокислоты);

б) по природе радикала, его полярности и способности к ионизации (аминокислоты с гидрофобным радикалом и аминокислоты с гидрофильным радикалом).

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

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 ионогенным радикалом при определенных значениях pH находятся в ионизированном состоянии и несут на радикале заряд:

Репозиторий БГМУ

а) отрицательный:

аспарагиновая кислота $^{-}OOC — CH_2 —$

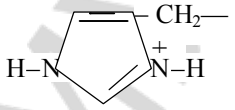
глутаминовая кислота $^{-}OOC — CH_2 — CH_2 —$

б) положительный:

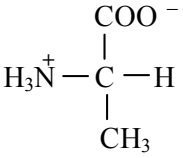
лизин $H_3N^{+} — (CH_2)_4 —$

аргинин $H_2N^{+} = C(NH_2) — NH — (CH_2)_3 —$

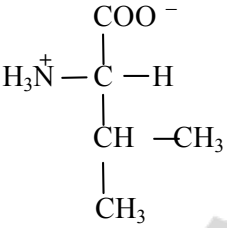
гистидин



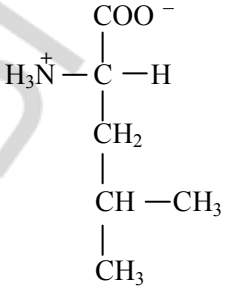
Гидрофобные аминокислоты:



2-амино-пропановая кислота
L-аланин Ala

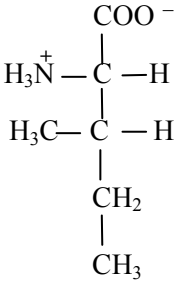


2-амино-3-метилбутановая кислота
L-валин Val

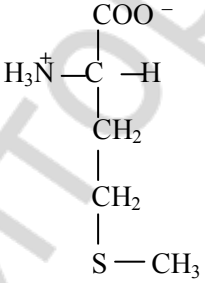


2-амино-4-метилпентановая кислота

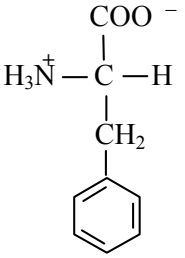
L-лейцин Leu



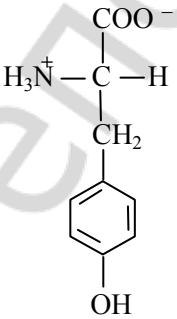
2-амино-3-метилпентановая кислота
L-изолейцин Ile



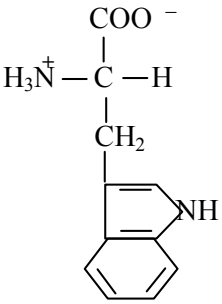
2-амино-4-метилтиобутановая кислота
L-метионин Met



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



2-амино-3-(п-гидрокси-фенил)-пропановая кислота
L-тирозин Tyr

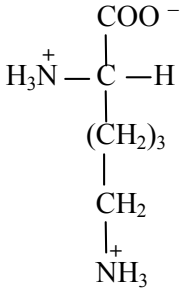


2-амино-3-(3-индолил)-пропановая кислота
L-триптофан Trp

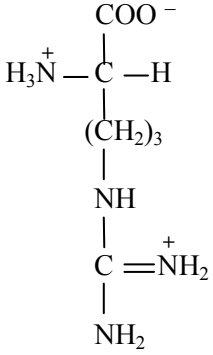
Репозиторий БГМУ

Гидрофильные аминокислоты.

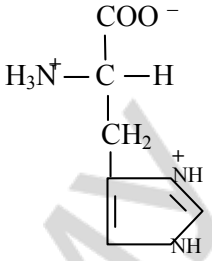
Аминокислоты с полярным ионизирующимся положительно радикалом:



2,6-диаминогексановая кислота
L-лизин Lys

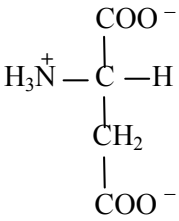


2-амино-5-гуанидилпентановая кислота
L-аргинин Arg

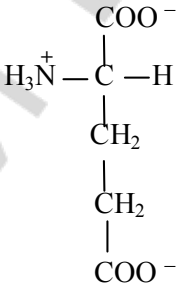


2-амино-3-(4-имидазолил)-
пропановая кислота
L-гистидин His

Аминокислоты с полярным ионизирующимся отрицательно радикалом:

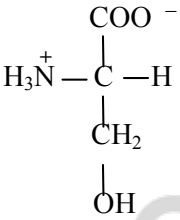


2-аминобутандиовая кислота
L-аспарагиновая кислота
Asp

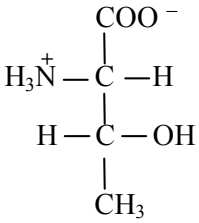


2-аминопентандиовая
L-глутаминовая кислота
Glu

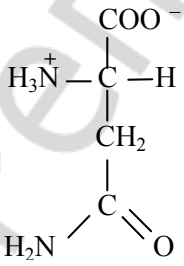
Гидрофильные аминокислоты с полярным неионизирующимся радикалом:



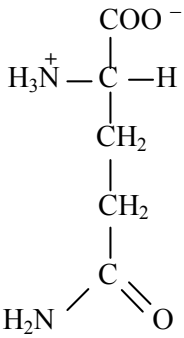
2-амино-3-гидроксипропановая кислота
L-серин
Ser



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



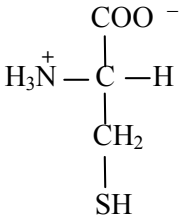
моноамид 2-аминобутандиовой кислоты
L-аспарагин
Asn



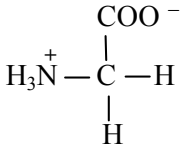
моноамид 2-аминопентандиовой кислоты
L-глутамин
Gln

Репозиторий БГМУ

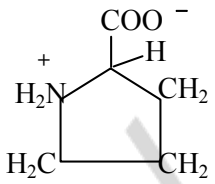
Специальные аминокислоты:



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



2-амино-этановая кислота
Глицин
Gly



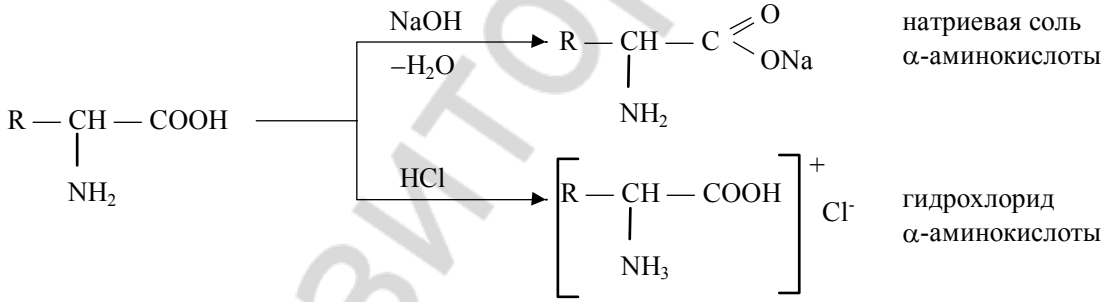
2-пирролидин-карбоновая кислота
L-пролин
Pro

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: арг, вал, гис, иле, лей, лиз, мет, тре, три, фен. Аргинин и гистидин являются незаменимыми только для детей первого года жизни; в организме взрослого человека они синтезируются.

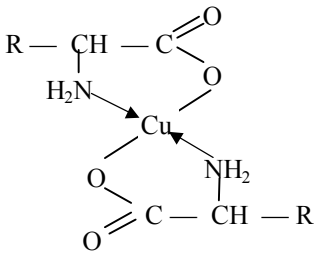
АМФОТЕРНЫЕ СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ, ВЛИЯНИЕ PH СРЕДЫ НА КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ

α-Аминокислоты представляют собой твердые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде и буферных растворах. Растворы многих аминокислот имеют сладкий вкус.

Аминокислоты являются амфотерными соединениями, так как содержат кислотный (COOH) и основной (NH_2) центры. Поэтому α-аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и с кислотами:

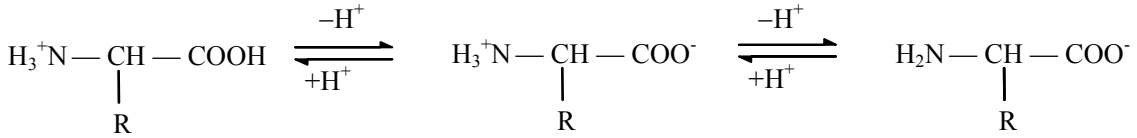


Еще одним проявлением амфотерности является способность аминокислот образовывать растворимые комплексные соединения с Cu^{2+} синего цвета:



В твердом состоянии и в водной нейтральной среде α-аминокислоты существуют в виде биполярных ионов (цвиттер-ионов). На диссоциацию аминокислот оказывает влияние pH среды. В очень кислых растворах NH_2 протонирована полностью, а COOH группа практически неионизирована. В сильно щелочных растворах — наоборот. 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 биполярным ионом:

Репозиторий БГМУ



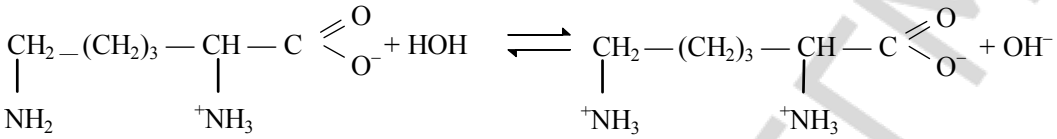
катионная форма
сильно кислая среда

биполярный ион (амфиион)

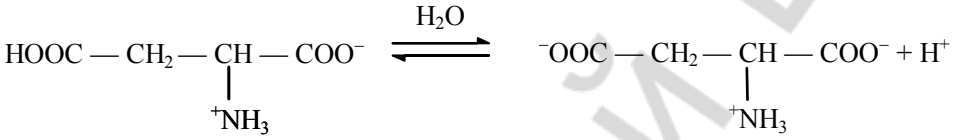
анионная форма
сильно щелочная среда

$\longleftarrow$ pH $\longrightarrow$

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



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



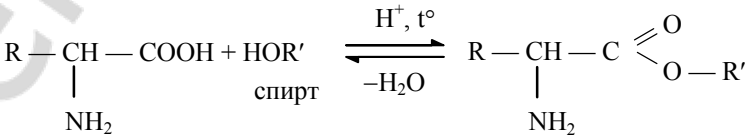
Значения pI аминокислот
ала — 6,0
вал — 5,96
лей — 5,98
мет — 5,74
цис — 5,07
фен — 5,48
асп — 2,77
глу — 3,22
асн — 5,41
глн — 5,65
лиз — 9,74
гис — 7,59
арг — 13,76

Характеристикой состояния раствора амфотерного электролита является pI, то есть pH изоэлектрического состояния, при котором одинаковы концентрации положительно и отрицательно заряженных форм, или числа ионизированных кислотных и основных групп (для макромолекул). Значение pI определяется величинами констант диссоциации кислотной и основной функций: $pI = 0{,}5(pK_1 + pK_2)$.

В изоэлектрическом состоянии суммарный электрический заряд молекул равен нулю и аминокислота обладает наименьшей растворимостью и электрофоретической подвижностью. Для большинства аминокислот и их амидов pI 4,5–6,0 и лишь для кислых и основных аминокислот смещается, соответственно, в кислую и щелочную область.

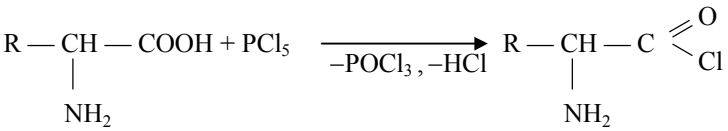
РЕАКЦИИ АМИНОКИСЛОТ ПО КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЕ

Реакция этерификации:



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

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

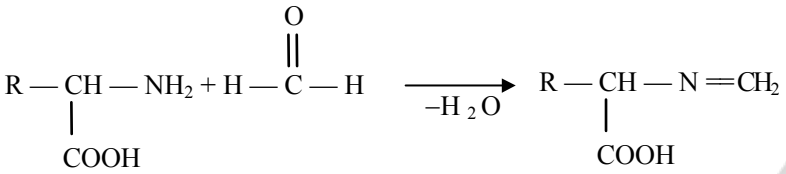


Репозиторий БГМУ

Реакция используется для активации карбоксильной группы при пептидном синтезе.

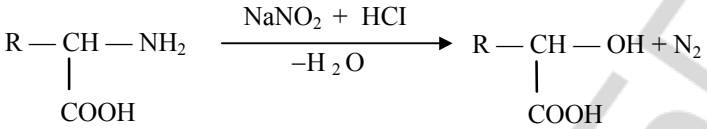
РЕАКЦИИ АМИНОКИСЛОТ ПО АМИНОГРУППЕ

Реакция с формальдегидом:



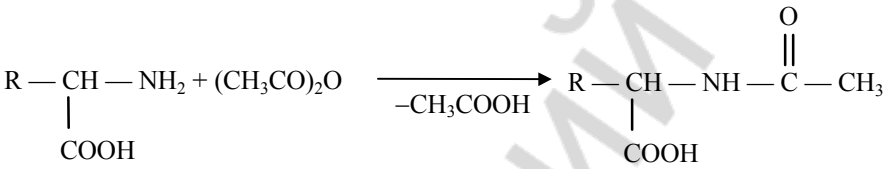
Эта реакция лежит в основе количественного определения α-аминокислот методом формольного титрования щелочью (метод Серенсена).

Реакция с азотистой кислотой:



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

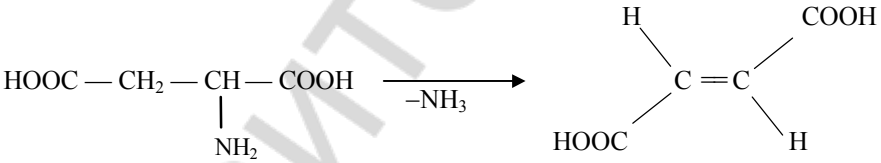
Реакция ацилирования:



Реакция используется для «защиты» аминогрупп при пептидном синтезе.

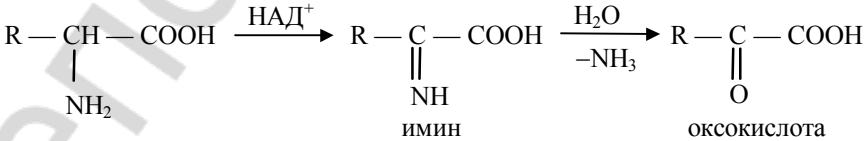
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ α-АМИНОКИСЛОТ

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



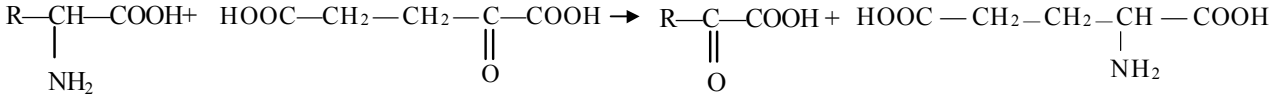
аспарагиновая кислота фумаровая кислота

и окислительным (с участием ферментов дегидрогеназ и кофермента НАД$^+$ или НАДФ$^+$):



имин оксокислота

Трансаминирование (переаминирование). Это 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.

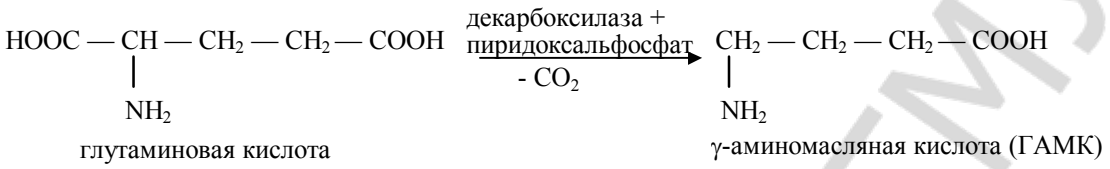


α-аминокислота α-кетоглутаровая кислота α-кетокислота глутаминовая кислота

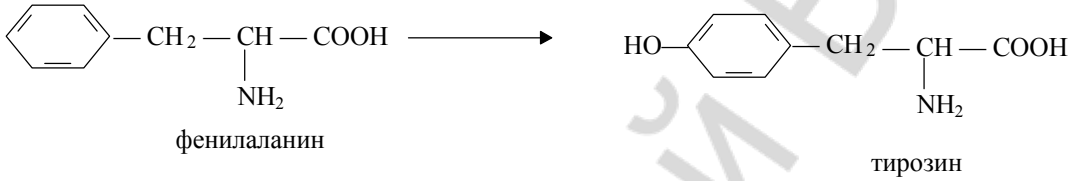
Репозиторий БГМУ

Реакция протекает в присутствии фермента трансаминазы и кофермента пиридоксальфосфата.

Декарбоксилирование. Процесс декарбоксилирования α-аминокислот ведет к образованию биогенных аминов. Биогенные амины в организме выполняют важные биологические функции. Например, γ-аминомасляная кислота принимает участие в обменных процессах, происходящих в головном мозге, является нейромедиатором. В медицинской практике под названием гаммалон, или аминалон, применяется при лечении нервно-психических заболеваний.



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

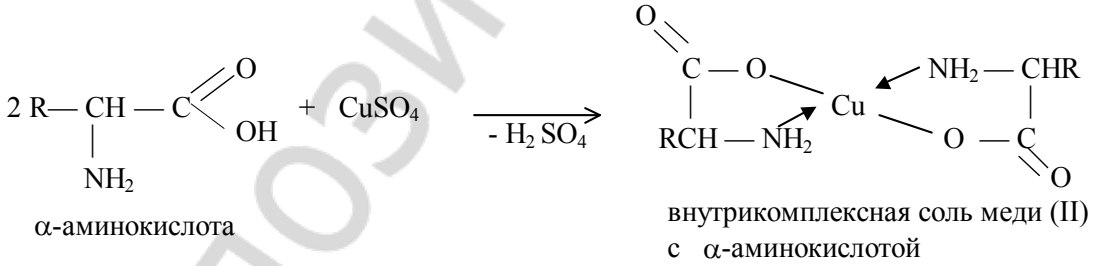


При генетически обусловленном отсутствии в организме фермента, катализирующего этот процесс, развивается тяжелое заболевание — фенилкетонурия.

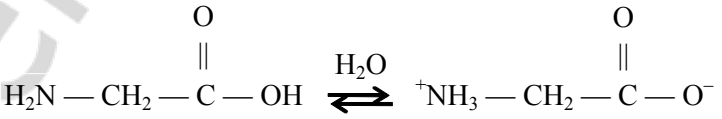
Практическая часть занятия

РЕАКЦИИ НА АМИНОКИСЛОТЫ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ НАЛИЧИЕ ДВУХ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

Реакция аминокислот с солями меди. Аминокислоты как амфотерные соединения образуют с ионами меди растворимые в воде внутрикомплексные хелатные соединения ярко-синего цвета:

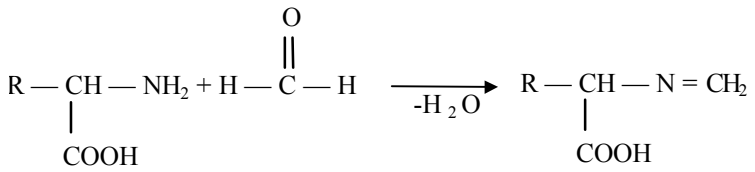


Отсутствие кислой реакции у глицина доказывает амфотерность аминокислот:



Действие формальдегида на аминокислоты. Формальдегид способен вступать в реакцию A_N (нуклеофильного присоединения с последующим элиминированием воды) с аминами и аминокислотами, при этом аминогруппа аминокислот превращается в метиленаминогруппу (замещенный имин). Свободная карбоксильная группа метиленаминокислоты вызывает изменение pH среды (среда становится кислой), что фиксируется по изменению окраски индикатора.

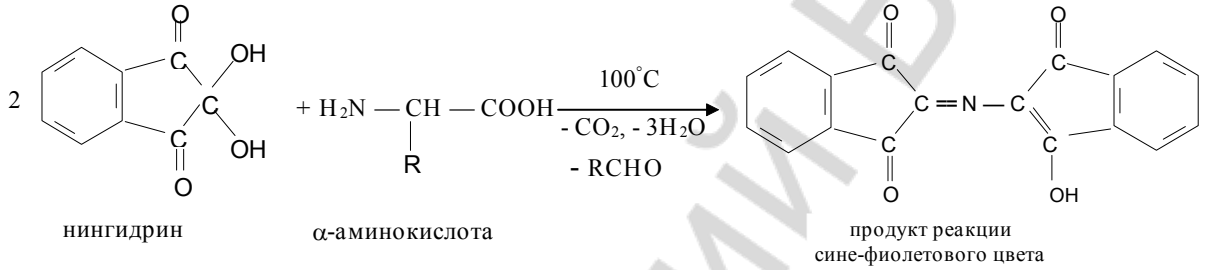
Репозиторий БГМУ



Эта реакция лежит в основе количественного определения аминокислот в биологических субстратах — метода формольного титрования по Серенсену.

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА АМИНОКИСЛОТЫ

Реакция с нингидрином. Нингидриновая реакция характерна для аминогрупп α-аминокислот и свободных аминогрупп аминокислот, входящих в состав пептидов и белков. Аминокислоты при кипячении с водным раствором нингидрина дают продукт реакции с максимумом поглощения при 570 нм (комплекс, имеющий сине-фиолетовое окрашивание). Нингидриновая реация используется для определения наличия α-аминокислот в исследуемых биологических жидкостях.



Реакция Эрлиха **(с п-диметиламинобензальдегидом в серной кислоте). Используется для обнаружения триптофана (красно-фиолетовое окрашивание).**

Ксантопротеиновая реакция (с конц. HNO_3) служит для обнаружения α-аминокислот, содержащих в радикале циклы ароматического характера (фенилаланин, тирозин).

Реакция с ацетатом свинца **применяется для обнаружения цистеина (осадок черного цвета).**

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Укажите незаменимые аминокислоты:
   а) арг; б) мет; в) фен; г) про.

2. Выберите справедливые утверждения. Неполярные гидрофобные аминокислоты:
   а) не растворяются в воде;

   б) в структуре белков радикалы неполярных аминокислот находятся внутри глобул и участвуют в гидрофобном взаимодействии;

   в) содержат алифатический радикал;

   г) могут содержать ароматический радикал.

3. Какие свойства подтверждают структуру биполярного иона аминокислоты?
   а) температура плавления;

   б) высокая растворимость в воде, нерастворимость в неполярных растворителях;

   в) реакция дезаминирования;

Репозиторий БГМУ

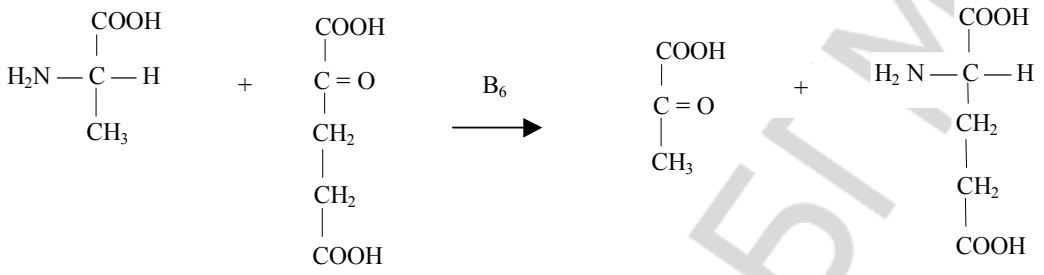
г) кислотно-основные свойства.

4. В какой среде аланин имеет положительный заряд?

а) в кислой; б) в щелочной;

в) в нейтральной; г) в среде, близкой к нейтральной.

5. Назовите следующее превращение:



а) дезаминирование; б) декарбоксилирование;

в) гидроксилирование; г) переаминирование.

6. Какой реакцией можно обнаружить ароматические аминокислоты в составе пептидов и белков?

а) биуретовой; б) ксантопротеиновой;

в) формольным титрованием по Серенсену; г) декарбоксилированием?

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

аткий ход нения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
%-ного рас- лицина добав- исталлик мед- лороса (3) и лик ацетата 42). Встряхи-				
0,2%-ного рас- лицина* добав- каплю 0,2%- створа индика- тилового крас- Отмечают из- е окраски ин- а				
40%-ного рас- ормалина (32) ют 1 кап. ин- а метилового о*. К окрашен- расному) раст- горожно до- 2N NaOH* до льной реакции желтеет). К ному ней- му раствору ют 3 кап. 0,2 N а глицина*. уют изменение раствора				

Окончание табл.

аткий ход нения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
%-ного рас- лицина добав- каплю 0,03%- створа нингид- месь нагрева- ипения. Отме- менение окра-				

Заключение

Репозиторий БГМУ

Дата

Подпись преподавателя

Занятие № 15.
Тема: Пептиды, строение, свойства, значение. Уровни организации белковых молекул. Строение и функции гемоглобина

Цель занятия: Сформировать представление об уровнях организации белковых молекул в зависимости от характера аминокислотной последовательности, стереохимических особенностях пептидной связи и типах взаимодействий, участвующих в формировании и стабилизации структуры белковых молекул, их конформационной подвижности.

Литература для подготовки

29. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 345–369.

30. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 62–79.

Исходный уровень

1. Теория кислотности и основности Бренстеда-Лоури.
31. Реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе.
32. Водородная связь.
33. Реакции окисления тиолов и восстановления дисульфидов.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите уравнения реакций получения следующих дипептидов: глицилфенилаланина, аланилглутаминовой кислоты, тирозиласпарагина, валиларгинина. В виде какого иона полученные дипептиды будут находиться в крови при физиологическом значении pH.
2. Напишите уравнение реакции окисления трипептида глутатиона.

Вопросы для обсуждения

i. Пептиды, определение и номенклатура. Первичная структура пептидов и белков. Функции пептидов в процессах жизнедеятельности.

3. Строение трипептида глутатиона. Его роль в окислительно-восстановительных процессах.

Репозиторий БГМУ

4. Отдельные представители пептидов.
5. Искусственный синтез пептидов.

34. Электронное и пространственное строение пептидной связи.

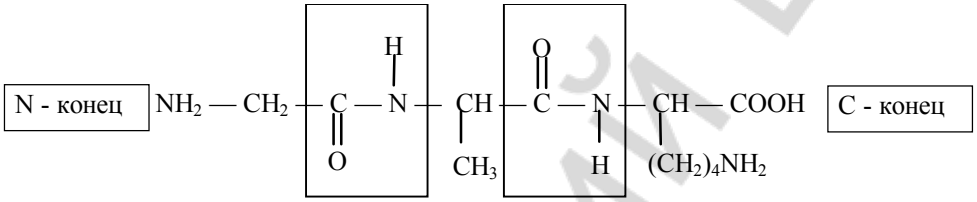
35. Понятие о вторичной (α-спираль и β-конформация, β-поворот) и третичной структурах белков. Домены. Факторы, стабилизирующие структуру белков.

36. Понятие о четвертичной структуре. Гемоглобин, строение, свойства, значение.

Информационная часть занятия

ПЕПТИДЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И НОМЕНКЛАТУРА. ФУНКЦИИ ПЕПТИДОВ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Пептиды — природные или синтетические вещества, построенные из остатков α-аминокислот, соединенных амидными (пептидными) связями. Названия пептидов строятся путем последовательного перечисления аминокислотных остатков, начиная с N-конца, с добавлением суффикса *–ил*, кроме последней С-концевой аминокислоты, для которой сохраняется ее полное название.



трипептид глицилаланиллизин

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.

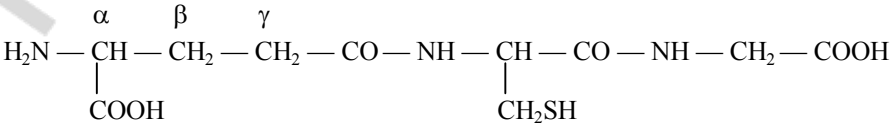
В отличие от белков пептиды имеют более разнородный аминокислотный состав, в частности, довольно часто включают аминокислоты D-ряда.

Основные функции пептидов:

– регуляторная (рилизинг-факторы или либерины, нейромедиаторы);
– гормональная (окситоцин, вазопрессин, брадикинин, гастрин и др.);
– антибиотическая (грамицидин A, B, C, S; актиномицин D и др.);
– антиоксидантная (глутатион и др.);
– регуляторы митоза (факторы роста);
– функция витаминов (фолиевая кислота);
– пептидные алкалоиды (эрготамин и др.);
– токсическая (фаллоидин, аманитин и др.).

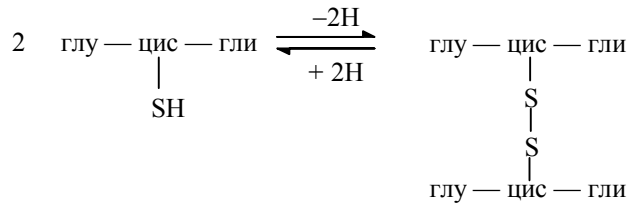
СТРОЕНИЕ ТРИПЕПТИДА ГЛУТАТИОНА

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



Наличие цистеина в составе глутатиона обуславливает возможность существования последнего как в восстановленной, так и окисленной формах.

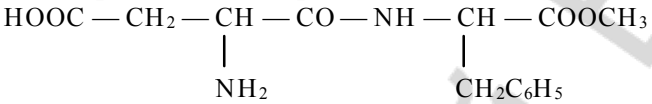
Репозиторий БГМУ



Глутатион участвует в ряде окислительно-восстановительных процессов. Он выполняет функцию протектора белков, т. е. вещества, предохраняющего белки со свободными тиольными группами –SH от окисления с образованием дисульфидных связей – S– S–. Это касается тех белков, для которых такой процесс нежелателен. Глутатион в этих случаях принимает на себя действие окислителя и таким образом «защищает» белок.

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПЕПТИДОВ

Аспартам — дипептид, состоящий из остатков L-аспарагиновой кислоты и метилового эфира L-фенилаланина, используется в качестве заменителя сахара – низкокалорийной пищевой добавки. Почти в 200 раз слаще сахарозы.



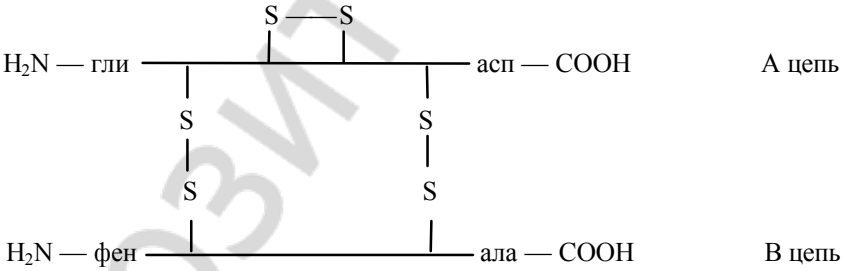
Нейропептиды (опиатные пептиды). К ним относятся пептиды, содержащиеся в головном мозге. Первые два представителя нейропептидов, названные энкефалинами, были выделены из мозга животных в 1975 г. Оба являются пентапептидами, отличающимися только С-концевой α-аминокислотой.

Тир — Гли — Гли — Фен — Мет **метионин-энкефалин**

Тир — Гли — Гли — Фен — **Лей** лейцин-энкефалин

Эти пептиды оказывают обезболивающее действие и используются как лекарственные средства.

Инсулин — гормон, ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков, вырабатывается β-клетками поджелудочной железы.



Инсулин

С недостатком инсулина в организме связаны серьезные нарушения углеводного обмена (сахарный диабет). Он состоит из двух пептидных цепей А и Б, соединенных двумя дисульфидными мостиками. Цепь А содержит 21, а цепь Б — 30 аминокислотных остатков. Инсулин применяется для лечения сахарного диабета.

ИСКУССТВЕННЫЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ

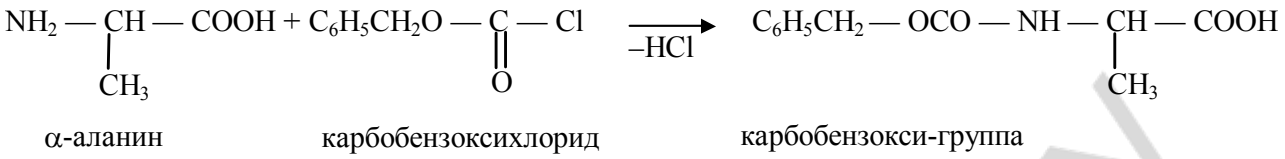
Классический синтез пептидов осуществляется в растворе. В настоящее время разработана стратегия синтеза пептидов, заключающаяся в использовании на соответствующих этапах защиты (блокирования) одних и активации других функциональных групп. Активными должны быть функциональные группы, образующие амидную связь, т. е. карбоксильная группа одной аминокислоты и аминогруппа другой аминокислоты.

Схема синтеза дипептида аланилвалина

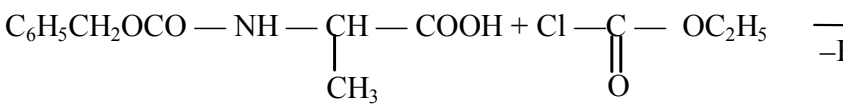
Репозиторий БГМУ

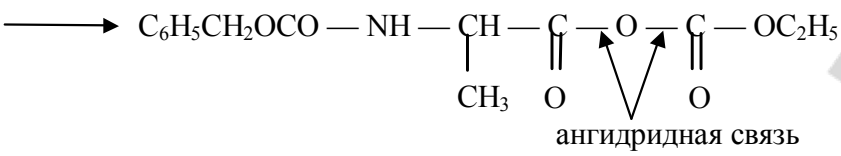
1-й КОМПОНЕНТ — АЛАНИН

защита NH_2-группы



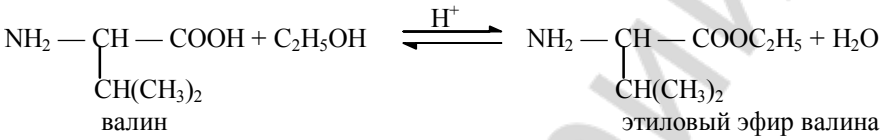
активация COOH-группы



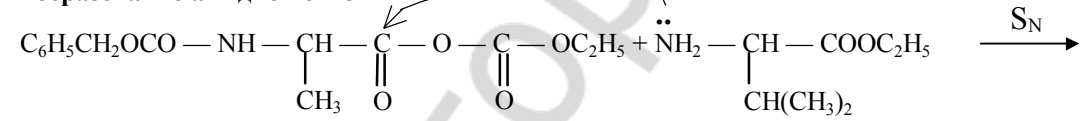


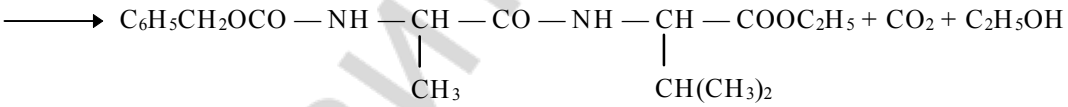
2-й КОМПОНЕНТ — ВАЛИН

защита COOH-группы



образование амидной связи





удаление защиты

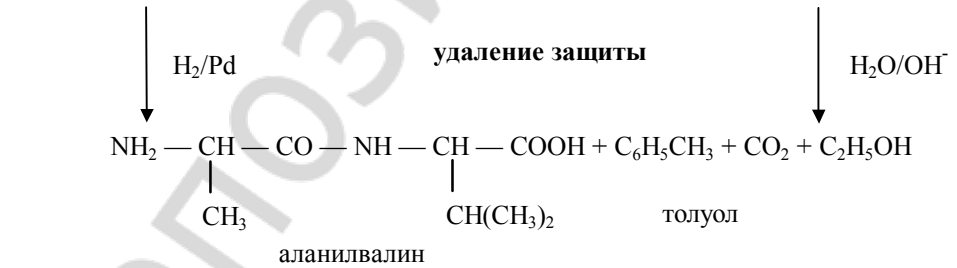
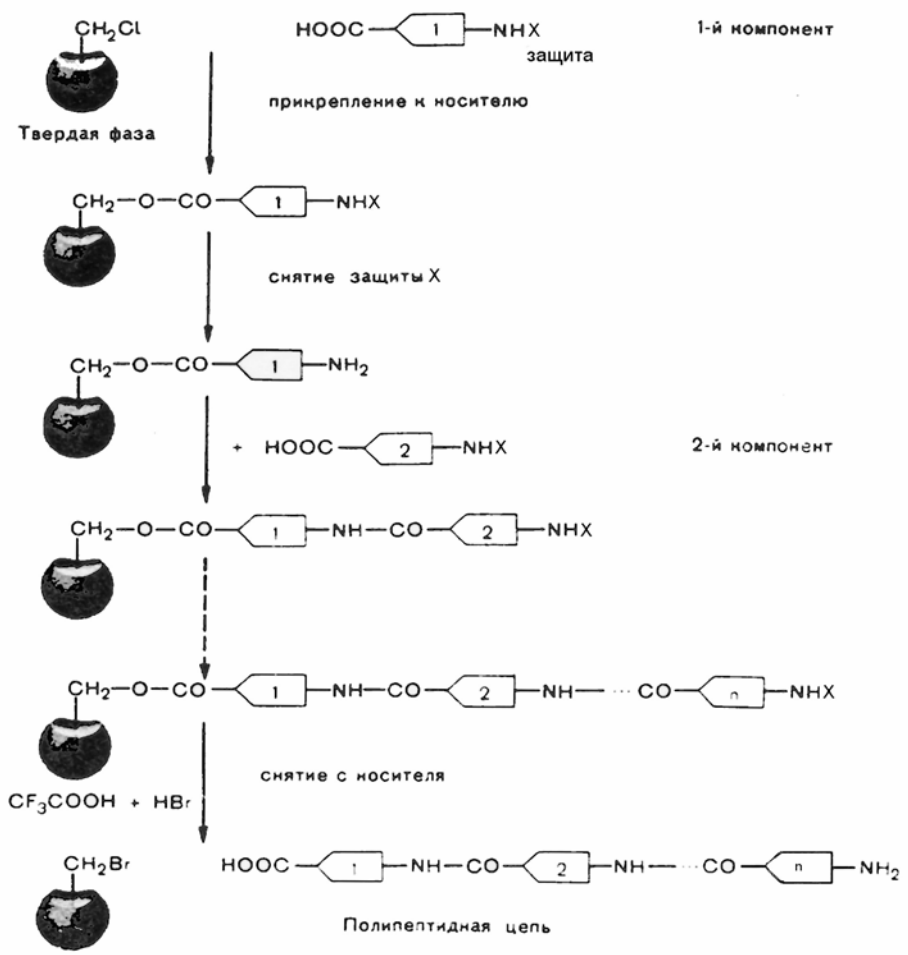


Схема твердофазного синтеза полипептидов:

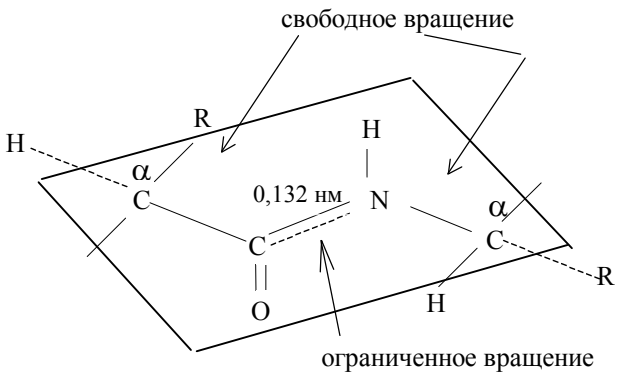
Репозиторий БГМУ



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.

ЭЛЕКТРОННОЕ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

Пептидная связь имеет плоскостную структуру: атомы C, O и N находятся в sp^2-гибридизации; у атома N имеется p-орбиталь с неподеленной парой электронов; образуется p-π-сопряженная система, приводящая к укорочению связи C–N (0,132 нм). Наличие плоской сопряженной системы является причиной затруднения вращения вокруг связи C–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 C—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 можее быть представлена в виде ряда расположенных под углом друг к другу плоскостей пептидных групп, соединенных между собой через α-углеродные атомы связями C_{α}—N и C_{α}—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.

ПОНЯТИЕ О ВТОРИЧНОЙ И ТРЕТИЧНОЙ СТРУКТУРАХ БЕЛКОВ. ФАКТОРЫ, СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ СТРУКТУРУ БЕЛКОВ

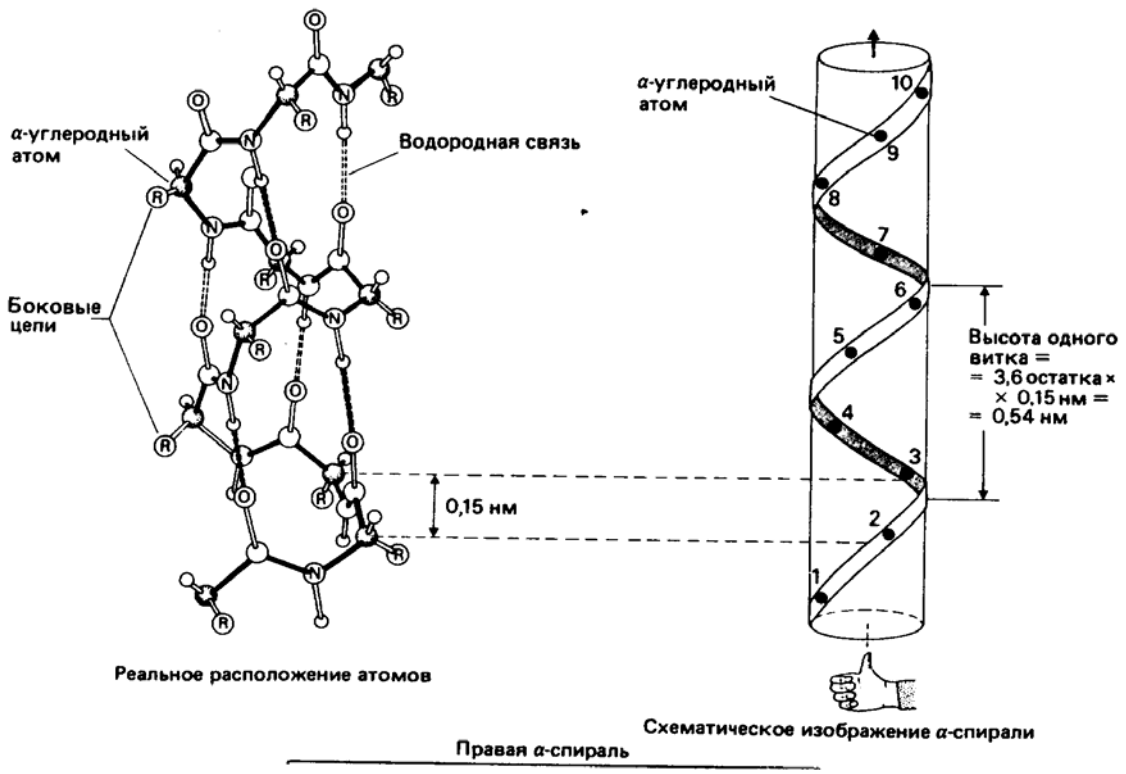
Для высокомолекулярных полипептидов и белков наряду с первичной структурой характерны более высокие уровни организации, которые принято называть *вторичной, третичной и четвертичной* структурами.

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*.

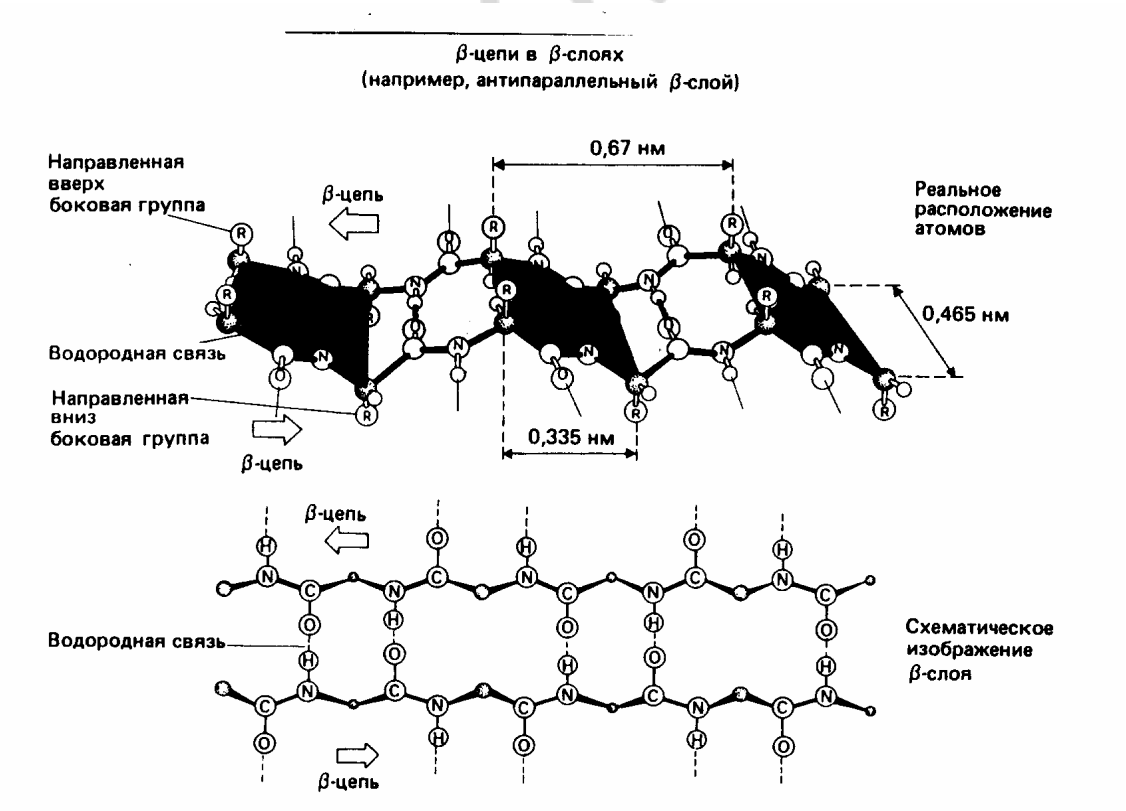
α-Спираль представляет собой правозакрученную, регулярную спиральную структуру. Правый ход спирали связан с тем, что в ее образовании принимают участие остатки L-α-амино-кислот. На виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка. Высота одного витка

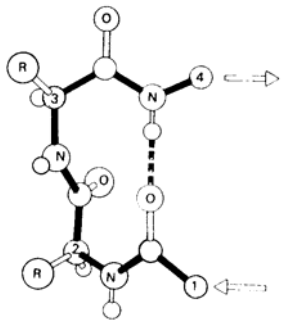
0,54 нм. α-Спираль стабилизируется водородными связями между NH- и CO-группами основной цепи. CO-группа каждой аминокислоты соединяется водородной связью с NH-группой аминокислоты, расположенной в линейной последовательности на 4 остатка впереди.

Репозиторий БГМУ



β-Структура образуется из довольно вытянутых полипептидных цепей. β-Структура бывает двух видов: а) параллельный β-складчатый слой, если направление полипептидных цепей одинаково и 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.



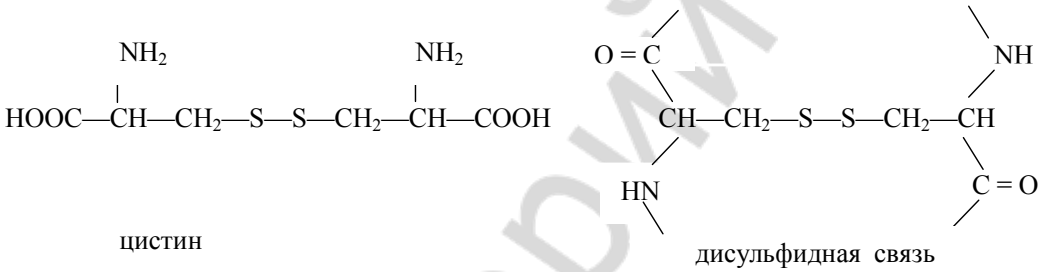


β-Изгиб.

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 CO-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.

Полипептидная цепь, включающая элеметы 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.



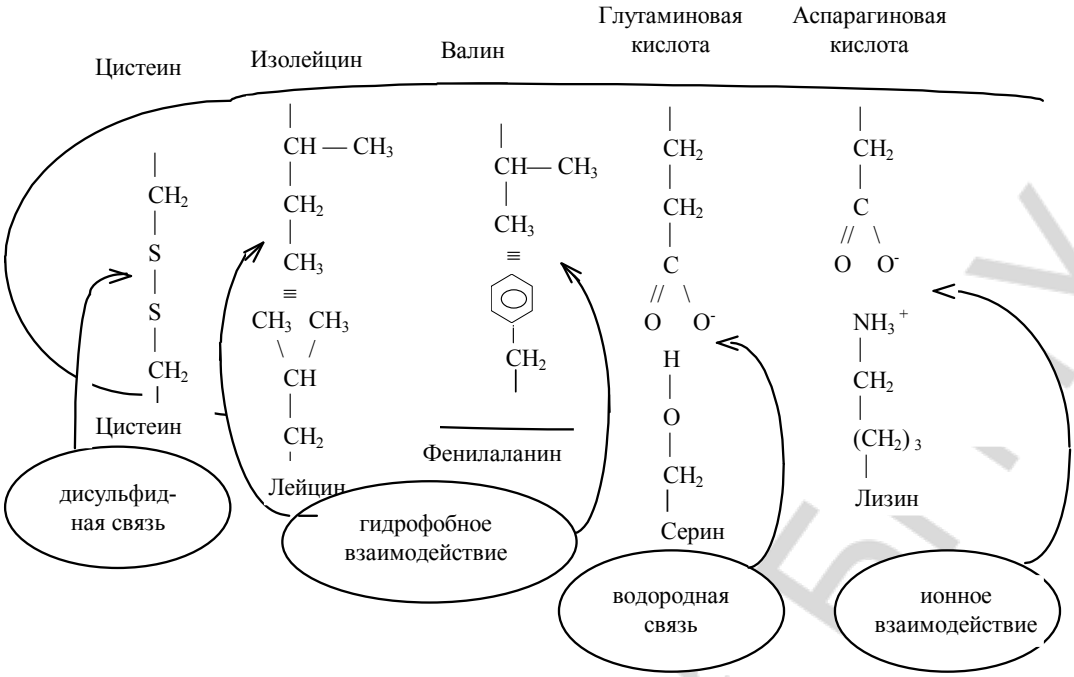
Большое значение для формирования третичной структуры имеют водородные связи, а также ионное и гидрофобное взаимодействия. Нековалентные связи очень слабы, но благодаря большому числу индивидуальных слабых взаимодействий определяют пространственную форму и стабильность белковой молекулы.

Водородные связи, как правило, образуются между подвижным атомом водорода, несущим частичный положительный заряд (кислотный центр), например, — OH, — 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 CO — и NH — группами спирализованной или складчатой полипептидной цепи. В неполярном окружении энергия водородной связи CO. . . HN 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, OH группы серина, треонина или тирозина, SH-группы цистеина, NH_2-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.

Репозиторий БГМУ



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 (мультимера). Каждая отдельная полипептидная цепь в структуре мультимера называется протомером. Протомеры комплементарны и связываются в единую надмолекулярную структуру нековалентными связями. Самостоятельный протомер чаще всего не обладает биологической активностью. Примером белка с четвертичной структурой может служить гемоглобин. 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. Гем расположен в углублении, имеющемся в каждой из четырех субъединиц гемоглобина, в так называемом *гемовом кармане*. Протомер гемоглобина связывает кислород точно так же, как миоглобин. Молекула же гемоглобина обнаруживает существенные отличия:

1) кислород связывается молекулой гемоглобина кооперативно, т. е. связывание одной молекулы O_2 облегчает связывание последующей;

2) молекула гемоглобина способна воспринимать «информацию» из окружающей среды и, как следствие, изменять сродство к кислороду.

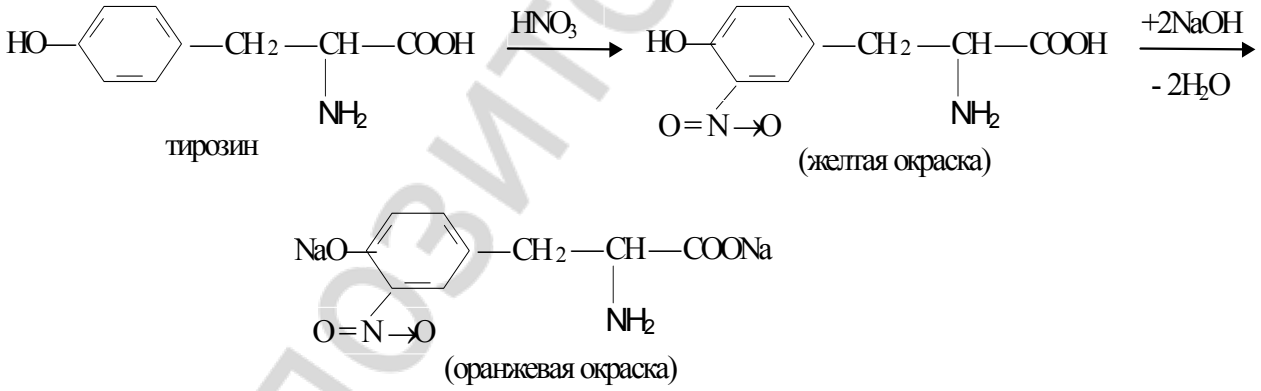
Протоны, CO_2, дифосфоглицерат, присоединяясь к гемоглобину в местах, достаточно удалённых от мест связывания кислорода (гем), ослабляют его способность связывать кислород. Белки, сродство которых к функционально необходимому веществу (субстрату) регулируется присоединением различных эффекторов в других местах молекулы белка, называются аллостерическими. Таким образом, белки — это не жёсткие, а конформационно подвижные структуры. Конформационная подвижность может затрагивать как отдельные σ-связи, так и домены, вплоть до «дыхательных» движений всей молекулы.

Пространственная структура белков способна нарушаться под влиянием ряда факторов — повышенной температуры, изменения pH 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 белков. 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.

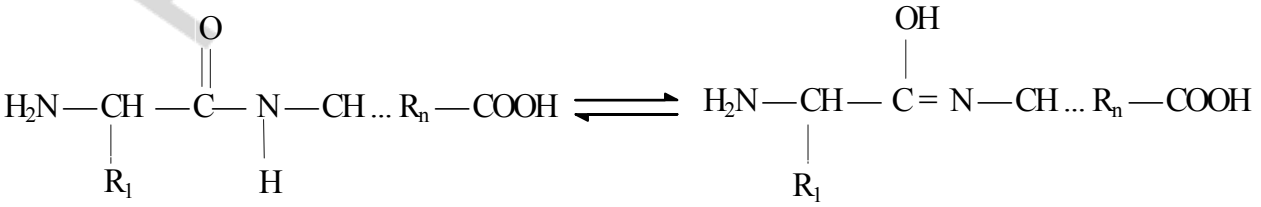
Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ (ЦВЕТНЫЕ) РЕАКЦИИ НА БЕЛКИ

Ксантопротеиновая реакция доказывает присутствие в белке ароматических и гетероциклических α-аминокислот: триптофана, фенилаланина, тирозина, гистидина. При действии концентрированной 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.

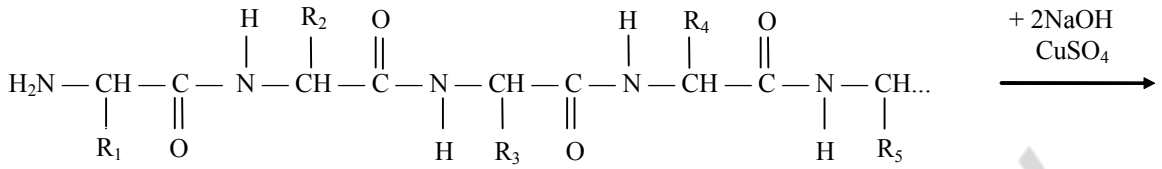


Биуретовая реакция определяет наличие пептидной связи в растворе исследуемого соединения. Биуретовая реакция обусловлена образованием комплекса в результате соединения меди с пептидной группировкой белка. В пептидах и белках пептидная связь обычно находится в амидной форме (или кетоформе), но в щелочной среде она переходит в иминольную (енольную).

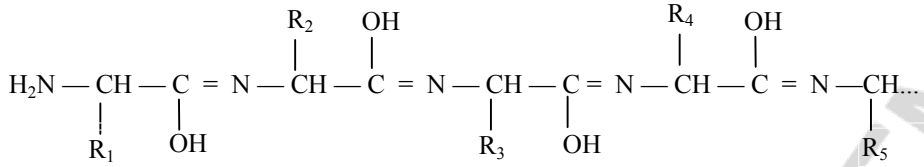


Репозиторий БГПУ

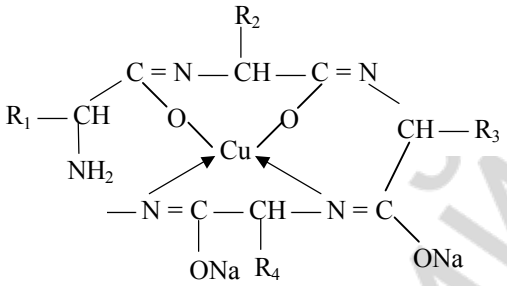
Биуретовая реакция схематично протекает так:



полипептид



иминольная форма полипептида



Биуретовый медный комплекс
фиолетового цвета

ОСАЖДЕНИЕ БЕЛКОВ

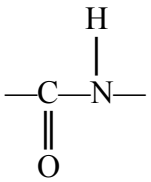
Осаждение белков может быть обратимым и необратимым. При необратимых реакциях осаждения белки претерпевают глубокие изменения и не могут быть растворимы в первоначальном растворителе. К необратимым реакциям относятся осаждение белка солями тяжелых металлов, минеральными и органическими кислотами, алкалоидными реактивами и осаждение при кипячении. Сульфосалициловая кислота осаждает и белки, и пептиды.

Высаливание — процесс осаждения белков из раствора под действием концентрированных растворов солей (NaCl, $(NH_4)_2SO_4$, $MgSO_4$) или денатурирующих агентов (спирт, ацетон). При этом происходит уменьшение гидратации полярных групп белка, устранение их заряда, приводящее к агрегации белков и их осаждению. Это обратимая реакция, так как выпавший осадок белка снова может быть переведен в растворимое состояние разбавлением раствора или диализом.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Какой заряд в крови имеет дипептид Арг-Про:

а) положительный; б) отрицательный; в) нулевой?



2. Укажите верные утверждения относительно пептидной группы:

а) атомы углерода, азота и кислорода находятся в sp^2-гибридизации;

б) неподеленная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с π-электронами двойной связи;

Репозиторий БГМУ

в) пептидная группа представляет четырехцентровую р, π-сопряженную систему;

г) вокруг связи C–N возможно свободное вращение.

3. Выберите справедливые выражения:

а) белки представляют собой высокомолекулярные соединения, состоящие из остатков α, L-аминокислот;

б) в полипептидной цепи различают N-конец и C-конец;

в) при твердофазном синтезе пептидов и белков по Меррифильду формирование пептидной цепи начинается с C-конца;

г) при твердофазном синтезе пептидов и белков по Меррифильду формирование пептидной цепи начинается с N-конца.

4. Первичная структура белка формируется за счет связей:

а) сложноэфирных; б) пептидных; в) водородных; г) ионных.

5. Какие связи и виды взаимодействий вносят определенный вклад в формирование третичной структуры белка:

а) водородные; б) дисульфидные;

в) ионные (электростатические); г) гидрофобные взаимодействия?

6. Какой качественной реакцией можно обнаружить пептидные связи в составе пептидов и белков:

а) реакцией дезаминирования; б) ксантопротеиновой;

в) реакцией декарбоксилирования; г) биуретовой?

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

Краткий ход ыполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
мл раствора белка) добавляют по каам конц. азотную лоту* до появления ого осадка. Содермое пробирки остокно нагревают, раср и осадок окрашиотся в желтый цвет, орый при добавлеи щелочи (21) переит в ярко-оранжей				
мл раствора белка) добавляют равный ьем конц. раствора ОН (21), а затем степенно по стенке обирки добавляют 2 кап. 0,5%-ного твора медного куроса (26). Наблюот изменение окра-				
,5 мл раствора бел- (28) приливают кап. 20%-ного расра сульфосалицивой кислоты*. Наодается помутнение твора				

Окончание табл.

Краткий ход ыполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
,5 мл раствора бел- (28) приливают ап. ацетона*. Наодается помутнение твора				

Заключение _____

_____

Репозиторий БГМУ

Дата

Подпись преподавателя

Занятие №16.
Тема: Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды. Нуклеотиды. Влияние факторов окружающей среды на структурные компоненты нуклеиновых кислот

Цель занятия: Сформировать знания строения и свойств иклических азотистых оснований пиримидинового и пуринового рядов, нуклеози клеотидов, являющихся структурными компонентами нуклеиновых кислот. Приобрести умения проводить качественные реакции на структурные компоненты нуклеотидов.

Литература для подготовки

37. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 420–444.

38. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 80–92.

Исходный уровень

1. Строение гетероциклических соединений: пиримидина, пурина, их ароматичность.
2. Строение и таутомерные формы пентоз: D-рибозы и D-дезоксирибозы.
3. Лактим-лактамная и цикло-оксо-таутомерия.
4. Свойства гликозидной, сложноэфирной, ангидридной связей.

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите таутомерные формы тимина, урацила, цитозина, аденина, гуанина.
2. Напишите структурные формулы нуклеозидов: дезоксиаденозина, гуанозина, цитидина, тимидина, уридина.
3. Составьте уравнения реакций кислотного гидролиза гуанозин-5′-фосфата в слабокислой и кислой (pH = 1) средах; назовите полученные продукты.

Вопросы для обсуждения

1. Нуклеиновые основания, их таутомерные формы.
2. Нуклеозиды, строение, номенклатура. Конформация N-гликозидной связи.
3. Нуклеотиды, строение, номенклатура, свойства (гидролиз).
4. Циклический АМФ как вторичный мессенджер. Строение, биологическое значение.
5. АТФ, строение, типы связей. Биологическая роль.
6. Никотинамиднуклеотиды. Кофермент НАД$^+$.

Репозиторий БГМУ

7. Первичная структура нуклеиновых кислот.
8. Понятие о двойной спирали ДНК; силы и взаимодействия, участвующие в ее формировании («стэкинг» взаимодействия, гидрофобные взаимодействия, водородные связи). Комплементарность азотистых оснований.
9. Виды рибонуклеиновых кислот.
10. Нарушения, возникающие в ДНК под влиянием факторов окружающей среды.

Информационная часть занятия

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.

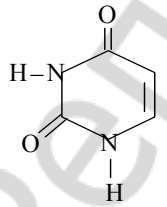
Нуклеиновые кислоты (НК) обладают выраженными кислотными свойствами (обусловленными наличием остатков ортофосфорной кислоты в их составе) и при физиологических значениях pH несут отрицательный заряд. Этим объясняется одно из важных свойств нуклеиновых кислот взаимодействовать по типу ионной связи с основными белками (гистонами и др.). Так, ДНК содержится в ядре клетки в виде комплексов с белками — нуклеопротеинов. НК 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:

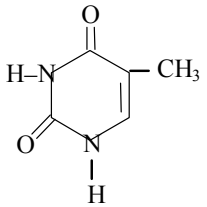
ДНК	РНК
H_3PO_4	H_3PO_4
Дезоксирибоза	*Рибоза*
Аденин	Аденин
Гуанин	Гуанин
Цитозин	Цитозин
Тимин	*Урацил*

НУКЛЕИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ, ИХ ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ

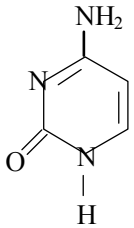
Пиримидиновые основания.



урацил (У)
2,4-диоксопиримидин



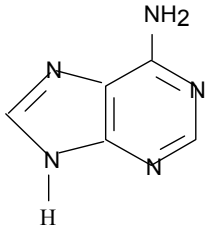
тимин (Т)
5-метилурацил



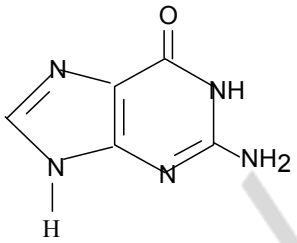
цитозин (Ц)
4-амино-2-оксо-пиримидин

Пуриновые основания.

Репозиторий БГМУ



аденин (А)
6-аминопурин

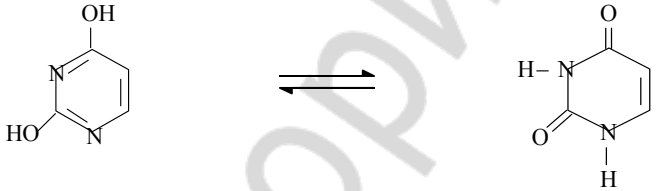


гуанин (Г)
2-амино-6-оксопурин

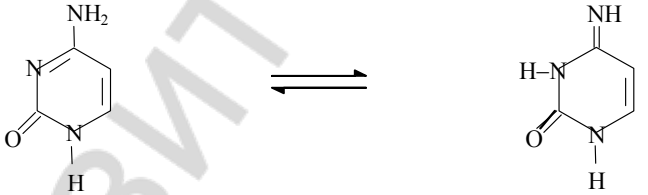
Пиримидиновые и пуриновые основания проявляют ароматический характер: имеют плоскостную структуру, так как входящие в их состав атомы C и N находятся в sp^2-гибридизации, замкнутую сопряженную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую (4n+2) π-электронов. Ароматичность гетероциклов лежит в основе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

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

Известно, что гидрокси- и аминопроизводные гетероциклического ряда способны к лактим-лактамной и амино-аминной таутомерии. Таутомерные формы образуются в результате перехода протона (H^+) от кислотного центра (OH- или NH_2 группа) к основному центру (**:**N). При физиологических условиях нуклеиновые основания существуют только в лактамной и аминной формах. В лактамных формах гетероциклы сохраняют ароматичность и имеют плоскостное строение.

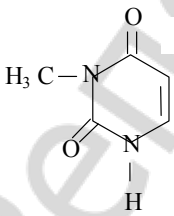


лактимная форма урацила лактамная форма урацила

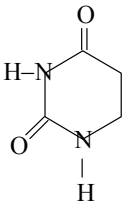


аминная форма Ц иминная форма Ц

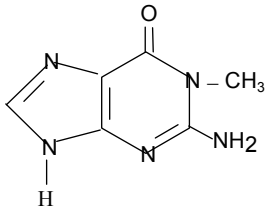
Минорные основания встречаются в структуре НК бактерий, вирусов, т-РНК.



3-N-метилурацил (м У)



дигидроурацил (УН)



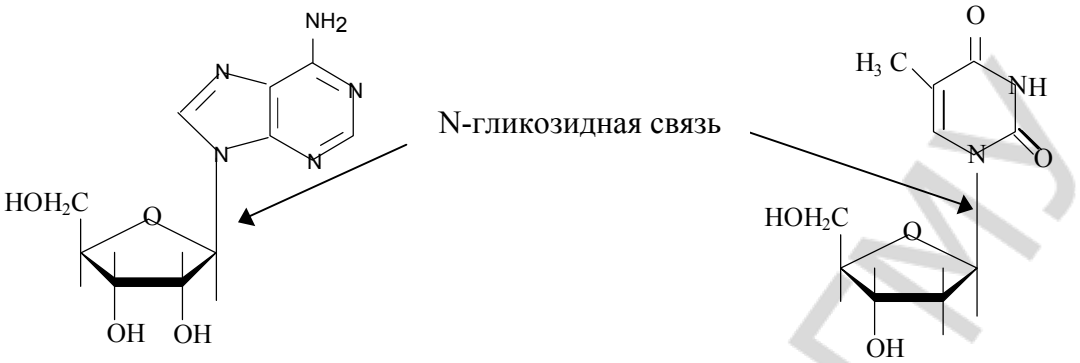
1-N-метилгуанин (м Г)

НУКЛЕОЗИДЫ, СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА

Нуклеозиды представляют собой N-гликозиды, образованные гетероциклическими азотистыми основаниями и полуацетальным гидроксилом рибозы или дезоксирибозы. D-рибоза и 2-дезокси-D-рибоза в состав природных нуклеозидов входят в фуранозной форме (атомы

Репозиторий БГМУ

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.



Аденозин
N-9-β-D-рибофуранозиладенин
анти-аденозин

Тимидин
N-1-β-D-
дезоксирибофуранозилтимин
анти-тимидин

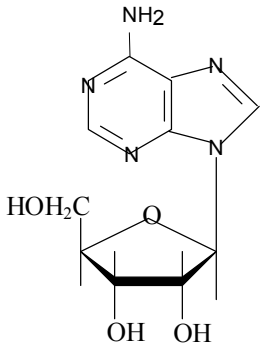
Названия нуклеозидов строятся как для гликозидов, например, N- β -D рибофуранозиладенин. Однако, более употребительные названия, производимые от тривиального названия соответствующего нуклеинового основания с суффиксами -*идин* у пиримидиновых и -оз*ин* у пуриновых нуклеозидов.

Цитозин + Рибоза → Цитидин

Цитозин + Дезоксирибоза → Дезоксицитидин

Аденин + Рибоза → Аденозин

Аденин + Дезоксирибоза → Дезоксиаденозин



N-9-β-D-рибофуранозил-
аденин
син-аденозин

Гетероциклическое основание может вращаться вокруг гликозидной связи. В зависимости от взаимной ориентации азотистого основания и пентозного цикла различают две основные конформации нуклеозидов — син и анти. В анти-конформации шестичленное кольцо пурина или атом кислорода оксогруппы пиримидиновых оснований направлены от сахара, тогда как в син-конформации они нависают над пентозным циклом, либо направлены в его сторону.

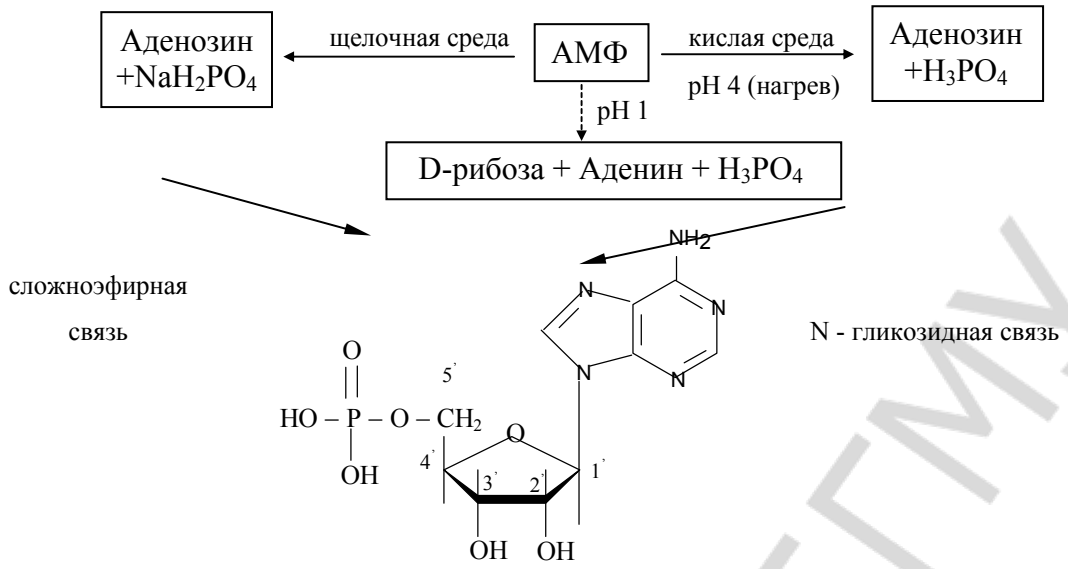
Являясь N-гликозидами, нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые – труднее.

НУКЛЕОТИДЫ, СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА, СВОЙСТВА

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

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

Репозиторий БГМУ



аденозин - 5′ - монофосфат. АМФ

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 нуклеозида с указанием положения в нем фосфатного остатка (например, аденозин-5′-фосфат), другое строится с добавлением суффикса –иловая кислота к названию остатка пиримидинового основания (например 5′-уридиловая кислота) или пуринового основания (например 5′-адениловая кислота).

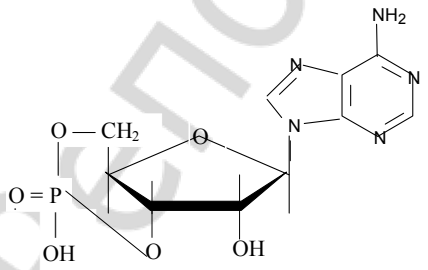
Нуклеотиды способны гидролизоваться в кислой и щелочной среде.

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

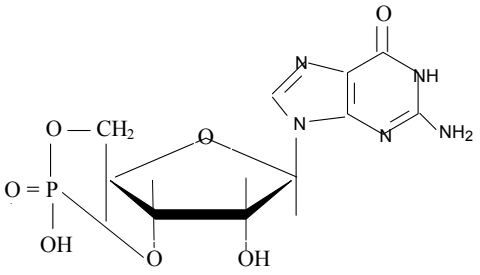
Нуклеотиды входят в состав нуклеиновых кислот; но, кроме того, они встречаются в клетке также в свободном состоянии, выполняя энергетические и регуляторные функции. К наиболее важным из них относятся циклические нуклеотиды, аденозинтрифосфат и гуанозинтрифосфат.

ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ КАК ВТОРИЧНЫЙ МЕССЕНДЖЕР

Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата — 3′,5′-циклоАМФ и 3′,5′-циклоГМФ Циклические нуклеотиды являются вторичными посредниками в действии полипептидных гормонов, катехоламинов и простагландинов.



3′,5′-циклоАМФ



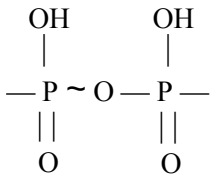
3′,5′-циклоГМФ

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

Репозиторий БГМУ

НУКЛЕОЗИДТРИФОСФАТЫ, СТРОЕНИЕ, ТИПЫ СВЯЗЕЙ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АТФ

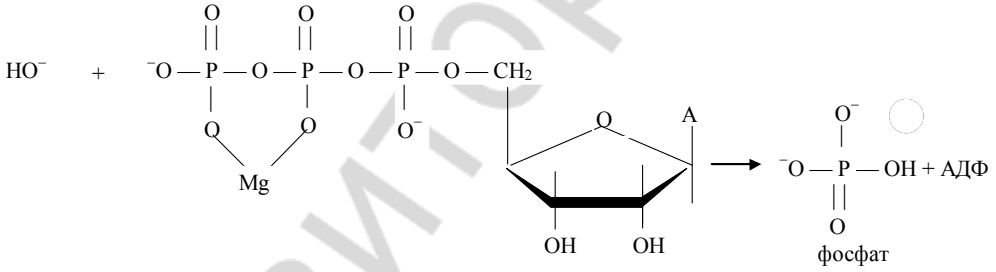
Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Нуклеозидтрифосфаты выполняют роль аккумуляторов (накопителей), трансформаторов и передатчиков энергии в клетке. Они содержат две ангидридные связи, называемые макроэргическими.



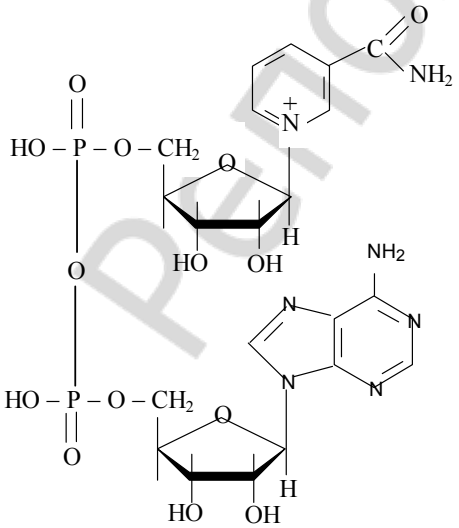
ангидридная (макроэргическая) связь

При расщеплении макроэргической связи P~O (обозначаемой 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.



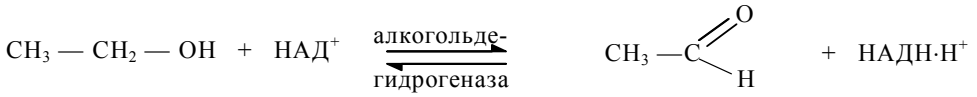
НИКОТИНАМИДНУКЛЕОТИДЫ. КОФЕРМЕНТ НАД



Наиболее важными представителями этой группы соединений являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и его фосфат (НАДФ). Эти соединения выполняют важную 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.

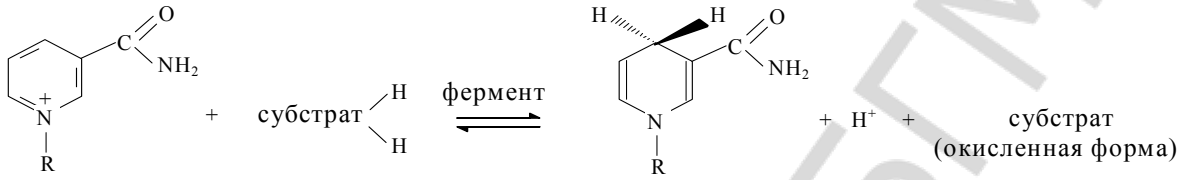
Структурным фрагментом $НАД^+$, $НАДФ^+$ является никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В организме человека с участием $НАД^+$ происходит окисление гидроксилсодержащих соединений, например, этанола в ацетальдегид.

Репозиторий БГМУ



этанол этаналь

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



НАД$^+$ НАДН

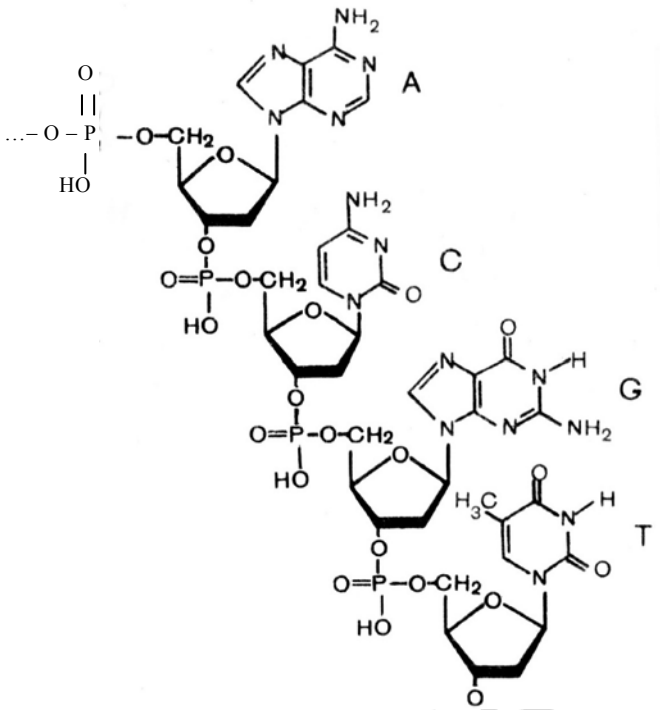
Ароматический пиридиниевый цикл в НАД$^+$ в результате окисления гидроксилсодержащего субстрата восстанавливается и переходит в менее стабильное неароматическое состояние в восстановленной форме НАДН, т. е. энергия НАДН будет выше, чем у НАД$^+$. Повышение энергии в молекуле НАДН происходит за счет части 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 С–3' предыдущего нуклеотидного звена и с С–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 (неразветвленной) 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'—>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 С–3', и поэтому этот конец цепи обозначают как ОН-конец. На рисунке приведено строение участка цепи ДНК, включающего четыре нуклеотида.

Репозиторий БГМУ



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 (—NH_2, —N-, =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.

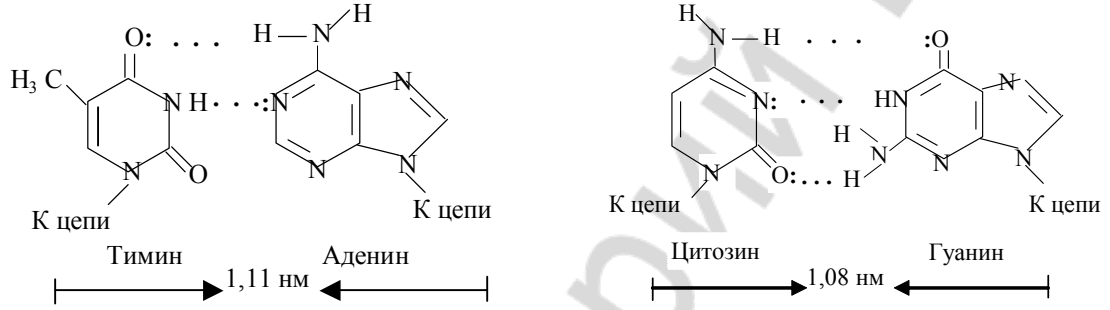
В водных растворах полинуклеотидов и НК в формировании стэкинг-взаимодействия принимают участие и гидрофобные силы. Если растворенные молекулы агрегируют друг с другом, то суммарная поверхность, контактирующая с водой, уменьшается. Это приводит к

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.

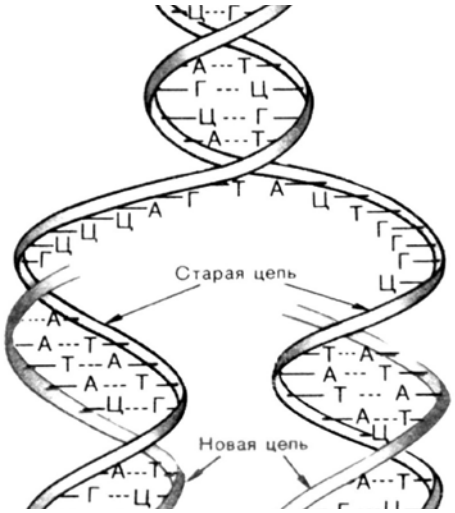
Водородные связи между комплементарными основаниями — это один из видов взаимодействия, стабилизирующих двойную спираль. Данный вид взаимодействия называют «поперечным» в отличие от «вертикального» (стэкинг-взаимодействия). Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны друг 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 (основной центр) другого NH ... O = C. 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 и, соответственно, прочность взаимодействия. Между Г и Ц образуются три водородные связи (Г≡Ц), а между А и Т — две (А=Т). По этой причине пара ГЦ связана несколько прочнее и более компактна: ее геометрический размер 1,08 нм, сравнительно с 1,11 нм у пары АТ.

Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции 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 деспирализованном 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 компле-

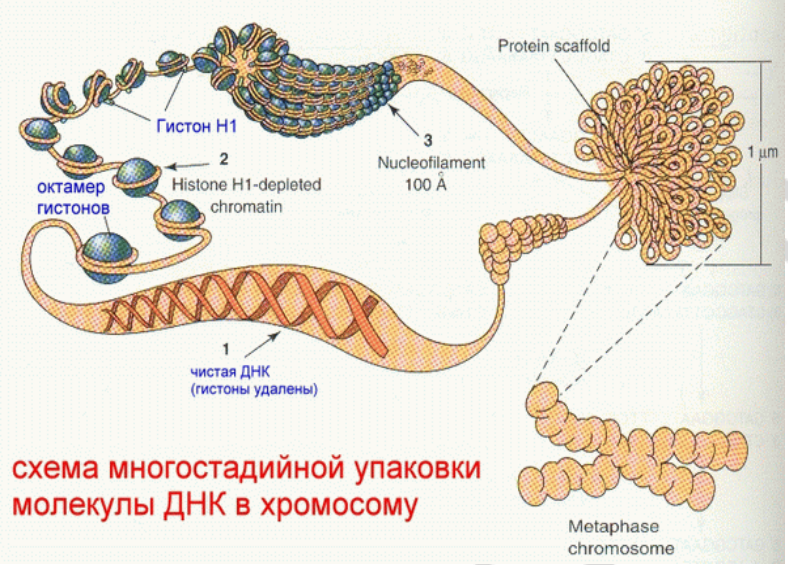


Репозиторий БГМУ

ментарна 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 гистоном 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.

Такие 25–30-нанометровые глобулы получили название нуклеомеров или «сверхбусин». 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, а на электронных микрофотографиях выглядят в виде розеткообразных образований. Эти образования состоят из многих петель 30-нанометровых фибрилл, соединяющихся в общем плотном центре, получили название хромомер. Размер отдельной петли совпадает с размером средних репликонов (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.

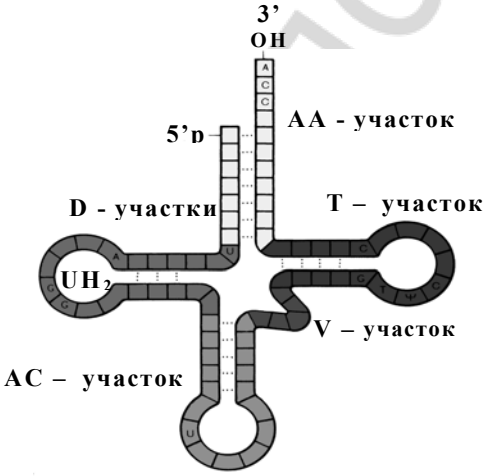
Такая петельно-доменная структура хроматина обеспечивает не только компактизацию хроматина, но и организует функциональные единицы хромосом — репликоны и транскрибируемые гены.

ВИДЫ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Известны несколько видов клеточных РНК: транспортная РНК (т-РНК), информационная РНК (и-РНК), рибосомная РНК (р-РНК). 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-аминокислоты 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». 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 однотяжевыми, формируя «петли». Так в структуре т-РНК имеются 4 «стебля» и 3 «петли». Стебли носят следующие названия: акцепторный, антикодоновый, D- и Т-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 специфическая аминокислота. D- и Т-стебли названы так потому, что соответствующие петли содержат дигидроуридин (D) и риботимидин (Т). 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.



Структура «клеверного листа» тРНК

siРНК (small interfering — малые интерферирующие РНК)В класс малых siРНК 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.

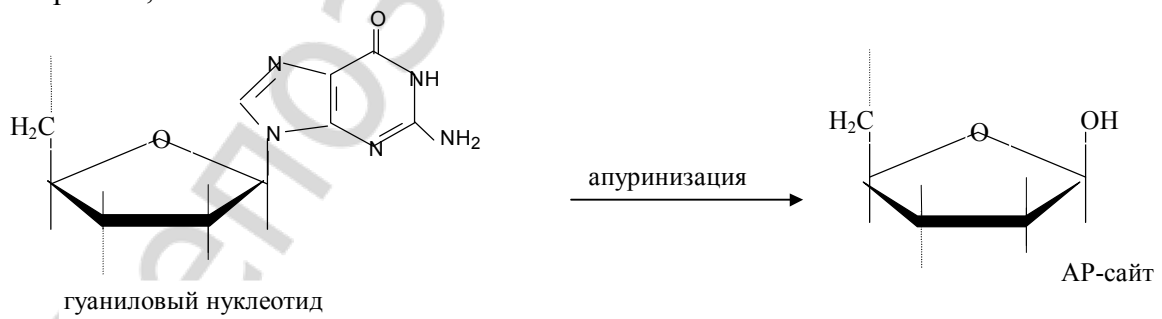
В 2006 г. «за исследование механизма действия siРНК, выражающейся в «нейтрализации» отдельных генов на этапе передачи генетической иенформации и синтеза белка», двум американским ученым Эндрю Файеру и Крейгу Мелло была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины. Это достижение открывает заманчивые перспективы в использовании данной технологии в генной 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.

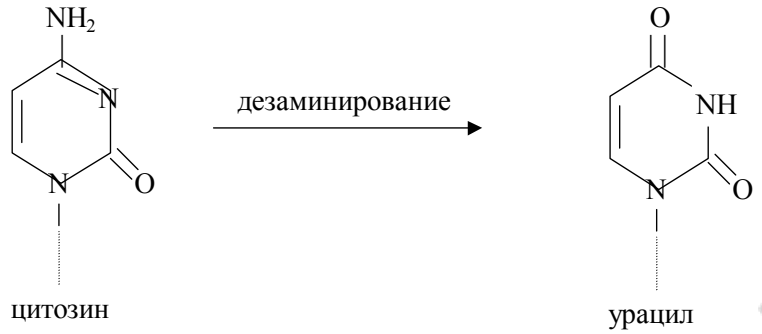
Однако, несмотря на свои особенности строения, ДНК постоянно подвергается химическим изменениям, как спонтанным, так и индуцируемым мутагенами и даже клеточными метаболитами. Еще одной причиной повреждения ДНК являются радиация и ультрафиолетовое облучение. Большинство изменений ДНК несовместимо с нормальным 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 АР-сайт (англ. Apurinic-apyrimidinic) — дезоксирибоза, лишенная основания.



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

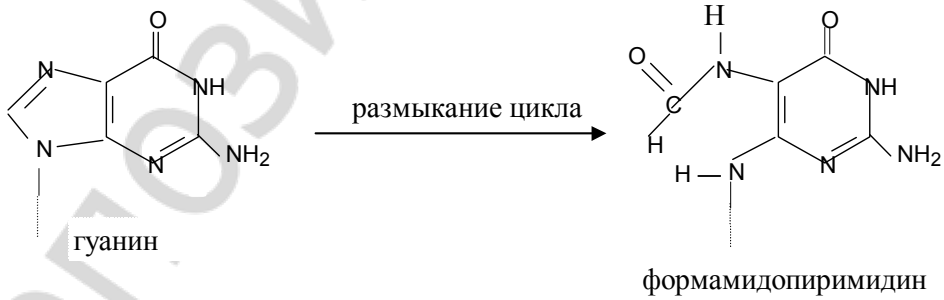
Репозиторий БГМУ



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.

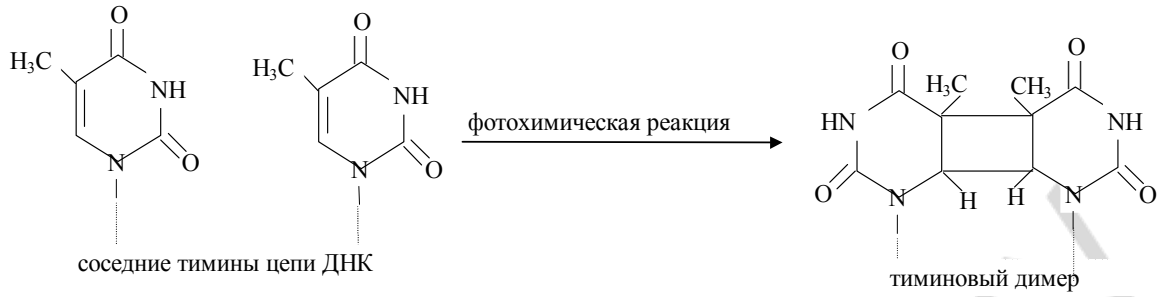
Многие вещества, обладающие канцерогенным действием, **алкилируют**, например, метилируют, основания ДНК. Наиболее частые продукты этих реакций — O^6-метилгуанин, 7-метилгуанин и 3-метиладенин. Первое из этих изменений мутагенно. А два других делают более лабильной N-гликозидную связь и могут способствовать 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.

Репозиторий БГМУ



Практическая часть занятия

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НУКЛЕОТИДОВ

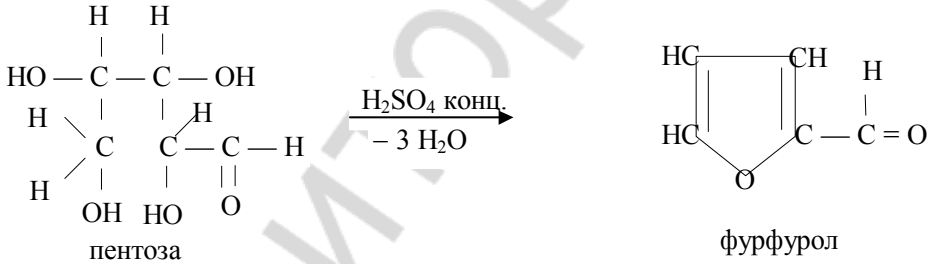
Образцом для исследования химического состава нуклеотидов может служить кислотный гидролизат пекарских дрожжей, поскольку они очень богаты нуклеопротеинами. Продукты гидролиза подвергают качественному анализу на содержание в них пуриновых оснований, пентоз и фосфорной кислоты.

Обнаружение фосфорной кислоты.

$$H_3PO_4 + 12\,(NH_4)_2MoO_4 + 21HNO_3 \rightarrow (NH_4)_3\,PO_4 \cdot 12\,MoO_3 + 21NH_4\,NO_3 + 12H_2O$$

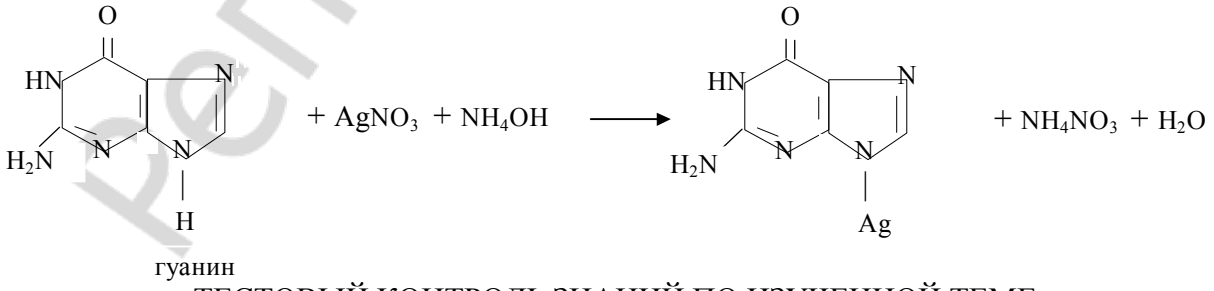
фосфорномолибдено-
вокислый аммоний
(желтый осадок)

Обнаружение пентоз (реакция Биаля). Пентозы при взаимодействии с концентрированной серной кислотой или умеренно разбавленной соляной кислотой дегидратируются с образованием фурфурола.



Фурфурол конденсируется с орцином, о чем свидетельствует появление сине-зеленой окраски.

«Серебряная» проба на пуриновые основания. В ходе реакции образуется светло-коричневый осадок серебряных солей пуриновых оснований.



ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Выберите названия азотистых оснований, входящих в состав РНК:
   а) гуанин; б) аденин; в) урацил; г) тимин.

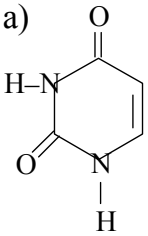
Репозиторий БГМУ

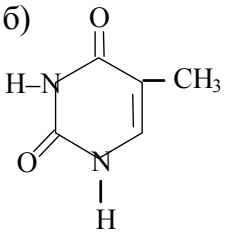
2. Сколько макроэргических связей в молекуле гуанозин-5′-трифосфата?
а) 3; б) 2; в) 1; г) 4.

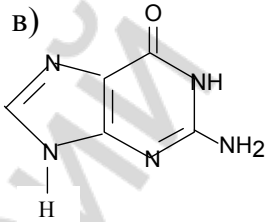
3. В результате кислотного гидролиза при pH = 1 дезоксигуанозин-5′-монофосфата образуются:
а) рибоза, фосфорная кислота, гуанин;
б) дезоксирибоза, гуанозин, фосфорная кислота;
в) гуанин, дезоксирибоза, фосфорная кислота;
г) рибоза, дезоксигуанозин, фосфорная кислота.

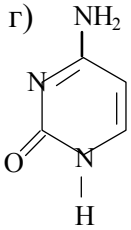
4. В каких окислительно-восстановительных реакциях, продукты которых перечислены ниже, принимает участие кофермент $НАД^+$?
а) яблочная ↔ щавелевоуксусная; б) молочная ↔ пировиноградная;
в) этанол ↔ этаналь; г) лимонная ↔ ацетондикарбоновая кислота.

5. В молекуле ДНК аденин комплементарен:

а) 

б) 

в) 

г) 

6. С помощью какого реагента можно доказать наличие альдопентоз в нуклеотиде?
а) реактива Биаля; б) NH_3 концентр. и нитрата серебра;
в) резорцина в кислой среде; г) молибденового реактива.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
К 3–5 кап. гидро- изата дрожжей* прибавляют 5 п. молибденового реактива* и пятят несколько минут.				
10 кап. кислотного гидролизата карских дрожжей* добавляют кап. реактива Биаля* (раствор цина в HCl с $FeCl_3$) и кипятят 2 минуты				
10 кап. к отного гидролизата ожжей* дооавляют 1 кап. кон- нтр. аммиака и кап. 1%-ного р-ра $AgNO_3$*. Че- з 3–5 минут появляется бурый адок серебряных производных риновых оснований				

Занятие № 17.
(для медицинского факультета)
Тема: Некоторые биологически активные природные и синтетические органические соединения. Стероиды. Алкалоиды

Цель занятия: Сформировать знания принципов строения и стереохимии важнейших классов биологически активных соединений: стероидов и алкалоидов. Обсудить строение, свойства и биологическую роль, а также медицинское применение отдельных представителей стероидов и алкалоидов.

Литература для подготовки

39. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005. С. 464–491.

40. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / И. В. Романовский. 3-е изд. Минск : БГМУ, 2004. Ч. 2 : Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Биополимеры. С. 93–107.

Исходный уровень

41. Конформации циклогексанового и циклопентанового циклов.

42. Хиральность и стереоизомерия органических молекул.

43. Химические свойства спиртов, фенолов, карбонильных соединений и карбоновых кислот.

44. Строение и важнейшие свойства азотсодержащих гетероциклических соединений (пиррол, индол, пиридин, хинолин, изохинолин и другие).

Репозиторий БГМУ

45. Электронное строение пиррольного и пиридинового атомов азота.

Вопросы для обсуждения

1. Стероиды. Основы стереохимии стероидов.
2. Классификация и номенклатура стероидов.
3. Половые стероидные гормоны. Производные эстрана и андростана.
4. Прегнановые стероидные гормоны. Кортикостероиды. Гестагены.
5. Стерины. Холестерол, строение, свойства, биологическая роль.
6. Желчные кислоты. Строение, физико-химические свойства и биологическая роль.
7. Витамины группы D, их биологическая роль.
8. Общая характеристика и классификация алкалоидов, их химические свойства и биологическая роль в растениях.
9. Отдельные представители алкалоидов и их медицинское значение.

Информационная часть занятия

К биологически активным соединениям относятся гетерофункциональные органические вещества — биорегуляторы (гормоны, нейромедиаторы, витамины, другие соединения, в том числе и лекарственные средства), способные избирательно взаимодействовать со специфическими рецепторами на поверхности клеток (плазматической мембране), в их цитоплазме или ядре, вызывая определенный биологический эффект. Таковыми эффектами могут быть изменения конформации регуляторных белков, изменения ионной проницаемости мембраны (величины мембранного потенциала), изменения активности ферментов, другие метаболические процессы.

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 по пространственному строению комплементарны структуре рецепторов. Место действия биорегулятора (на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре) будет зависеть от его свойств: способности к ионизации, липофильности, размера и пространственной структуры молекулы и других.

Таким образом, очевидно, что для реализации эффекта биорегулятора в клетке начальным, необходимым и ключевым звеном является взаимодействие биорегулятора со специфическим рецепторным белком.

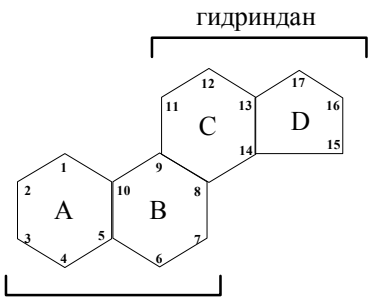
По современным представлениям, белок-рецептор — это «двухвалентная» в функциональном отношении субклеточная структура, с одной стороны, обуславливающая дискриминационный прием сигнала (специфическое связывание), а с другой — инициирующая специфические метаболические изменения в клетке.

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).

Репозиторий БГМУ



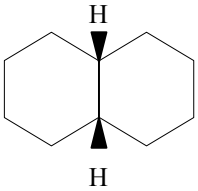
циклопентанопергидрофенатрен

Ядро гонана представляет собой конденсированную систему, состоящую из трех ядер циклогексана — A, B, C и ядра циклопентана — D. В функциональном плане в этой системе можно выделить два фрагмента:

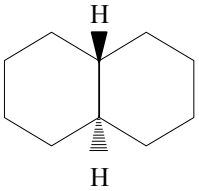
1) система декалина, состоящая из ядер A и B;

2) система гидриндана, состоящая из циклов C и D. Нумерацию атомов в ядре гонана осуществляют последовательно, вначале в декалиновом фрагменте, а затем в гидриндановом. Ядро гонана содержит 6 асимметрических атомов углерода и может существовать в виде 64 стереоизомеров. Для анализа структуры гонана рассмотрим вначале стереохимию декалина и гидриндана.

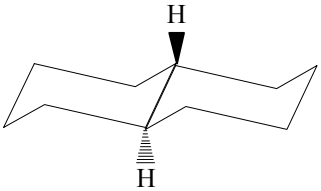
Существуют два изомера декалина, которые отличаются конфигурацией общих углеродных атомов — это цис- и транс-декалины. В цис-декалине атомы водорода у C-5 и C-10 находятся по одну сторону от воображаемой плоскости колец, а в транс-декалине — по разные стороны. Следует заметить, что цис- и транс-декалины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



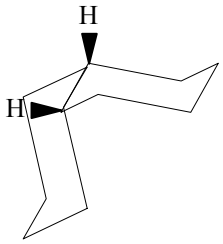
цис-декалин



транс-декалин



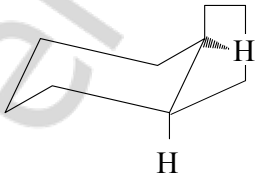
транс-декалин



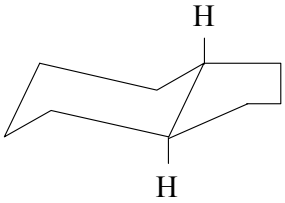
цис-декалин

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 более стабильного 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».



цис-гидриндан

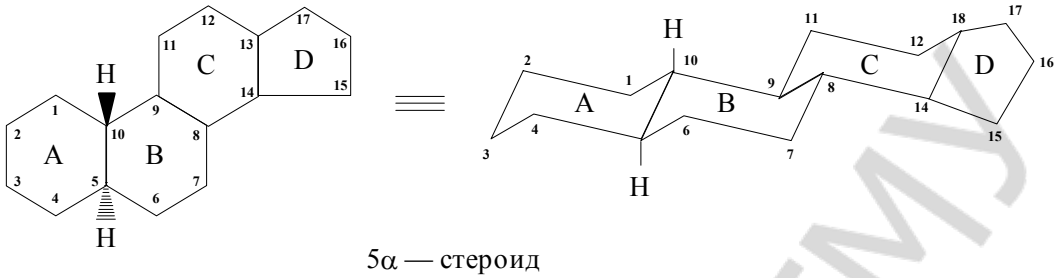


транс-гидриндан

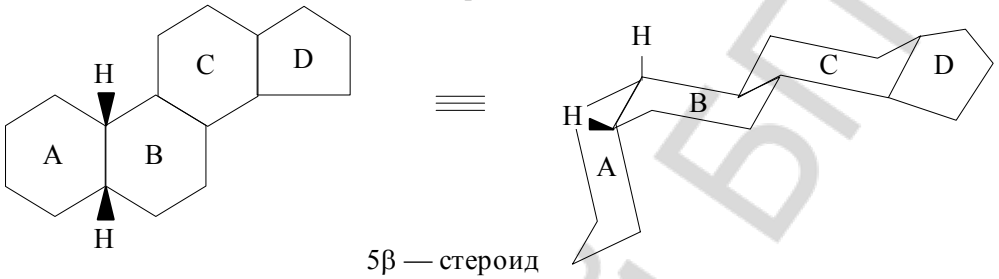
Разница в энергии между стереоизомерами гидриндана не столь велика, однако более выгодным является транс-гидриндан, и именно он присутствует в структуре природных стероидов.

Репозиторий БГУ

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:



5α — стероид



5β — стероид

Это 5α- и 5β-стероиды. Согласно стереохимической номенклатуре стероидов все заместители (H, CH_3, 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 C_5 углеродного атома определяет принадлежность стероидов к 5α- и 5β-стереохимическим рядам.

5α-Конфигурация стероида соответствует транс-сочленению между всеми 4-мя циклами и является наиболее термодинамически выгодной. 5β-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.

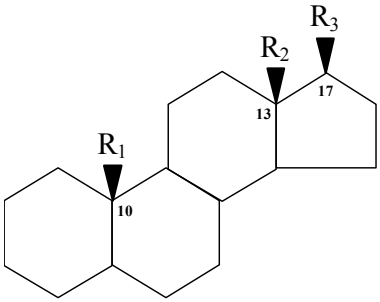
Циклический скелет стероидов относительно жесткий, и для него не характерны конформационные превращения, меняющие пространственное расположение заместителей. Один и тот же заместитель, располагающийся в экваториальном или аксиальном положении, будет иметь разную реакционную способность, спектральные характеристики, а соединения в целом — различную биологическую активность.

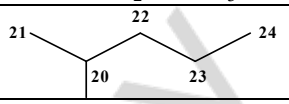
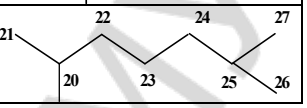
КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА СТЕРОИДОВ

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–R_1, в положении 13–R_2 и положении 17–R_3 кольца гонана.

Репозиторий БГМУ

Структуры родоначальных углеводородов стероидов



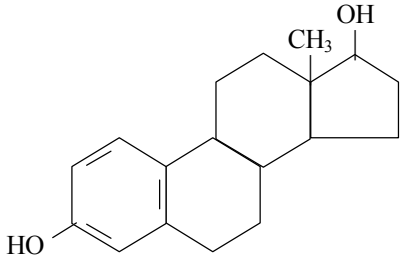
Название	Число атомов С	R_1	R_2	R_3
Эстран	18	H	CH_3	H
Андростан	19	CH_3	CH_3	H
Прегнан	21	CH_3	CH_3	$— CH_2 — CH_3$
Холан	24	CH_3	CH_3	
Холестан	27	CH_3	CH_3	

Ядро эстрана лежит в основе женских половых гормонов эстрогенов, андростана — мужских, прегнана — кортикостероидов и гестагенов, холана — желчных кислот, холестана — холестерола.

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ. ПРОИЗВОДНЫЕ ЭСТРАНА И АНДРОСТАНА

Гормоны этой группы синтезируются половыми железами, участвуют в реализации генотипа по мужскому или женскому типу, определяют вторичные половые признаки, регулируют ряд физиологических процессов.

Эстрановые стероидные гормоны, в основе которых лежит ядро C_{18}-стерана — эстрана, являются представителями женских половых гормонов. Наиболее важны эстрон (фолликулин) и эстрадиол, которые синтезируется 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, делающий его плоским в пространстве. Наличие ОН-группы в 3-м положении необходимо для эффективного связывания эстрогенов с их клеточными рецепторами. Однако наибольшую эффективность стероид-рецепторного взаимодействия обуславливает сочетание общих для всех природных эстрогенов структурных свойств с наличием 17-β-гидроксигруппы.

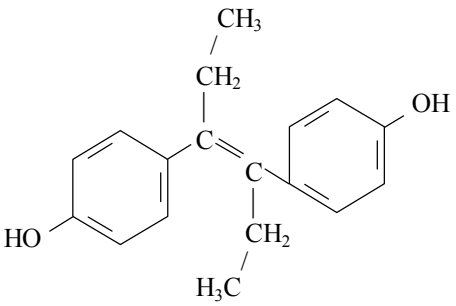


эстрадиол-17β

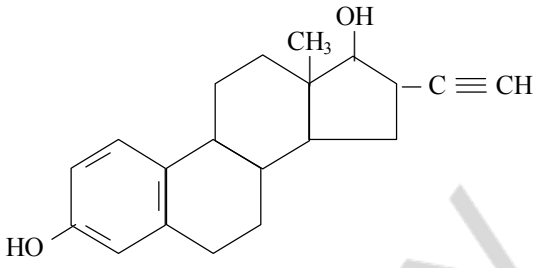
Вследствие того, что в структуру молекулы эстрогенов входит фенольное кольцо (А), эти гормоны, в отличие от других стероидных гормонов, обладают слабокислотными свойствами.

Наряду с природными эстрогенами высокой эстрогенной активностью обладают и некоторые синтетические нестероидные соединения — производные стильбена: диэтилстильбэстрол, мезэстрол и синэстрол. Не являясь стероидами, они обладают рядом структурных свойств, близких к свойствам эстрадиола. Указанные структурные свойства обуславливают пространственную конфигурацию молекулы, обеспечивающую наибольшее сродство к эстрогенным рецепторам и их специфическую гормональную активность.

Репозиторий БГМУ



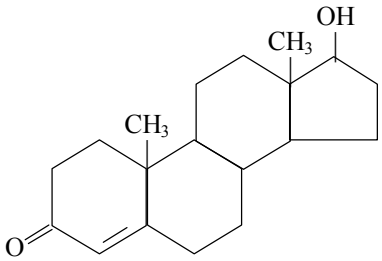
диэтилстильбэстрол



этинилэстрадиол

Синтетические аналоги эстрадиола, этинилэстрадиол, нашли применение в качестве пероральных противозачаточных средств — контрацептивов. Они подобны по структуре эстрадиолу, но имеют у 16-го углеродного атома этинильную группу в α-положении (за плоскостью проекции), или модифицированную ОН-группу в 3 положении (в виде метоксигруппы).

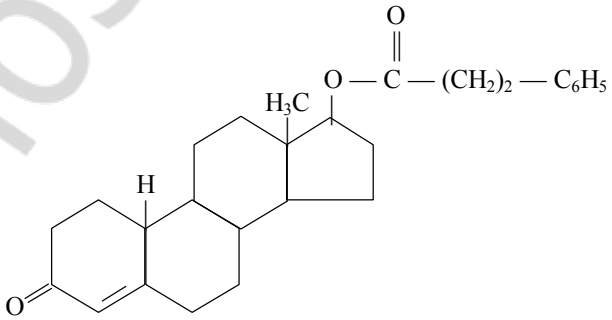
Андростановые стероидные гормоны, в основе которых лежит ядро C_{19}-стерана-андростана, относятся к мужским половым гормонам. Главным их представителем является тестостерон. Андрогенная активность тестостерона определяется наличием C_{19}-стеранового скелета, наличием 3-оксогруппы в неароматическом (содержит одну двойную связь) кольце А и, прежде всего, гидроксилом у C_{17}, расположенном в β-положении (17 α-форма биологически неактивна).



тестостерон

Основное место образования и секреции тестостерона — особые 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 5α-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 на различные ткани (мышцы, почки, печень, матку) 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 нероболил.



нероболил

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 ато-

Репозиторий БГМУ

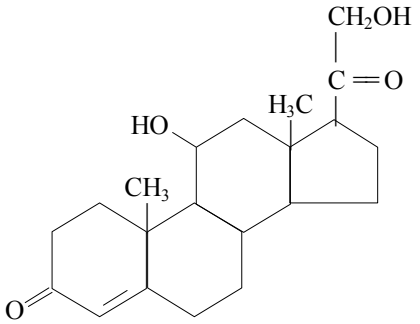
мами углерода. Эти препараты нашли широкое применение в клинике при лечении кахексий, миодистрофий, гипофизарной карликовости, ожогов, различных травм, анемий.

ПРЕГНАНОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ. КОРТИКОСТЕРОИДЫ. ГЕСТАГЕНЫ

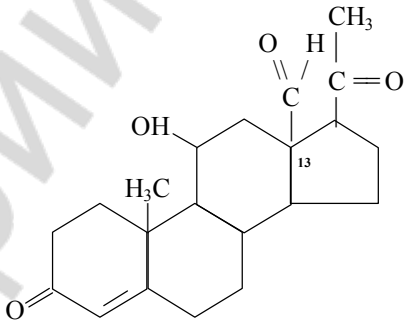
Прегнановые стероидные гормоны можно рассматривать как производные C_{21}-стерана — прегнана. Это семейство гормонов состоит из двух основных групп: кортикостероидов (гормонов коры надпочечников) и прогестинов (гормонов яичников и плаценты).

Кортикостероиды — C_{21}-стероиды, характеризующиеся наличием в кольце А одной двойной связи в положении 4-5, оксогруппы в 3-м и 20-м положениях и гидроксильной группы в 21-м положении. Для проявления их специфической гормональной активности доминантное значение имеет 17β-оксиацетоновая цепь. Значение второй доминантности, резко усиливающей свойства всех кортикостероидных гормонов, видимо, имеет 11-гидроксигруппа. Кроме того, в молекулах кортикостероидов могут присутствовать гидроксилы в положениях 17α, 1α, 18β и альдегидная группа в 13-м положении. За усиление специфической биологической активности и обеспечение высокой степени сродства гормонов к соответствующим клеточным рецепторам ответственны, помимо 17β-гидрооксиацетоновой и 11-гидроксигруппы, 13-альдогруппа и, вероятно, строение кольца А.

По биологической активности эти соединения делят на две группы: глюкокортикоиды и минералокортикоиды.



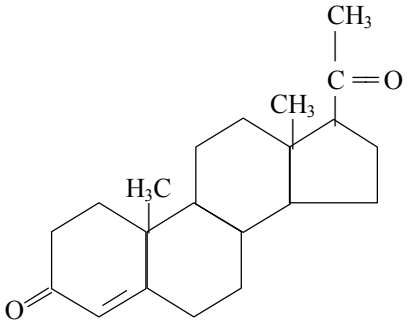
кортикостерон



альдостерон

Представителем **глюкокортикоидов** является кортикостерон. Истинными, т. е. секретируемыми корой надпочечников, глюкокортикоидами, являются кортизол и кортикостерон. Глюкокортикоиды — мощные регуляторы углеводного и белкового обменов. Кроме того, они повышают устойчивость организма к различным раздражителям (адаптивный эффект), 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-альдогруппы.



прогестерон

Прогестины (гестагены) — гормоны, участвующие в регуляции менструального цикла у женщин, индукторы созревания ооцитов, а также регуляторы развития беременности. Кроме того, они могут быть промежуточными продуктами биосинтеза кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов. 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 про-

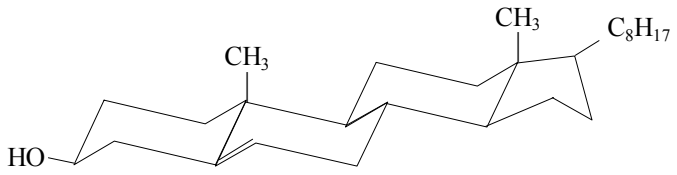
Репозиторий БГМУ

гестины 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 оральные контрацептивы.

СТЕРИНЫ. ХОЛЕСТЕРОЛ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

В основе структуры стеринов лежит скелет углеводорода холестана, алифатический радикал у С-17 которого включает 8 атомов углерода. В качестве обязательного заместителя стерины содержат гидроксильную группу у С-3, т. е. являются вторичными спиртами.

Холестерол — наиболее распространенный представитель стеринов, присутствующий практически во всех липидах, биологических мембранах, крови и желчи.



холестерол

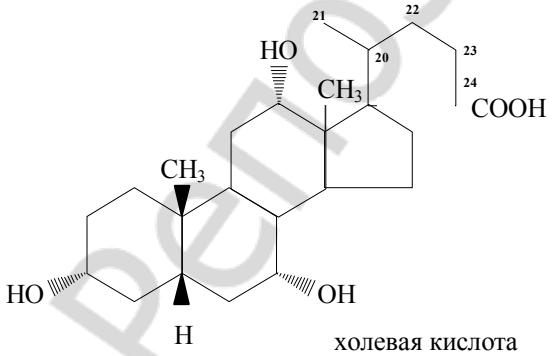
В основе холестерола лежит ядро холестана, алифатический радикал у C_{17} включает 8 атомов углерода. Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце В между C_5–C_6 и спиртовой группы у C_3. Относится к 5 α-стероидам. При гидрировании холестерола образуется холестанол (5 α-стероид) и копростанол (5 β-стероид).

Очищенный холестерол — белое, кристаллическое, оптически активное вещество, нерастворимо 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 (ацетилСоА).

Нарушение обмена холестерола, приводящее к повышению его уровня в крови и тканях, является фактором риска развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, он может быть причиной образования желчных камней. Холестерол является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов.

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ. СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

В печени стерины, в частности холестерол, превращаются в желчные кислоты. Желчные кислоты являются производными углеводорода холана, у которого C_{24} окислен до карбоксильной группы. Все желчные кислоты относятся к 5 β-стероидам, т. е. кольца А и В имеют цис-сочленение. Наиболее распространенной является холевая кислота — содержит 3 гидроксильные группы у С-3, С-7, С-12 и располагающиеся в α-положении. Другие холевые кислоты отличаются отсутствием одной или двух НО-групп у С-7 и С-12. В организме желчные кислоты находятся обычно в виде производных — амидов по СООН группе с аминокислотами глицином (гликохолевая кислота) и таурином — H_2N-CH_2- CH_2- SO_3H (таурохолевая кислота).



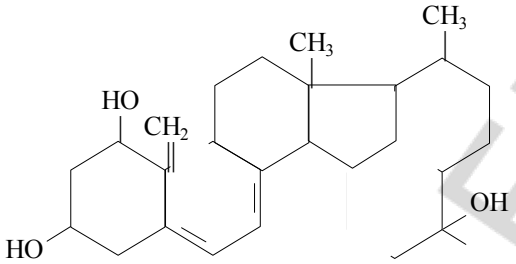
холевая кислота

Благодаря наличию гидрофобного стеранового кольца и гидрофильных полярных групп (ОН, СООН, SO_3H), они обладают поверхностно-активными свойствами, эмульгируют жиры, активируют фермент липазу, катализирующую гидролиз жиров.

Репозиторий БГМУ

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ D, ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Витамины группы D относятся к жирорастворимым витаминам и являются важнейшими регуляторами кальциевого и фосфорного обменов. Недостаток этих витаминов является причиной рахита. Первым из охарактеризованных витаминов этой группы был витамин D_2 или кальциферол, производное эргостерина — стерина растительного происхождения. Затем был выделен витамин D_3 или холекальциферол, производное холестерола. С химической точки зрения холекальциферол отличается от холестерола раскрытым кольцом В и наличием сопряженных двойных связей. Он является предшественником для синтеза гормонально-активной формы витамина D_3 — 1,25-дигидроксихолекальциферола, образующегося в печени и почках в результате гидроксилирования.



Витамин D_3-1,25-дигидроксихолекальциферол (активированная форма)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ, ИХ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В РАСТЕНИЯХ

Алкалоиды — азотосодержащие 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 алкалоидоносов 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 асимметрические атомы (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.

Репозиторий БГМУ

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 разные периоды года, зависят от температуры окружающей среды, освещенности, влажности, микроэлементного состава почвы, от периода вегетации.

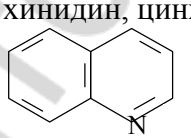
Алкалоиды являются токсичными для человека и возможны отравления ими, но в малых дозах очень многие алкалоиды обладают выраженным физиологическим действием и применяются как лекарственные средства.

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).

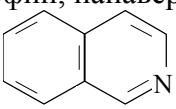
После установления химической структуры алкалоидов была принята химическая классификация алкалоидов, основанная на строении углеродо-азотного скелета молекулы. Согласно этой классификации, алкалоиды делят на следующие группы:

1. Производные пиридина и пиперидина (никотин, лобелин и его спутники):

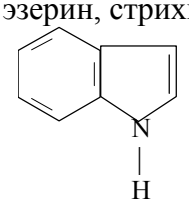
2. Производные хинолина (хинин, хинидин, цинхонин):



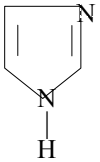
3. Производные изохинолина (морфин, папаверин, сальсолин и сальсолидин):



4. Производные индола (гармин, эзерин, стрихнин):

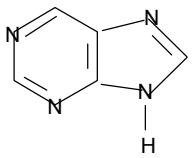


5. Производные имидазола (пилокарпин):

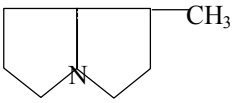


6. Производные пурина (кофеин, теобромин, теофиллин):

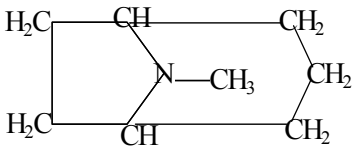
Репозиторий БГМУ



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).

Химическая структура алкалоидов. В состав алкалоидов кроме атомов C, H и N входит и кислород, присутствующий в виде гидроксильной, карбоксильной, метокси-групп, простоэфирной и сложноэфирной связей или лактонного цикла. В молекулах сложных алкалоидов могут содержаться полициклические конденсированные системы (циклы) — насыщенные, ненасыщенные или ароматические. Для обнаружения алкалоидов в том или другом объекте применяют общие, т. е. групповые реакции, присущие целой группе алкалоидов, и частные реакции, специфичные для того или иного индивидуального алкалоида, обусловленные особенностями химических свойств и строения данного алкалоида, наличием тех или иных функциональных групп.

Общие (групповые) 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 теобромина, образуются пикраты — осадки желтого цвета.

4. Реакция с фосфорномолибденовой кислотой (реактив Зонненштейна):

$$H_3PO_4 \cdot 12\ MoO_3 \cdot 2\ H_2O.$$

Эта реакция является одной из наиболее чувствительных на алкалоиды. При добавлении к раствору алкалоида данного реактива образуются аморфные осадки желтоватого цвета, которые вследствии восстановления молибденовой кислоты через некоторое время приобретают сине-зеленое окрашивание.

5. Реакция с фосфорновольфрамовой кислотой (реактив Шейблера):

$$H_3PO_4 \cdot 12\ WoO_3 \cdot 2\ H_2O.$$

Почти все алкалоиды с данным реагентом образуют аморфные осадки белого цвета.

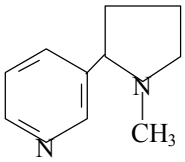
Репозиторий БГМУ

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.

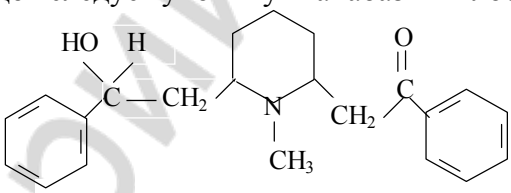
ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ АЛКАЛОИДОВ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

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, особенно, 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 (вплоть до остановки) дыхания.



Среди родственных никотину алкалоидов следует упомянуть анабазин и лобелин.

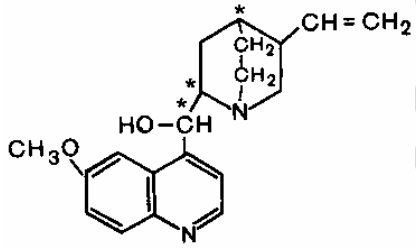
анабазин



лобелин

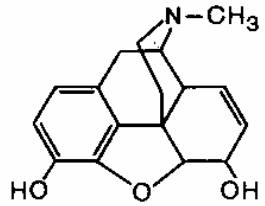
По своему действию анабазин близок к никотину и в малых дозах используется в качестве средства, облегчающего отвыкание от курения.

Лобелин, в виде гидрохлорида, применяется в медицинской практике в качестве средства стимулирующего дыхательный центр, путем возбуждения хеморецепторов каротидных телец.



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. Кроме того, применяется в акушерской практике для стимуляции родовой деятельности – стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки.

Морфин – главный алкалоид, получаемый из опия — высохшего на воздухе млечного сока незрелых плодов (головок) 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 изохинолинфенантрена. Основным фармакологическим эффектом в действии морфина является болеутоляющий, складывающийся в основном из двух компонентов:



1) угнетения процесса межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути;

2) нарушения субъективно-эмоционального восприятия оценки боли и реакции на нее.

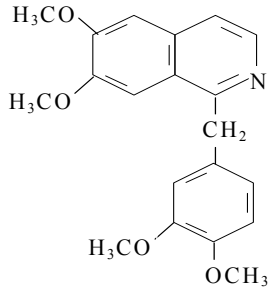
Реализация болеутоляющего действия морфина обусловлена его взаимодействием с опиатными рецепторами — рецепторами, с которыми связываются эндогенные опиатные пептиды — эндорфины и энкефалины. Существенное значение имеет и прямое угнетающее влияние морфина на спинальные нейроны. Изменение восприятия связано, по-видимому, не только с уменьшением поступления болевых импульсов, но также и с успокаивающим действием морфина.

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 к нему, 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.

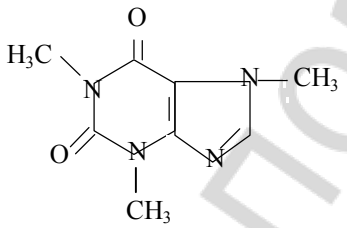
Среди искусственно полученных производных морфина следует упомянуть героин (диацетилморфин) — один из наиболее распространенных наркотиков со значительно более сильным наркотическим действием, чем морфин, а также соединение Бентли. Эти препараты не только оказывают болеутоляющие наркотические эффекты, 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.

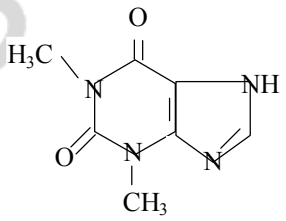


Папаверин также является алкалоидом опиумного мака, но отличается от морфина по химической природе и является производным изохинолина. Он обладает спазмолитическим и умеренным сосудорасширяющим действием и применяется при лечении гипертонии, стенокардии, спазмах сосудов мозга, гладкой мускулатуры органов брюшной полости. Среди синтетических аналогов папаверина широко известны но-шпа и дибазол.

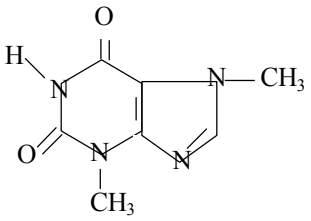
Кофеин, теофиллин, теобромин относятся к алкалоидам группы пурина. В основе их строения лежит ядро ксантина — 2,6-дигидроксопурина:



кофеин (1,3,7-триметилксантин)



теофиллин (1,3-диметилксантин)



теобромин (3,7-диметилксантин)

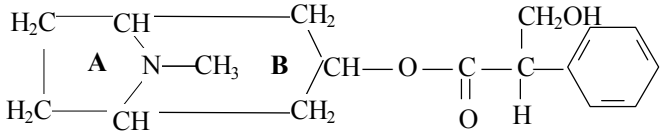
Основными природными источниками пуриновых алкалоидов являются листья чая, зерна кофе, бобы какао.

Медицинское применение этих алкалоидов основано на их стимулирующем (возбуждающем) действии на центральную нервную систему и сердце. Действие на сердце и скелетные мышцы особенно сильно выраженно у кофеина. Теобромин и теофиллин являются мочегонными и расширяющими коронарные сосуды сердца средствами. Они входят в состав антигипертонических, антиастматических и других средств.

Репозиторий БГМУ

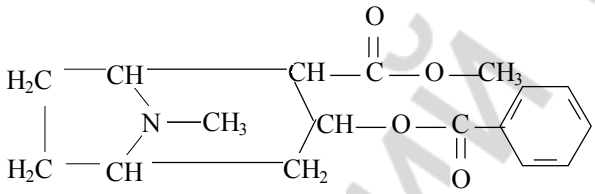
В основе структуры алкалоидов **атропина** и **кокаина** лежит ядро тропана, представляющего собой конденсированную бициклическую систему, образованную пирролидином (**A**) и пиперидином (**B**).

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 — экгонина и бензойной кислоты.



Кокаин используется в качестве местноанестезирующего средства в глазной практике, в клинике уха, горла, носа в виде 2–10%-ных растворов. Большим недостатком кокаина является его «опьяняющее действие» на центральную нервную систему, вследствие чего развивается болезненная привычка к нему — кокаинизм.

Практическая часть занятия

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ОТКРЫТИЯ СТЕРОИДОВ

Большинство ненасыщенных стероидов дает с концентрированной серной кислотой и другими сильными кислотами характерные цветные реакции, которые применяются для их обнаружения. Важнейшими из них являются следующие.

Реакция Златкиса: холестерол при смешивании с конц. H_2SO_4 и хлорным железом в ледяной уксусной кислоте дает красное окрашивание.

Реакция Залковского: при прибавлении концентрированной H_2SO_4 к раствору стерина в хлороформе появляется окрашивание на границе раздела фаз (в случае холестерола — красное).

Реакция Либермана-Бурхарда: к раствору стерина в $CHCl_3$ добавляют уксусный ангидрид и несколько капель конц. H_2SO_4; холестерол и другие стерины дают медленно развивающееся сине-зеленое окрашивание.

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ОТКРЫТИЯ АЛКАЛОИДОВ

Для обнаружения алкалоидов используются **реакции осаждения**, основанные на способности алкалоидов давать простые или комплексные соли с кислотами и цветные реакции, которые основаны на окислении алкалоидов или дегидратации в присутствии конц. H_2SO_4.

Репозиторий БГМУ

Реакция с раствором Люголя: алкалоид с подкисленным водным раствором Люголя дает бурый осадок.

Реакция с фосфорномолибденовой кислотой ($H_3PO_4 \cdot 12\ MoO_3 \cdot 2H_2O$): при взаимодействии алкалоида или его соли с фосфорномолибденовой кислотой образуется аморфный осадок желто-зеленого цвета. В результате реакции происходит восстановление молибденовой кислоты.

Реакция с пикриновой кислотой: пикриновая кислота (2,4,6-тринитрофенол) при взаимодействии с алкалоидами дает осадок желтого цвета.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Структурной основой молекул стероидов является углеродный скелет:
   а) фенантрена;
   б) 1-метил-4-изопропилциклогексана;
   в) циклопентанпергидрофенантрена;
   г) пергидронафталина.

2. Для строения молекул стероидов характерны:
   а) неплоское строение;
   б) наличие нескольких центров хиральности;
   в) возможность стереоизомерии;
   г) плоское строение.

3. Родоначальным углеводородом стероидов группы женских половых гормонов является:
   а) эстран; б) холестан; в) холан; г) андростан.

4. Родоначальным углеводородом стероидов группы желчных кислот является:
   а) эстран; б) холестан; в) холан; г) прегнан.

5. Стероидам группы желчных кислот соответствуют следующие утверждения:
   а) гликохолевая и таурохолевая кислоты по химическому строению могут рассматриваться как функциональные производные холевой кислоты;
   б) образуются в печени из стеринов;
   в) обладают поверхностно-активными свойствами;
   г) по химическому строению — производные эстрана.

6. Качественной реакцией на алкалоиды является:
   а) реакция с пикриновой кислотой;
   б) реакция Златкиса (с конц. H_2SO_4 и $FeCI_3$);
   в) реакция с раствором Люголя;
   г) реакция с фосфорномолибденовой кислотой.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

Репозиторий БГМУ

Протокол лабораторной работы

Краткий ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
В сухую пробирку вносят 1 кап. раствора $FeCl_3$ в уксусной кислоте* и 5–8 кап. конц. H_2SO_4*. Пробирку осторожно встряхивают и добавляют 5 кап. раствора холестерола в уксусной кислоте*				
На предметное стекло наносят 1 кап. исследуемого раствора* на расстоянии 2 см друг от друга. К первой капле добавляют 1 кап. раствора Люголя (47), ко второй — 1 кап. 1%-ного раствора пикриновой кислоты*, к третьей — 1 кап. фосфорномолибденовой кислоты. Фиксируют изменения				

Заключение _____

_____

_____

Дата Подпись преподавателя

Занятие № 17.
(для стоматологического факуль
Тема: Полимерные материалы, применяемые в стоматологии

Цель занятия: Сформировать знания механизмов реакций полимеризации эфиров акриловых кислот, эпоксидов и некоторых гетерофункциональных полиненасыщенных соединений. Отработать навыки проведения реакций полимеризации и деполимеризации.

Литература для подготовки

1. *Романовский, И. В.* Полимеры в стоматологии : учеб.-метод. пособие / И. В. Романовский, Н. И. Губкина, А. В. Губкина. Минск, 2001. 48 с.

2. *Конспект* лекций.

Исходный уровень

1. Гомолитический и гетеролитический механизмы разрыва ковалентной связи. Инициаторы и ингибиторы реакций полимеризации.

2. Механизм свободнорадикальной полимеризации алкенов.

Репозиторий БГМУ

3. Окисление алкенов с образованием эпоксидов.

4. Реакции этерификации.

Вопросы для обсуждения

1. Общая характеристика ВМС; мономер, элементарное звено ВМС, степень полимеризации. Олиго- и полимеры, сополимеры, композиционные полимеры.

2. Классификация полимеров.

3. Способы получения полимеров.

4. Инициирование процессов полимеризации. Химические инициаторы. Активаторы процесса инициирования. Ингибиторы свободнорадикальной реакции.

5. Механизм свободнорадикальной полимеризации эфиров акриловых кислот. Полимерные материалы холодного и горячего отвердения.

6. Пломбировочные материалы на основе эпоксидных смол.

7. Требования к полимерам, применяемым в стоматологической практике.

8. Слепочные (оттискные) материалы.

9. Современные реставрационные материалы (композиты химического отверждения и светополимеризующиеся композиты).

Вопросы для письменного домашнего задания

1. Напишите фрагмент молекулы полипропилена со стереорегулярной и нестереорегулярной структурами.

2. Напишите схемы реакций образования метилового эфира метакриловой кислоты (метилметакрилата) и бутилового эфира акриловой кислоты (бутилакрилата).

3. Составьте уравнения реакций полимеризации этилметакрилата. Опишите механизм радикальной полимеризации этилметакрилата с участием инициатора (перекиси бензоила).

4. Каким образом материал пломбы связывается с дентином? Ответ поясните схемой взаимодействия соответствующих функциональных групп.

Информационная часть занятия

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Высокомолекулярные соединения (полимеры) — это соединения, макромолекулы которых состоят из большого числа повторяющихся элементарных звеньев одинакового химического строения. Эти соединения получили название высокомолекулярных из-за большой молекулярной массы и особых свойств. Молекулы высокомолекулярных соединений (ВМС) называются макромолекулами.

Мономеры — низкомолекулярные соединения, из которых образуются ВМС. Так, мономерным звеном целлюлозы является β,D-глюкопираноза, гликогена — α,D-глюкопираноза, белков — аминокислоты, нуклеиновых кислот — мононуклеотиды, полиакрилатов — сложные эфиры акриловой кислоты.

Наименьшее составное звено, повторением которого может быть описано строение полимера, называется **составным повторяющимся звеном**. Например, в полиэтилене $[-CH_2-CH_2-]_n$ повторяющееся составное звено $-CH_2-$.

Составное звено, которое образуется из одной молекулы мономера при полимеризации, называется **мономерным звеном (элементарное звено)** $-CH_2-CH_2-$.

Число элементарных звеньев называется **степенью полимеризации** (n). Если $n < 20$, продукт реакции называют олигомером; при $n > 20$ продукт реакции называется полимером.

ВМС имеют большую молекулярную массу (от нескольких тысяч до нескольких миллионов), не проходят через полупроницаемые мембраны, растворы их обладают оптически-

Репозиторий БГМУ

ми свойствами (светорассеиванием), имеют высокую вязкость и др. К таким природным веществам относятся целлюлоза, лигнины, пентозаны, крахмал, гликоген, белки, нуклеиновые кислоты. Они образуются в растительных и животных организмах в результате процессов жизнедеятельности.

Другая группа веществ с подобными свойствами получена химическим путем из низкомолекулярных соединений, к примеру, полиэтилен, поливинилхлорид, тефлон, лавсан, мочевино-формальдегидные смолы, полиамиды, кремнийорганические соединения, полиакрилаты и многие другие.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ

По химическому составу различают гомополимеры, содержащие одинаковые элементарные звенья и сополимеры, которые содержат различные элементарные звенья.

Название линейного полимера образуют прибавлением приставки «поли» (в случае неорганических полимеров — «катена-поли»):

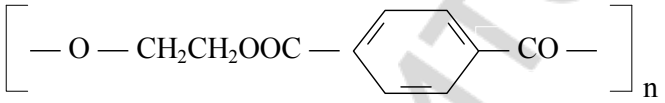
а) к названию составного повторяющегося звена, заключенному в квадратные скобки (систематические названия);

б) к названию мономера, из которого получен полимер (полусистематические названия, которые ИЮПАК рекомендует использовать для названия наиболее часто применяемых полимеров).

Название составного повторяющегося звена образуют по правилам химической номенклатуры. Например (первыми указаны полусистематические названия):

$[–CH_2–CH_2–]n$ — полиэтилен, поли(метилен);

$$\left[— CH(COOCH_3) — CH_2 — \right]_n$$ – полиметилакрилат, поли-[1-(метоксикарбонил)этилен)]



– полиэтилентерефталат, поли-(оксиэтиленокситерефталоил)

По составу главной цепи полимеры подразделяются:

1) на карбоцепные:

$— CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — \ldots$ полиэтилен

$— CH_2 — CH(Cl) — CH_2 — CH(Cl) — CH_2 — CH(Cl) —$ поливинилхлорид

$— CH(C_6H_5) — CH_2 — CH(C_6H_5) — CH_2 —$ полистирол

2) гетероцепные:

$— O — CH_2 — CH_2 — O — CH_2 — CH_2 — O —$ полиэтиленгликоль

3) элементоорганические:

$— Si(R)_2 — O — Si(R)_2 —$ силиконы

По структуре макромолекулы различают полимеры:

Репозиторий БГМУ

1) линейные — A — A — A — A — A —

2) разветвленные — A — A — A — A — A —
                A — A

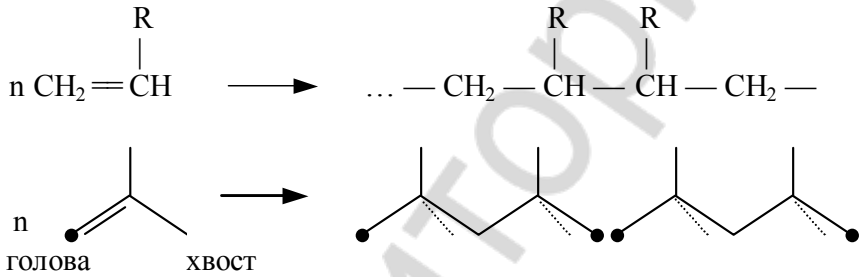
3) пространственные (сетчатые) — A — A — A — A — A — A —
                S
— A — A — A — A — A — A —
                S
— A — A — A — A — A — A —

По поведению при нагревании различают термопластичные и термореактивные полимеры. Свойства термопластичных полимеров обратимо меняются при многократном нагревании и охлаждении: при повышении температуры (60–90 °С) термопластичный полимер размягчается, при охлаждении вновь отвердевает. Термопластичные полимеры находят применение в травматологии и ортопедии, в хирургической стоматологии, после различных пластических операций и т. д.

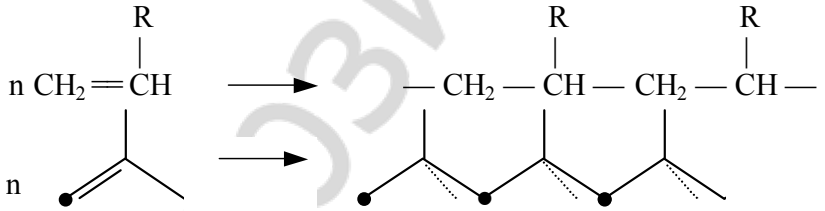
Термореактивные полимеры могут быть пластичными лишь однократно. Из термореактивных полимеров изготавливают детали для станков в тяжелой и легкой промышленности, предметы для электроизоляции, заменители кожи, стеклопластики, игрушки для детей и т. п.

Классификация полимеров по способу соединения элементарных звеньев. При полимеризации алкенов типа CH2 = CH – R элементарные звенья в макромолекулярной цепи могут соединяться различно:

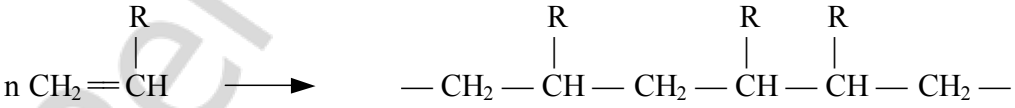
1. «Голова к голове» и «хвост к хвосту».



2. «Голова к хвосту».



3. Произвольное (беспорядочное) расположение молекул мономера.

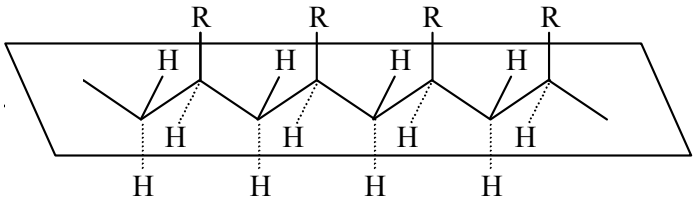


Классификация полимеров с учетом пространственной изомерии цепи. В зависимости от строения мономерных молекул и их ориентации по отношению к растущей цепи в момент присоединения возможно образование различных стереоизомерных полимеров. Так же, как у низкомолекулярных веществ, для появления стереоизомеров цепь макромолекулы должна содержать асимметрические атомы углерода или других элементов (σ-диастерео-мерия) или двойные связи, соединенные с различными заместителями (π-диастереомерия).

Репозиторий БГМУ

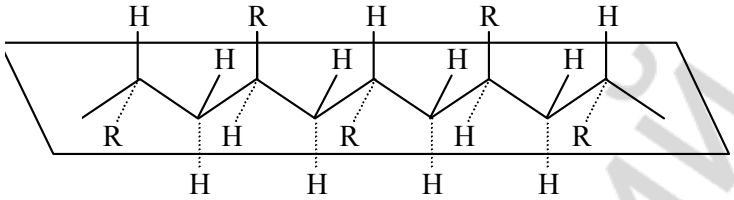
У линейных полимеров этилена вследствие отсутствия двойных связей и асимметрических атомов углерода отсутствуют пространственные изомеры, но если заменить хотя бы один водород молекулы мономера на какой-нибудь другой атом или радикал, появляется атом углерода, который в полимерной молекуле становится асимметрическим. Условно допуская, что зигзагообразная полимерная цепь находится в одной плоскости, можно различить три основных способа расположения заместителей:

1. Все заместители находятся по одну сторону плоскости, везде имеется одна и та же D- или L-конфигурация (стереорегулярные изотактические полимеры).



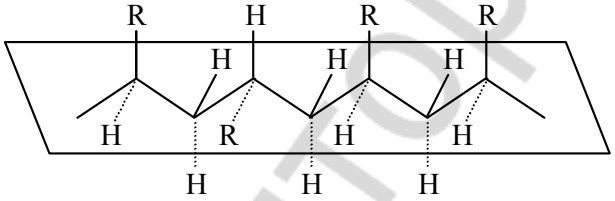
изотактический

2. Заместители расположены поочередно выше и ниже плоскости, правильное чередование D- и L-конфигурации асимметрических атомов (стереорегулярные синдиотактические полимеры).



синдиотактический

3. Случайное размещение заместителей по отношению к плоскости, произвольное чередование D- и L-конфигурации асимметрических атомов (нестереорегулярные атактические полимеры).



атактический

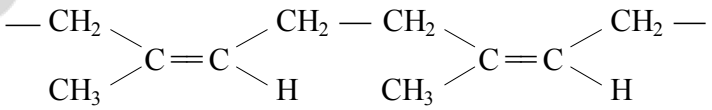
Полимеры, получаемые полимеризацией сопряженных диенов, отличаются от полимеров, полученных из простых алкенов тем, что каждое их звено еще содержит одну двойную связь.

Полимеризация сопряженных диенов может идти как in vitro, так и in vivo. Примером является полимеризация 2-метил-бутадиена-1,3 (изопрена),

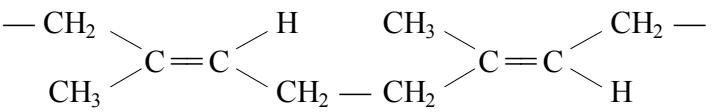
$$n\,CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow \left[CH_2{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH{-}CH_2 \right]_n$$

протекающая в растениях и приводящая к получению двух π-диастероизомеров: натурального каучука и гуттаперчи.

Натуральный каучук представляет цис-полиизопрен, гуттаперча — транс-полиизопрен:



Натуральный каучук



Репозиторий БГМУ

Гуттаперча

Как и все π-диастероизомеры, эти соединения имеют разные физические и химические свойства: каучук жидкий, липкий при комнатной температуре, температура кристаллизации –25 °С; гуттаперча — твердый кожеподобный полимер с температурой плавления 64–74 °С. Свойство гуттаперчи размягчаться и становиться пластичной при 50–60 °С, используют в терапевтической стоматологии при заполнении корневых каналов зубов.

По происхождению полимеры делят:

1. На органические:

а) природные или биополимеры (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты);

б) синтетические, получаемые полимеризацией или поликонденсацией и модифицированные полимеры — продукты химических реакций природных полимеров, в которых полностью или частично сохраняется главная цепь (карбоксицеллюлоза, нитроцеллюлоза и т. д.).

2. Неорганические.

До сих пор речь шла об органических и элементоорганических соединениях. В настоящее время установлено, что оксиды кремния и алюминия — основные компоненты земной коры — также относятся к классу высокомолекулярных соединений. Многие вещества минерального происхождения (слюда, асбест, глины) состоят, вероятно, из макромолекул. Неорганические высокомолекулярные соединения значительно менее изучены, чем органические, что связано с трудностью их исследования.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ

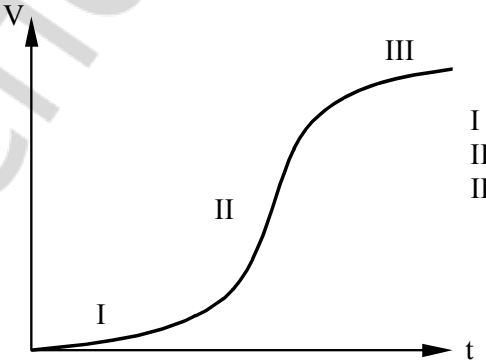
Высокомолекулярные соединения можно получать двумя основными методами — полимеризацией и поликонденсацией.

Полимеризация — процесс образования ВМС, который идет за счет разрыва кратных связей и не сопровождается выделением побочных продуктов (низкомолекулярных веществ). В реакцию полимеризации вступают соединения, содержащие в структуре π-связи или нестойкие циклы (трех-, четырехчленные). Реакция полимеризации протекает по механизму присоединения: свободно-радикальному или ионному.

Свободно-радикальная полимеризация протекает в жестких условиях, как правило, с высокой скоростью по сравнению с ионной полимеризацией. Радикальная полимеризация является типичной цепной реакцией: об этом говорит S-образная форма кинетической кривой.

Свободно-радикальный характер реакции подтверждается тем, что она ускоряется веществами, легко распадающимися на свободные радикалы — **инициаторами** и тормозится соединениями, быстро реагирующими с радикалами — **ингибиторами**.

Свободно-радикальная полимеризация может инициироваться высокой температурой, пероксидами, ультрафиолетовым светом, ионизирующим излучением.



I – инициирование;
II – рост цепи;
III – обрыв цепи.

При химически инициируемой полимеризации в качестве инициаторов используют пероксиды: R–O–O–R. Энергия диссоциации связи –O–O– в пероксидах невелика (~ 150 кДж/моль),

Репозиторий БГМУ

поэтому при незначительном нагревании эта связь претерпевает гомолитический разрыв, генерируя свободные радикалы.

1. $R-O-O-R \xrightarrow{t^\circ} 2RO^\bullet$

2. $R\dot{O} + CH_2=CH_2 \longrightarrow RO-CH_2-\dot{C}H_2 \xrightarrow{CH_2=CH_2} RO-CH_2-CH_2-CH_2-\dot{C}H_2$ и т. д.

3. Реакция заканчивается обрывом цепи вследствие рекомбинации больших радикалов

$$2\ RO(CH_2-CH_2)_n CH_2-\dot{C}H_2 \longrightarrow RO(CH_2-CH_2)_{2n+2} OR$$

или диспропорционирования растущей цепи в смесь алкена и алкана, что равнозначно переносу атома водорода от одного радикала к другому.

$$2\ RO-(CH_2-CH_2)_n-CH_2-\dot{C}H_2 \longrightarrow RO(CH_2-CH_2)_n-CH=CH_2 + RO(CH_2-CH_2)_n-CH_2-$$

радикал алкен алкан

При свободно-радикальной полимеризации в полимере могут оставаться, так называемые, «концевые группы» из остатков инициатора, сохраняется примесь достаточно токсичных пероксидов. Такие полимеры, в основном, используются для технических нужд.

Ионная полимеризация сопровождается гетеролитическим разрывом π-связи и может протекать как по анионному, так и катионному типу.

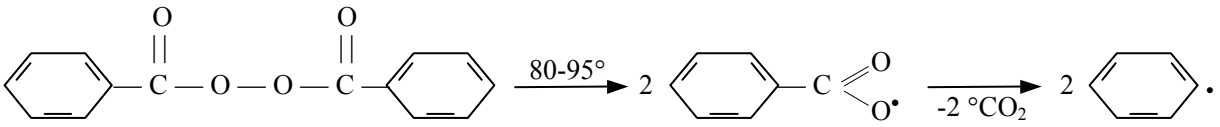
Выбор типа полимеризации. Структура, физические и химические свойства полимеров зависят от условий и механизма полимеризации мономеров (ионной или радикальной полимеризации). Так, например, полиэтилен, полученный при ионной полимеризации, нетоксичен, имеет высокую механическую прочность, применяется для упаковки пищевых продуктов. Технический полиэтилен, полученный методом радикальной полимеризации, имеет разветвленную структуру, содержит остатки инициаторов (пероксидов), не применяется в пищевой промышленности и в медицине.

При изготовлении пломб и других изделий стоматологического назначения чаще используется радикальная полимеризация (в ортопедии получают полимеры горячего отверждения — распад инициатора перекиси дибензоила осуществляется нагреванием). В терапевтической стоматологии при изготовлении пломб из производных акриловой кислоты получают полимеры холодного отверждения: распад инициатора перекиси дибензоила осуществляется с помощью активаторов, а при изготовлении пломб из современных пломбировочных материалов инициация цепной реакции идет под действием света. При работе стоматолога непосредственно в полости рта больного используется радикальная, но не ионная полимеризация в связи с необходимостью быстрого проведения реакции.

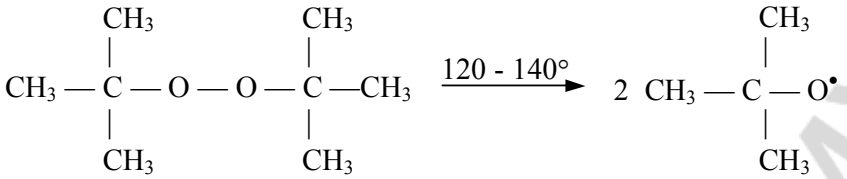
Поликонденсация — процесс образования ВМС, протекающий по механизму замещения и сопровождающийся выделением побочных низкомолекулярных соединений (H_2O, HCI, NH_3 и др.). Синтез большинства природных высокомолекулярных соединений в живых организмах осуществляется по реакции поликонденсации.

ИНИЦИИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ. ХИМИЧЕСКИЕ ИНИЦИАТОРЫ. АКТИВАТОРЫ ПРОЦЕССА ИНИЦИИРОВАНИЯ. ИНГИБИТОРЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

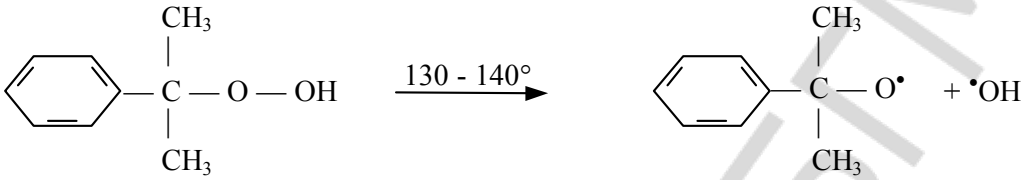
Среди инициаторов процессов полимеризации наибольшее распространение получили соединения перекисной природы, азо- и диазосоединения, например:



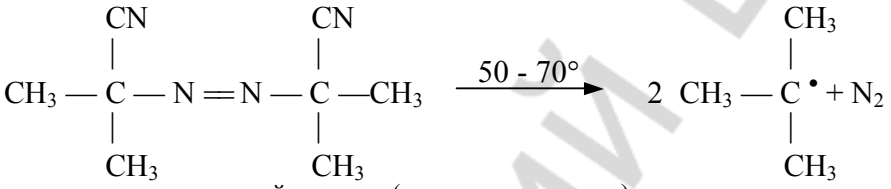
перекись дибензоила



перекись трет-бутила

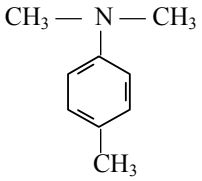


гидроперекись изопропилбензола



динитрил азодиизомасляной кислоты (азонитрил, динизил)

Расщепление инициаторов можно вызвать не только нагреванием (термоинициаторы), но и действием света (фотохимические инициаторы), ионизирующего излучения и специфических химических веществ — ***активаторов***, способствующих распаду инициатора на свободные радикалы в мягких условиях. Активаторами являются соли двухвалентного железа ($FeSO_4$), третичные амины, например, диметил-пара-толуидин.



диметил-пара-толуидин

Для предотвращения преждевременной полимеризации мономеров при их хранении и для регулирования процесса полимеризации используют ингибиторы. ***Ингибиторы или стабилизаторы*** — вещества, вызывающие обрыв цепи, и сами превращающиеся при этом в соединения, не способные инициировать полимеризацию. Будучи легкоокисляющимися веществами, они разрушают перекиси, которые могут образоваться при взаимодействии мономера с атмосферным кислородом. Ингибиторами служат хиноны, ароматические амины и нитросоединения, фенолы, органические соли меди, железа, цинка, свинца, устойчивые нетоксичные свободные радикалы.

В стоматологической практике для предотвращения полимеризации пломбировочной массы на основе метакрилатов используется гидрохинон.

ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ АКРИЛОВОЙ И МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТ

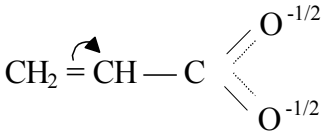
В стоматологии уже длительное время применяются полимеры на основе акриловой и метакриловой кислот. Рассмотрим некоторые физические свойства акриловой и метакриловой кислот.

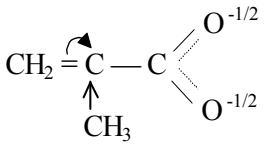
Физические свойства акриловой и метакриловой кислот и их производных

кислота	pKa	$t_{пл.}$	$t_{кип.}$	$t_{кип.}$ метил. эфира
акриловая	4,25	12,3	141,9	80,5
метакриловая	4,32	16	163	100

Репозиторий БГМУ

Акриловая кислота — непредельная кислота является более сильной кислотой, чем уксусная (рКа 4.75), так как анион акриловой кислоты более стабилен за счет π-π-сопряжения



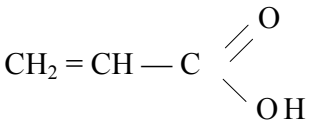


Метакриловая кислота до недавнего времени наиболее часто использовалась для получения полимеров стоматологического назначения. За счет положительного индуктивного эффекта метильной группы анион метакриловой кислоты становится менее стабильным и, следовательно, сама метакриловая кислота более слабая, чем акриловая. Это важно учитывать при действии «выходящих» из полимера остаточных количеств мономера на окружающие биологические ткани.

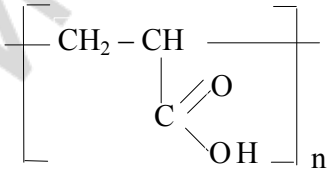
При отверждении формовочной массы в процессе изготовления протеза в ортопедической стоматологии изделие опускают на определенное время в горячую воду. Оставшийся мономер — метиловый эфир акриловой кислоты ($t_{кип.}$ 80,5 °С) — может при этом испаряться и образовывать поры, что скажется на качестве и внешнем виде протеза. В то же время менее вероятно образование таких дефектов в изделиях на основе эфиров метакриловой кислоты, так как температура их кипения выше (100°С).

Рассмотрим строение наиболее широко применяемых мономеров и соответствующих им полимеров.

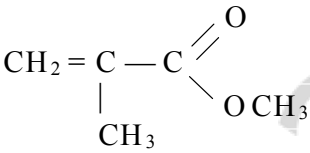
Мономеры | Полимеры



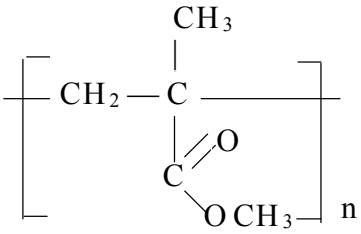
акриловая кислота



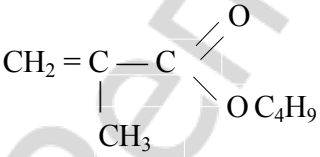
полиакрилат



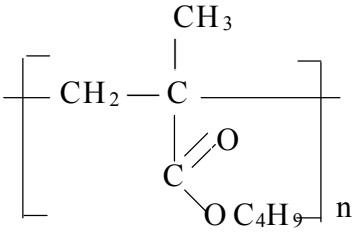
метилметакрилат



полиметилметакрилат



бутилметакрилат



полибутилметакрилат

На схеме представлен процесс химического отвердения пломбировочного материала на основе метакриловой кислоты (Карбодент). Этот процесс радикальной полимеризации идет в три стадии.

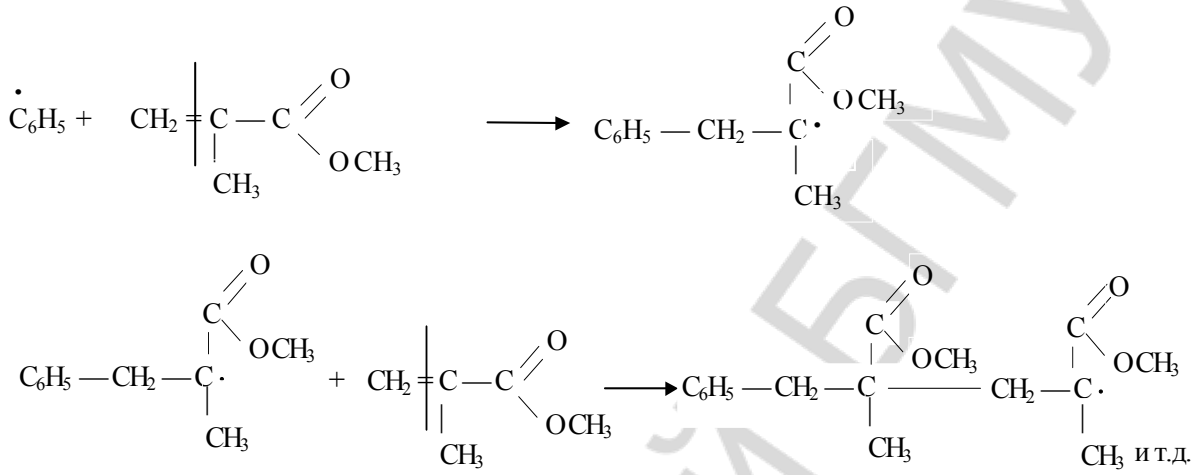
Процесс радикальной полимеризации метилметакрилата.

I стадия. Инициирование:

Репозиторий БГМУ

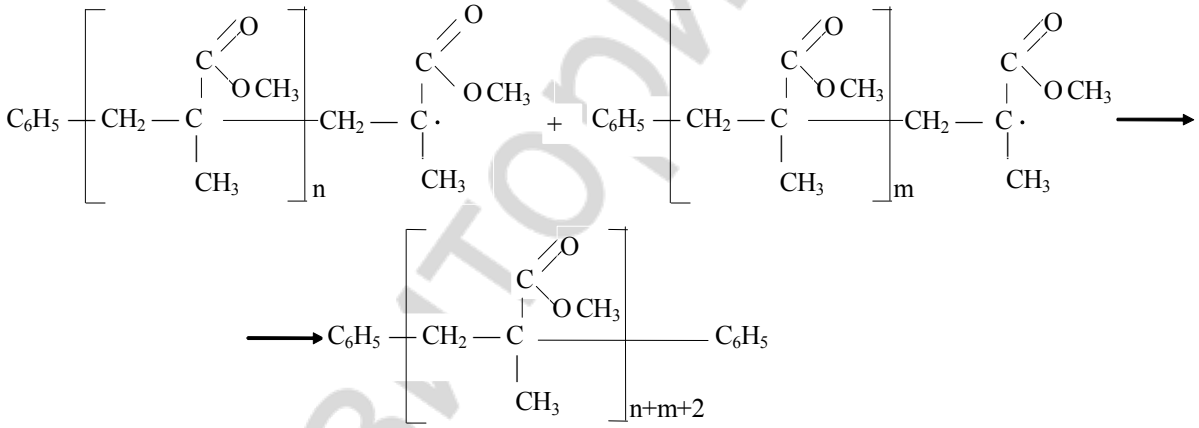
перекись дибензоила

II стадия. Рост цепи:

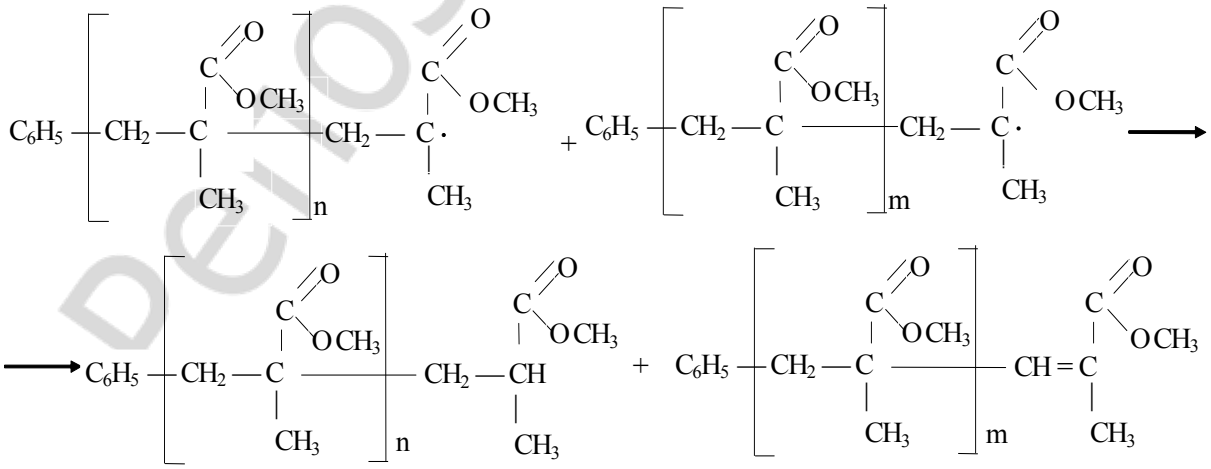


III стадия. Обрыв цепи.

а) рекомбинация макрорадикалов:



б) диспропорционирование макрорадикалов:



Репозиторий БГМУ

Если перекись дибензоила распадается на радикалы при действии повышенной температуры, то получаемый полимер называется **полимером горячего отвердения** (такие полимеры используют в ортопедической стоматологии для изготовления протезов), но если перекись дибензоила претерпевает гомолитический распад при комнатной температуре под действием активаторов (третичный амин – диметилпаратолуидин или соли $FeSO_4$), то получаемый полимер называется **полимером холодного отвердения**. Именно этот полимер образуется при изготовлении постоянных пломб из пломбировочного материала на основе метакриловой кислоты и ее эфиров в терапевтической стоматологии.

Например, набор композиционного материала «Карбодент», полученный на основе метакриловой кислоты и ее эфиров, представляет собой комплект, состоящий из емкости с жидкостью и емкости с порошком.

В состав жидкости входят:

а) смесь мономеров: метилметакрилата, бутилметакрилата и метакриловой кислоты;

б) стабилизатор гидрохинон;

в) активатор диметилпаратолуидин;

г) добавка эпоксидной смолы.

В состав порошка входят:

а) сополимер метилметакрилата, бутилметакрилата и метакриловой кислоты;

б) обработанный силаном кварц (наполнитель);

в) замутнитель SiO_2, ZnO, краситель;

г) инициатор — перекись дибензоила.

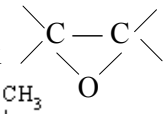
Терапевт-стоматолог при изготовлении постоянной пломбы на пластинке готовит пломбировочную массу, дабавляя к порошку сополимеров несколько капель жидкости — мономера. При этом мономер вначале пропитывает олигомер, и затем сшивает отдельные цепи олигомеров в полимер.

Процесс идет в течение 2,5–3 минут, при этом образуется вязкая масса, из которой врач уже в подготовленной полости зуба формирует пломбу. Пломба затвердевает в течение 5 минут, затем шлифуется и полируется. Введение карбоксильной группы в цепь насыщенного тройного сополимера дает возможность превращения его в трехмерную структуру за счет взаимодействия свободных карбоксильных групп отдельных цепей с оксидом цинка.

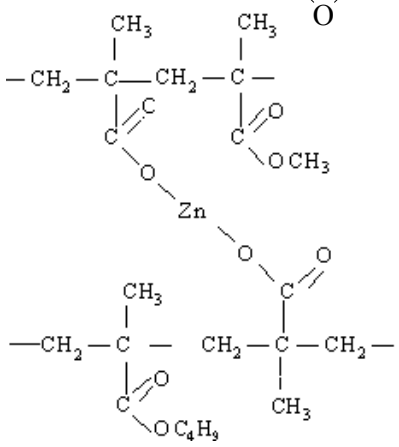
Кроме терапевтической стоматологии, полимеры на основе акриловых кислот применяются в ортопедической стоматологии для изготовления несъемных протезов и в качестве материалов для базиса протеза.

ПЛОМБИРОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ЭПОКСИДНЫХ СМОЛ

Второй тип пломбировочных материалов, еще применяемых и в настоящее время — пломбировочные материалы на основе эпоксидных смол. Эпоксидные смолы — олигомеры и полимеры, содержащие в молекуле не менее двух эпоксидных групп.



Получение этих материалов является двухстадийным процессом. На первом этапе, осуществляемом на производстве, в результате реакции сополиконденсации эпихлоргидрина с 2,2-ди(4-гидроксифенил)-пропаном (дианом) образуются эпоксидные смолы, представляющие смесь олигомеров. Это чаще всего жидкости с различной вязкостью.

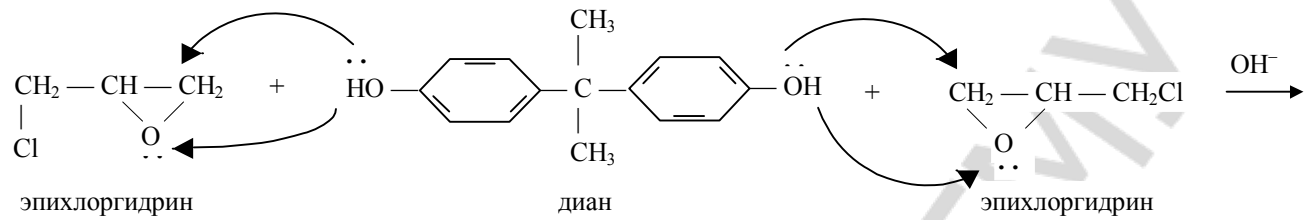


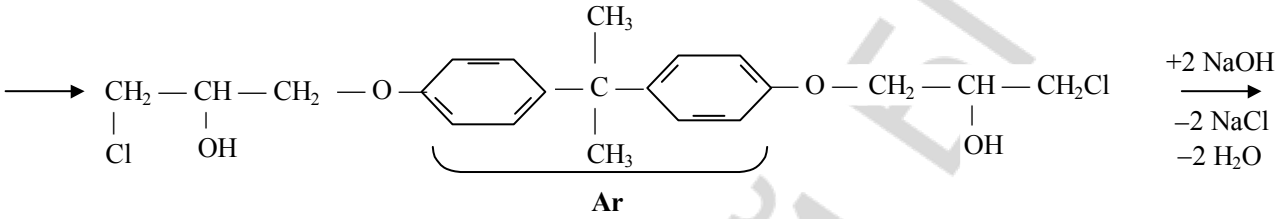
На втором этапе, осуществляемом врачом-стоматологом при изготовлении постоянной пломбы, при взаимодействии эпоксидной смолы с отвердителем (диэтилентриамин, п-фенилендиамин, гексаметилендиамин)

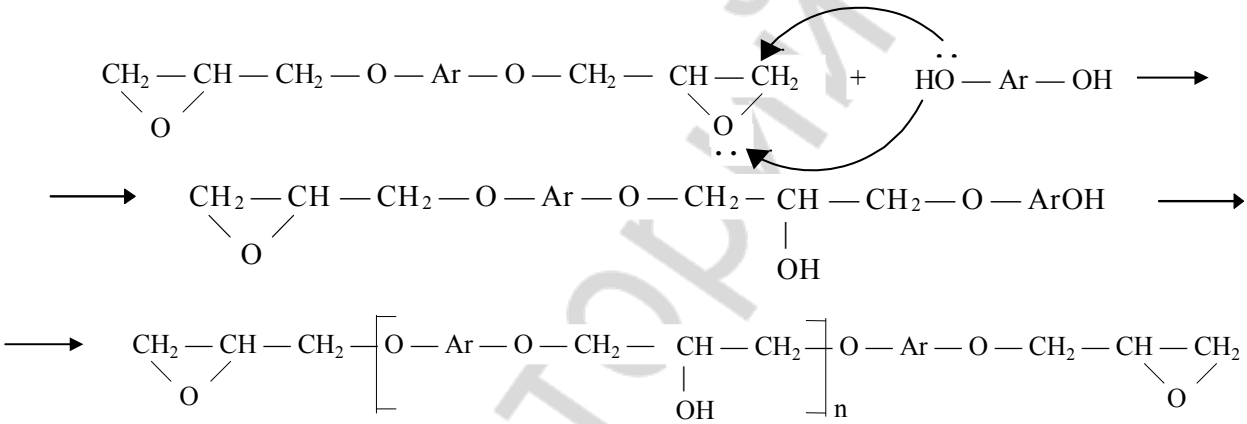
Репозиторий БГМУ

происходит «сшивка» полимеров с небольшой молекулярной массой диамином, при этом образуются макромолекулы со значительно большей молекулярной массой и трехмерной структурой.

I этап заключается в получении эпоксидной смолы из эпихлоргидрина (3-хлор-1,2-эпоксипропана) и диана (2,2-ди-(4′-гидроксифенилпропана) в щелочной среде.

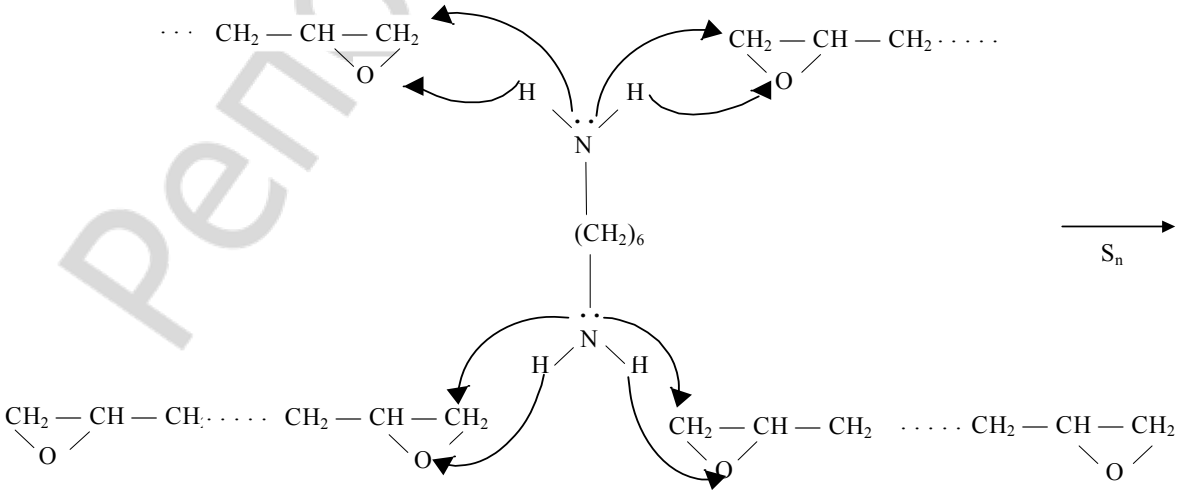


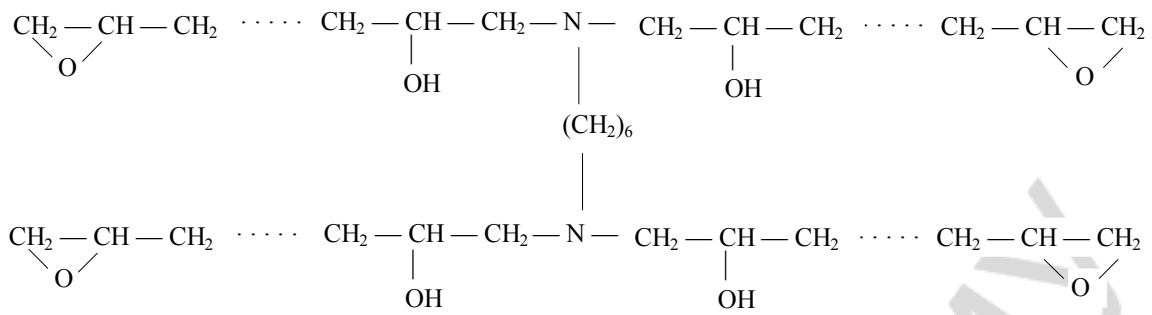




Олигомер $n < 20$

II этап. Отвердевание эпоксидной смолы (образование сшитых, сетчатых полимеров). Отвердитель – гексаметилендиамин, этот этап проводит врач-терапевт при изготовлении пломбы.





В течение 2–3 минут пломбировочный материал затвердевает, примером подобного материала служит «Эвикрол», являющийся композиционным (т.е. многокомпонентным) пломбировочным материалом на основе эпоксидных смол.

Химическую активность и физическое состояние эпоксидных смол определяют их молекулярная масса и процентное содержание эпоксидных групп. В этом отношении эпоксиднодиановые смолы обладают наиболее универсальными и полезными свойствами (в сравнении с другими эпоксидными смолами) в качестве основы для разнообразных пломбировочных материалов. Эти смолы обладают высокой адгезией ко всем полярным материалам. Это свойство обеспечивается химическим строением, а именно наличием группировки:

$$–O–CH_2–CH(OH)–CH_2–O–,$$

содержащей гидроксильную группу и простую эфирную связь.

Механическая прочность этих смол обусловлена высокой концентрацией сравнительно жестких дифенилпропановых блоков, содержащих ароматические ядра, которые в сочетании с группировкой $–O–CH_2–CH(OH)–CH_2–O$ – способствуют релаксации механических напряжений в полимере, повышению стойкости к воздействию влаги и агрессивных сред. Малая усадка при переходе из жидкого состояния в твердое определяется особенностью стереохимического процесса раскрытия эпоксидной группы, при котором объем вещества меняется незначительно.

«Эвикрол» (Evicrol) (ф. Спофа, Чехия) представлен системой типа «порошок – жидкость», иногда производители заранее смешивают порошок с мономером, формируя пасту.

ТРЕБОВАНИЯ К ПОЛИМЕРАМ, ПРИМЕНЯЕМЫМ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пломбировочные материалы должны соответствовать следующим основным медико-техническим требованиям:

1. Быть нетоксичными.
2. Не растворяться в ротовой жидкости и иметь минимальное водопоглощение.
3. Обладать способностью находиться в пластичном состоянии 2,5–3 мин.
4. Затвердевать в присутствии небольшого количества ротовой жидкости на стенках кариозной полости (идеально полость должна быть сухой).
5. Не давать усадки.
6. Обладать адгезией к тканям зуба, металлу, фарфору.
7. Иметь коэффициент теплового расширения, приближающийся по своей величине к коэффициенту теплового расширения эмали и дентина.
8. Обладать малой теплопроводностью.
9. Обладать стабильностью цвета.
10. Длительно сохранять механическую прочность.
11. Обладать твердостью близкой к твердости эмали.
12. Обладать хорошей полируемостью.
13. Обладать опалесценцией, близкой к опалесценции эмали.

СЛЕПОЧНЫЕ (ОТТИСКНЫЕ) МАТЕРИАЛЫ

Репозиторий БГМУ

Слепочные материалы делятся на две группы: эластичные и термопластичные слепочные материалы. Отличительной особенностью **эластичных слепочных материалов** является способность при отвердении приобретать эластичное, резиноподобное состояние. В таком состоянии материал слепка под действием нагрузки может деформироваться, однако, после снятия нагрузки вновь приобретает первоначальную форму. Это позволяет сформированные в ротовой полости слепки удалять целиком, к тому же такие слепки отличаются высокой точностью, а сама процедура легко переносится пациентами.

К эластичным слепочным материалам относятся искусственные органические каучуки, содержащие кремний и серу (силиконовые и тиоколовые материалы), а также альгинатные материалы.

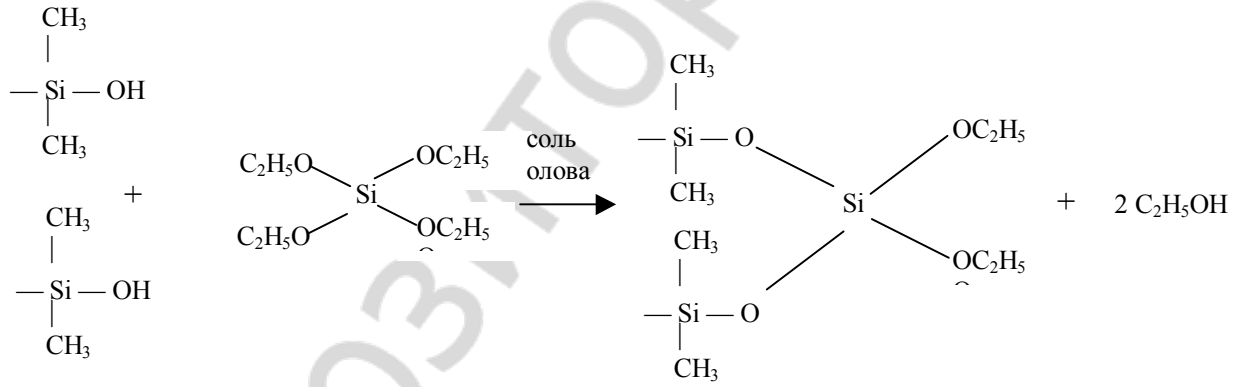
Достоинством слепочных материалов на основе силиконовых полимеров является отсутствие усадки, что позволяет хранить слепок длительное время и изготавливать модели дважды. Кроме того, силиконовые или тиоколовые массы дают очень четкое отображение рельефа тканей протезного ложа, а после отвердения масса отличается большой эластичностью и прочностью. Оттискные массы на основе силиконовых полимеров как правило получают двумя методами:

1) реакцией поликонденсации;
2) реакцией полимеризации (аддитивной полимеризации).

Фактически эти процессы являются формированием сетчатых (трехмерных) полимеров, так как исходные соединения являются линейными полимерами. Основу силиконовых материалов составляет линейный полимер (полидиметилсилоксан) с активными концевыми гидроксильными группами:

$$[-(CH_3)_2SiO-]_n$$

Под действием катализатора (оловоорганические или титаноорганические вещества) линейные полимеры «сшиваются» в пространственный трехмерный полимер.



Получение оттискной массы на основе силиконовых полимеров реакцией **полимеризации** происходит путем последовательного присоединения молекул низкомолекулярного вещества (мономера) к активному центру, находящемуся на конце растущей цепи. По мере прохождения реакции масса отвердевает, оставаясь эластичной. Для ускорения процесса отвердения могут применяться инициаторы — вещества, ускоряющие действие катализатора. Процесс вулканизации полимера и степень эластичности можно регулировать количеством сшив-агента, катализаторов, наполнителей (SiO_2, MgO).

Силиконовый препарат «Сиэласт» выпускается в виде пасты и жидких катализаторов. Помимо основного компонента, паста содержит наполнители, красители, вещества, корригирующие запах и вкус. При смешивании пасты с катализатором отвердение массы наступает через 5–7 минут. Слепок из сиэласта термостоек.

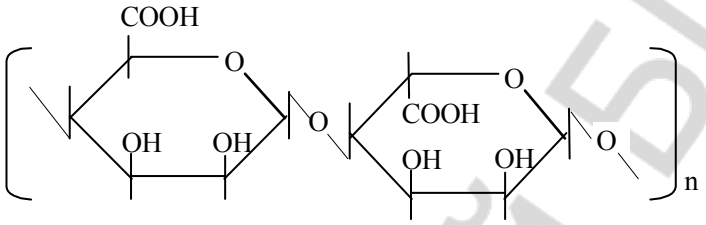
Основу тиоколовых (серусодержащих) слепочных материалов составляют меркаптаны, обладающие способностью вступать в реакцию с оксидами металлов и образовывать эластичную массу. Тиоколовый препарат «Тиодент» состоит из двух паст — базисной (основ-

Репозиторий БГМУ

ной) и ускорителя. Основная паста содержит полисульфидный каучук и добавки (ZnO, CaSO4). Паста-ускоритель состоит из PbO2 (основа), серы, касторового масла и ароматических веществ. Свинец (IV) оксид является катализатором, от количества которого зависит быстрота отвердевания.

При смешивании двух паст образуется высокопластичная слепочная масса, позволяющая получать очень точные отпечатки. Тиоколовые массы, как и силиконовые, обладают высокой пластичностью в момент приготовления и введения в полость рта, небольшим временем схватывания (до 5 минут), хорошей эластичностью после отвердения, незначительной усадкой, постоянством объема и формы при хранении, термостойкостью.

Сырьем для получения альгинатных слепочных материалов служат морские водоросли: Laminaria, Ascophyllum nodosum, Durvilla antarctica, Lessonia и др., из которых выделяют альгиновую кислоту. По химической природе это гетерополисахарид, состоящий из остатков D-маннуроновой и L-гулуроновой кислот, соединенных β (1→4) гликозидной связью.



Основу всех слепочных альгинатных материалов составляет натриевая соль альгиновой кислоты. Благодаря наличию большого количества полярных гидрофильных групп, она способна активно набухать, поглощая воду, и образовывать коллоидную систему — гель. Для придания гелю физических свойств, позволяющих использовать его в качестве слепочного материала, в него вводят гипс, а также другие наполнители (белая сажа SiO_2, сульфат бария $BaSO_4$, карбонат натрия Na_2CO_3 и др.), это повышает его эластичность и жесткость, уменьшая клейкость.

Особую роль играет гипс, содержащий кальций. В его присутствии растворимый гель альгината натрия переходит в нерастворимый гель альгината кальция:

$$2n\ AlgNa + n\ CaSO_4 \rightarrow n\ (Alg)_2Ca\downarrow + nNa_2SO_4,$$

где Alg — анион альгиновой кислоты.

Для получения эластичного слепка необходимо, чтобы процесс проходил постепенно в течение 3–4 минут. Для этого в слепочную массу добавляют регуляторы студнеобразования (тринатрийфосфат, карбонат натрия и др.), под действием которых процесс протекает плавно. Альгинатные слепочные массы являются необратимыми полимерами.

По альгинатным слепкам очень легко изготавливать гипсовые модели. Однако эта группа слепочных материалов имеет и ряд недостатков, которые надо учитывать при работе с ними.

Все альгинатные материалы при переходе из пластичного в эластичное состояние через определенное время заметно сокращаются в объеме, что связано со структурной перестройкой, происходящей после гелеобразования. Как и всякий гель, слепок в результате уплотнения макромолекул подвергается синерезису, что сопровождается выделением свободной жидкой фазы.

Жидкая фаза состоит из веществ, обладающих способностью замедлять схватывание гипса и нарушать чистоту поверхности, получаемой модели (вода, кислота, коллоидные частицы). Поэтому выведенный из полости рта слепок рекомендуется отмыть в проточной воде, а перед получением модели поместить на 3–5 минут в 2%-ный раствор алюмокалиевых квасцов или сульфата натрия. Для предотвращения высыхания слепка и его усадки, слепок следует хранить в сосуде с насыщенными парами воды.

К недостаткам альгинатных масс относится и их невысокая механическая прочность и низкая термостойкость. При получении моделей слепки заполняют только массами, обладающими хорошей текучестью и способностью под действием собственной силы тяжести

Репозиторий БГМУ

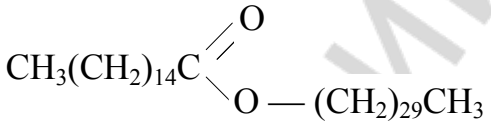
затекать в углубление слепка. В силу низкой термостойкости эти слепки не могут быть использованы для получения моделей из легкоплавких сплавов.

У альгинатных масс отсутствует и адгезия к слепочным ложкам, поэтому необходимо использовать перфорированные ложки, или с помощью воска или пластыря создавать на ложке ретенционные пункты.

В стоматологии применяется несколько альгинатных слепочных материалов: стомальгин-02, Elastic (Чехия), Vericol (Япония), Protan (Норвегия) и др.

К группе термопластичных слепочных материалов относится ряд многокомпонентных композиций, объединенных общим свойством — способностью размягчаться при нагревании и снова затвердевать при охлаждении. Такими термопластичными веществами, входящими в состав различных слепочных материалов, являются пчелиный и растительный воски, парафин, стеарин, гуттаперча и др. Воски являются гетерогенными системами, в которых дисперсная кристаллическая фаза распределена в аморфной дисперсионной среде. Воски не смачиваются водой, водонепроницаемы, обладают низкой электрической проводимостью, горючи. Они не растворимы в холодном этаноле, хорошо растворимы в бензине, хлороформе, бензоле и диэтиловом эфире. Большинство природных восков содержат сложные эфиры одноосновных насыщенных карбоновых кислот нормального строения и спиртов с 12–46 атомами углерода в молекуле. Кроме того, воски всегда содержат свободные жирные кислоты, свободные спирты и часто углеводороды.

Пчелиный воск. Относится к животным воскам, продуцируемым особыми железами пчел. Основным компонентом пчелиного воска является мирицилпальмитат:



$$CH_3(CH_2)_{14}C\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O - (CH_2)_{29}CH_3 \end{matrix}$$

Очищенный воск имеет плотность 0,95–0,97 г/см^3, температуру размягчения 37–38 °С, температуру плавления 62–64 °С. Большой температурный интервал от начала размягчения до плавления является тем положительным свойством, которое позволило его использовать для создания пластичных моделировочных композиций.

В химическом отношении воск отличается инертностью. В стоматологии пчелиный воск в чистом виде не применяется. Он используется только для создания моделировочных композиций.

Для придания специальных свойств к исходным термопластичным веществам добавляют различные наполнители и корригирующие компоненты. Наиболее употребительны для этих целей природные или синтетические смолы: канифоль и ее производные, щелок, этилцеллюлоза, полиэфирная смола и др.

Подбирая соответствующие сочетания компонентов, получают материал с необходимыми свойствами. Таковыми являются: способность размягчаться при температуре, не способной вызвать ожог слизистой оболочки полости рта (50–60 °С); обладать хорошей пластичностью и затвердевать в полости рта при t° = 37–38 °С.

Введением наполнителей (тальк, мел, белая глина, окись цинка и др.) удается значительно уменьшить изменения в объеме при колебаниях температуры. Для придания цвета, приятного вкуса и запаха в слепочные массы вводят красители и ароматические вещества.

Стеарин — воскоподобный материал, представляющий собой продукт гидролиза животного жира. Химический состав его включает стеариновую, пальмитиновую и ряд других жирных кислот. Чистый стеарин — твердое вещество. Плотность его 0,93–0,94 г/см^3, размягчается при t° = 50–55 °С, плавится — около 70 °С. Стеарин растворяется в бензине, хлороформе. Он обладает небольшой пластичностью, легко крошится. Он вводится в различные восковые смеси для уменьшения их пластичности и повышения температуры плавления. Кроме того, он входит в состав жировой основы полировочных паст.

Репозиторий БГМУ

Карнаубский воск относится к растительным воскам и добывается из листьев пальм особых пород, произрастающих в тропических странах. Состоит на 80 % из сложных эфиров триаконтанола $CH_3(CH_2)_{29}OH$ и тетракозановой $CH_3(CH_2)_{22}COOH$ и гексакозановой кислот. Содержит также 10 % спиртов — октакозанола $CH_3(CH_2)_{27}OH$, гептакозанола $CH_3(CH_2)_{26}OH$, не встречающегося в остальных восках.

$$CH_3(CH_2)_{22}C\begin{matrix} \diagup\!\!\!\!\diagup O \\ \diagdown O - (CH_2)_{29}CH_3 \end{matrix}$$

Очищенный карнаубский воск представляет собой твердый хрупкий продукт желто-зеленого цвета, с плотностью 0,999 г/см^3. Размягчение его наступает при t° = 40–45 °С, плавление — при 83–90 °С. Растворяется карнаубский воск в эфире и кипящем спирте. В стоматологической практике в чистом виде не применяется и используется в восковых композициях для придания им большей твердости, уменьшения пластичности, повышения температуры плавления, лучшей обрабатываемости. Хорошо соскабливается в виде стружки, что важно при некоторых моделировочных работах.

Японский воск является продуктом некоторых видов деревьев (их плодов), произрастающих в субтропическом климате (в том числе и Японии). Этот воск извлекают из размолотой и термически обработанной плодовой массы при нагревании в парах воды.

Представляет собой твердое вещество с плотностью 0,999 г/см^3. По сравнению с другими восками имеет более низкие температуры размягчения (34–36 °С) и плавления (52–53 °С). Нагретый японский воск обладает повышенной пластичностью и клейкостью. Он хорошо растворяется в бензине, хлороформе, сероуглероде, бензоле. Его добавляют к восковым моделировочным смесям с целью увеличения вязкости и прочности, придания смеси зеленой окраски.

Парафин относится к минеральным воскам. К ним относятся также озокерит и церезин. Минеральные воски относятся к ископаемым воскам. Получают парафин из продуктов перегонки нефти, в частности, мазута, сланцев и каменного угля. В химическом плане парафин представляет собой смесь высших предельных углеводородов от $C_{13}H_{28}$ до $C_{35}H_{72}$. Чистый рафинированный парафин представляет собой твердое вещество, без цвета, запаха и вкуса, слегка жирное на ощупь. Плотность 0,907–0,915 г/см^3. Температура плавления находится в пределах 42–56 °С. Стадия размягчения перед плавлением у парафина слабо выражена. Парафин обладает небольшой пластичностью, ломкостью, хорошо скоблится острым инструментом.

В большом количестве он используется для получения восковых моделировочных смесей, которые применяются для изготовления базисов протезов, моделирования несъемных протезов, различных шин, бюгелей, протезов коронковой части зуба.

Озокерит — минеральный воск, встречающийся в природе в виде залежей, состоит также из смеси высших предельных углеводородов. При специальной обработке озокерита (обессоливании и очистке) получают церезин.

Плотность озокерита в пределах от 0,85 до 0,93 г/см^3, температура плавления от 50 до 90 °С. Примеси придают озокериту цвет от бурого до зеленоватого.

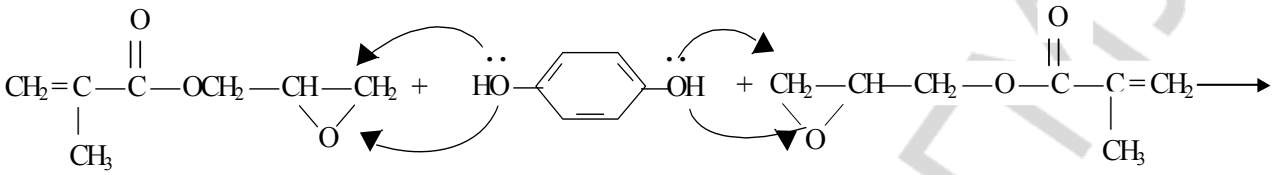
Церезин отличается от озокерита светлой окраской (белой или желтой), меньшей клейкостью, большей твердостью. Его плотность 0,91–0,94 г/см^3, температура плавления 60–85 °С. Озокерит и церезин растворяются в бензине, ацетоне, хлороформе, сероуглероде.

В ортопедической стоматологии озокерит и церезин применяются как составные части некоторых восковых смесей и термопластических масс, куда они вводятся с целью повышения t° плавления, вязкости и твердости.

Репозиторий БГМУ

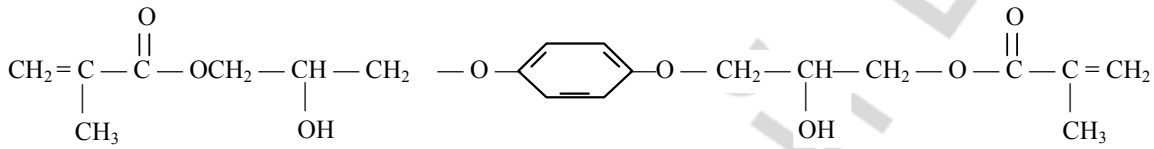
СОВРЕМЕННЫЕ РЕСТАВРАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ (КОМПОЗИТЫ ХИМИЧЕСКОГО ОТВЕРЖДЕНИЯ И СВЕТОПОЛИМЕРИЗУЮЩИЕСЯ КОМПОЗИТЫ)

Современные композитные материалы представляют собой смесь неорганических частиц, взвешенных в связующей органической матрице. В качестве матрицы в большинстве композитов используют мономерную систему, называемую Bis-GMA (сокращенное название от бис-фенола-А-глицидилметакрилата). Этот мономер называется в честь его первооткрывателя мономером Боуена.



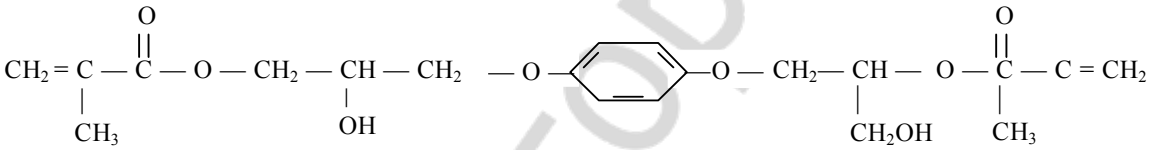
метакрилат глицидила
глицидилметакрилат

гидрохинон



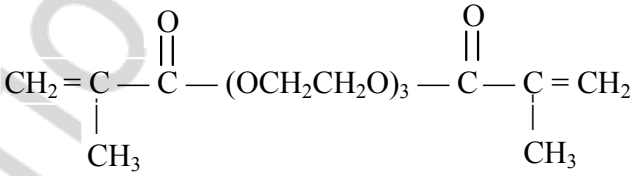
Bis - GMA (Бис - ГМА)

Бис-фенол-А-глицидилметакрилат
мономер Боуена, высоковязкий мономер



iso-Bis-GMA

Система Bis-GMA является высоковязкой, придающей наполнителям особые «клейкие» свойства, поэтому в чистом виде не применяется, а растворяется (или разбавляется) мономерами более низкой вязкости, например, мономером триэтиленгликольдиметакрилатом.

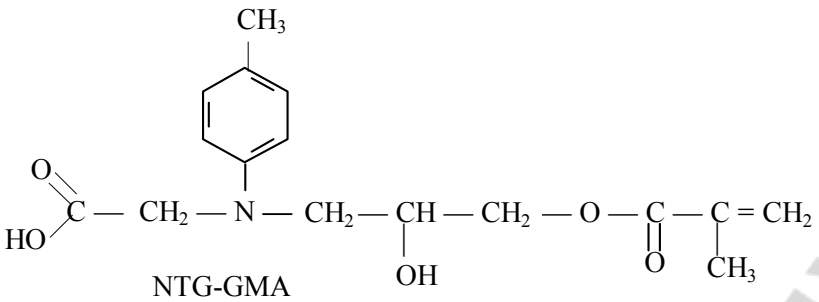


Триэтиленгликольдиметакрилат (ТЭГ - ДМА)

Таким образом, свойства матрицы (основы) варьируются в зависимости от типа и количества добавляемых мономеров — «растворителей».

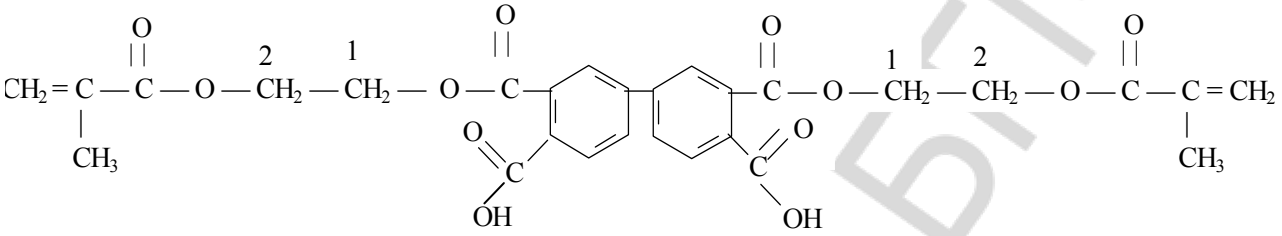
Главными компонентами других современных светоактивируемых материалов являются продукт конденсации N-(п-толил)глицина с глицидилметакрилатом (NTG-GMA)

Репозиторий БГМУ



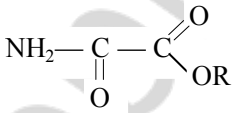
NTG-GMA

и продукт реакции 2-пиромеллитовой кислоты с гидроксиэтилметакрилатом (HEMA):

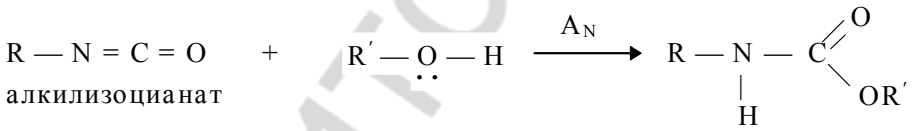


Другие названия последнего мономера: РМДМ, пиромеллитовый диметакрилат, пиромеллитовый 2-метакрилат.

Также часто в качестве матрицы используются уретандиметакрилаты, в которых метакриловые группы присоединяются к радикалам уретановой цепочкой. Уретаны — эфиры карбаминовой кислоты:



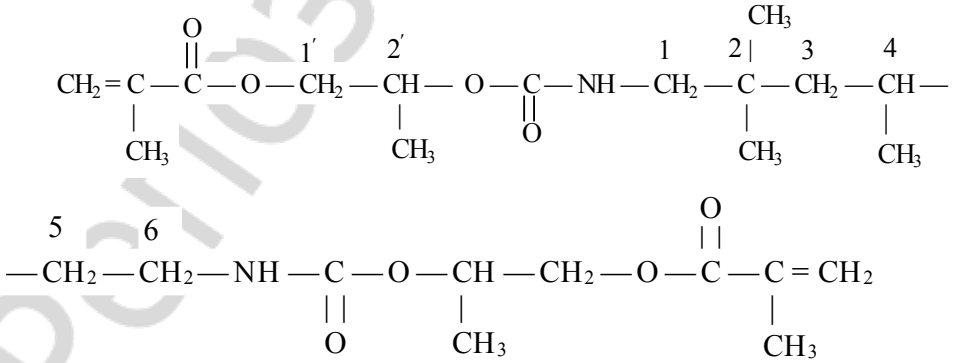
Общая схема получения уретанов:



алкилизоцианат

замещенный уретан

например, 2,2,4-триметилгексаметилен-бис-(2-карбомоилоксиизопропил)-диметакрилат



уретан диметакрилат

2,2,4-триметилгексаметилен-бис-(2′-карбомоилоксиизопропил)-диметакрилат

UDMA — urethandimethacrylat — мономерная составная часть различных дентальных материалов, отличается высокой молекулярной массой и благодаря большой длинной цепи

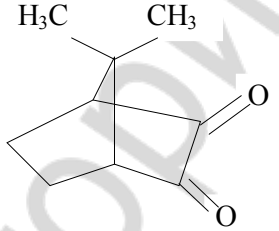
Репозиторий БГМУ

оказывает положительное влияние на прочность на изгиб. Кроме того, он устойчив к пигментации и мало впитывает влагу.

Все эти соединения являются мономерами с высокой молекулярной массой и служат в качестве отвердевающей жидкости со сравнительно небольшой усадкой (5 % против 25 % метилметакрилата). Лишь правильная комбинация различных наполнителей ведет к оптимальным механическим свойствам при одновременно хорошей полируемости. В 1962 г. Боуен ввел в мировую стоматологическую практику композитные материалы, что представляло собой один из наиболее значительных прорывов в реставрационном лечении. Боуен использовал пломбировочный материал, состоящий из прокаленного SiO_2, обработанного винилсиланом и клейкого вещества Bis-GMA. В настоящее время наибольшие изменения претерпели наполнители. Теперь чаще используется стекло и окись кремния.

В качестве инициатора *композитные материалы химического отверждения* в большинстве случаев содержат перекись дибензоила. Степень полимеризации композитов химического отверждения значительно ниже, чем у материалов, затвердевающих под действием света. Это вызывает повышенное содержание остаточного мономера и оказывает раздражающее воздействие на пульпу.

Среди *композитов светового отверждения* различают композиты, затвердевающие под действием ультрафиолетового излучения и композиты, затвердевающие под действием галогенного света. Так как ультрафиолетовое излучение вредно для сетчатки глаза и глубина полимеризации к тому же незначительна, то в настоящее время применяют материалы, затвердевающие под действием галогенного света. При этом в качестве фотоинициатора применяют дикетон (например, камфорохинон).



Дикетон возбуждается энергией световых квантов и вступает в реакцию с восстановительным агентом (алифатическим амином). Образуется возбужденный комплекс, который распадается на радикалы, что свидетельствует о начале реакции.

В качестве фотоинициатора для материалов затвердевающих под действием ультрафиолетового излучения применяют перекись дибензоила.

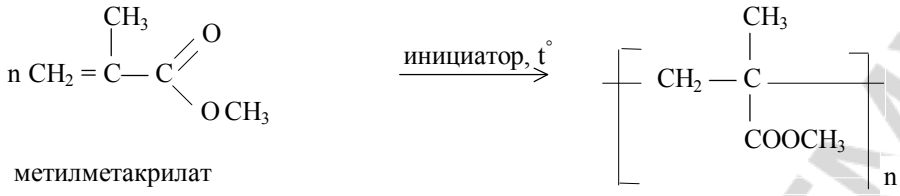
Ингибитором полимеризации является кислород, который присоединяется к растущим полимерным цепочкам, что препятствует присоединению новых молекул мономера. Кроме кислорода ингибиторами могут быть и компоненты прокладочных и временных герметизирующих материалов (например, остаточный эвгенол).

Репозиторий БГМУ

Практическая часть занятия

ПРИГОТОВЛЕНИЕ И ОТВЕРДЕНИЕ ФОРМОВОЧНОЙ МАССЫ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ.

Процесс полимеризации акрилатов протекает по свободно-радикальному механизму.

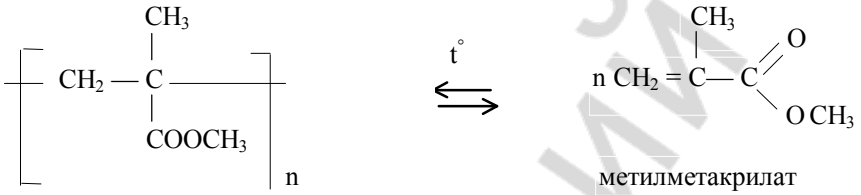


метилметакрилат

полиметилметакрилат

ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НЕПРЕДЕЛЬНОСТИ МОНОМЕРА

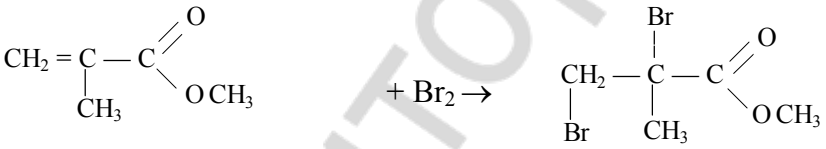
Процесс деполимеризации полиметилметакрилата протекает при термическом воздействии на порошок полимера:



полиметилметакрилат

метилметакрилат

Непредельность мономера (метилметакрилата) доказывается реакцией с бромной водой.



метилметакрилат

транс 2,3-дибромметилметакрилат

Реакция с бромной водой используется в лабораторной практике для определения содержания остаточного мономера в полимере.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ ПО ИЗУЧЕННОЙ ТЕМЕ

1. Укажите высокомолекулярные вещества природного происхождения:
   а) крахмал; б) полиэтилен; в) глюкоза; г) целлюлоза.

2. Какую геометрическую форму имеют макромолекулы гликогена:
   а) линейную; б) пространственную (сетчатую);
   в) разветвленную; г) спиральную.

3. С какой целью при проведении реакций полимеризации используется инициатор?
   а) для придания полимеру механической прочности;
   б) для повышения эластичности полимера;
   в) для повышения устойчивости полимера к окислителям;
   г) для образования свободных радикалов.

Репозиторий БГМУ

4. Какие вещества используются в качестве инициаторов при получении полимерных материалов, применяемых в стоматологии?

а) перекись дибензоила; б) диметил-пара-толуидин;
в) гидрохинин; г) гидроперекись изопропилбензола.

5. В состав порошка композиционного материала «Карбодент» входят:

а) инициатор;
б) замутнитель;
в) смесь мономеров метилметакрилата, бутилметакрилата и метакриловой ктслоты;
г) сополимер метилметакрилата, бутилметакрилата и метакриловой кислоты.

6. В стоматологии в качестве пломбировочных материалов применяются полимеры на основе:

а) эпоксидных смол;
б) альгиновой кислоты;
в) акрилатов и метакрилатов;
г) восков.

№ теста	1	2	3	4	5	6
Ответ						

Репозиторий БГМУ

й ход выполнения опыта	Уравнение реакции с указанием механизма	Условия проведения	Наблюдаемые изменения	Выводы
ый тигелек поместите не- личество порошка (АКР-7 или есколько капель мономера (до чивания порошка). Содержи- еремешайте стеклянной па- ойте и оставьте для набуха- 0 минут. Масса считается го- а она теряет липкость и не тенкам тигля и палочке. Из массы слепите предмет тре- мы и проведите сополимери- зку олигомеров), для чего из- тите в сосуд с водой, нагрей- ия и кипятите до полного от-				
поместите небольшое коли- мера, зафиксируйте пробирку почти горизонтально (с не- клоном в сторону отверстия) нагревайте на спиртовке. еся пары мономера в виде бе- тяжелее воздуха) осторожно вторую пробирку с 3–5 кап. ды и встряхн				

Подпись преподавателя

Занятие № 18.
Тема: Природные и синтетические полимеры и их структурные компоненты. Зачет

Цель занятия: Обобщить и проанализировать в сравнительном аспекте материал по структуре и свойствам высокомолекулярных природных и синтетических соединений. Закрепить знания и умения прогнозировать свойства и способность формировать термодинамически устойчивые структуры в зависимости от характера структурных компонентов, механизмов получения, характера химических связей и особенностей пространственного строения (хиральности, конфигураций и конформаций).

Вопросы для обсуждения

1. Моносахариды и их производные. Уроновые кислоты, аминосахара как структурные единицы природных гетерополисахаридов.

Репозиторий БГМУ

2. Влияние характера моносахаридных остатков, гликозидных связей, способных к ионизации групп на устойчивость, способность к гидратации, набуханию и выполнению биологических функций гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов.

3. Альгиновые кислоты и их производные. Строение, свойства, технология использования в качестве оттискных материалов.

4. Гетерофункциональность протеиногенных аминокислот как основа формирования первичной структуры полипептидов и белков.

5. Хиральность и физико-химические свойства природных аминокислот как основа самоорганизации молекул белков и образования термодинамически выгодных конформаций (вторичной и третичной структуры).

6. Ковалентные связи (пептидные, дисульфидные) и нековалентные взаимодействия, стабилизующие структуру белков. Домены. Активные центры ферментов.

7. Мононуклеотиды как структурные единицы нуклеиновых кислот. Строение полинуклеотидной цепи, 5′-фосфат и 3′-ОН концы. Роль фосфодиэфирных и гликозидных связей в формировании хиральной спирализованной структуры нуклеиновых кислот. Sin- и anti-конформации нуклеозидов.

8. Роль гидрофобных сил и стэкинг взаимодействия в формировании вторичной структуры ДНК и выполнении биологических функций – кодировании и хранении генетической информации.

9. Хиральность и комплементарность как основа специфичности взаимодействия на молекулярном уровне (субстрат-активный центр фермента, гормон-рецептор, антиген-антитело, кодон-антикодон и т. д.).

10. Химические основы получения современных полимеров стоматологического назначения методом фотополимеризации. Пространственная трехмерная структура компомеров, ормокеров и их свойства.

11. Современные адгезивные системы и их роль в обеспечении взаимодействия (адгезии) между дентином, эмалью и пломбировочным материалом.

Требования к выставлению зачета по лабораторному практикуму

Зачет выставляется студентам, которые посетили все лабораторные занятия, отчитались за них соответствующими протоколами лабораторных работ; сдали коллоквиум по теоретическим основам биоорганической химии. В случае пропусков занятий, студенты обязаны отработать пропущенные лабораторные занятия в установленные кафедрой сроки.

Лабораторное занятие № 19.
(для стоматологического факультета)
Тема: Итоговое занятие (дифференцированный зачет)

Цель занятия: Оценить усвоение студентами программного материала по курсу биоорганической химии и умение использовать полученные знания для решения практических задач.

Вопросы к дифференцированному зачету по биоорганической химии для студентов стоматологического факультета

I. Теоретические основы биоорганической химии

1.1. Предмет, цели и задачи биоорганической химии. Особенности биоорганического подхода к изучению процессов жизнедеятельности. Определение понятия — жизнь.

Репозиторий БГМУ

1.2. Этапы становления и развития биоорганической химии. Вклад в достижение биоорганической химии А.М. Бутлерова, Дю Виньо, Л. Пастера, Я. Вант-Гоффа и Ле Беля, Н. Семенова, Э. Хюккеля, Д. Бартона, А. Колли и Б. Толленса, Э. Фишера, Ф. Крика, Д. Уотсона.

1.3. Системы с открытой цепью сопряжения (бутадиен-1,3, изопрен, полиены). Энергия сопряжения. Особенности протекания реакций электрофильного присоединения (галогенирование, гидрогалогенирование) в ряду 1,3-диенов.

1.4. Системы с замкнутой цепью сопряжения. Ароматичность и ее критерии. Правило Хюккеля. Ароматичность конденсированных аренов (нафталин, антрацен, фенантрен) и небензоидных систем (циклопентадиенил-ион, тропилий-катион, азулен). Реакции электрофильного замещения.

1.5. Конформации, причины их возникновения. Проекционные формулы Ньюмена. Виды напряжений. Энергетическая характеристика заслоненных, скошенных и заторможенных конформаций (на примере бутана). Конформационное строение углеводородных радикалов в высших жирных кислотах (пальмитиновая, стеариновая).

1.6. Энантиомерия соединений с одним центром хиральности (глицериновый альдегид, молочная кислота). Относительная и абсолютная конфигурация. D, L- и R-, S-Системы обозначений. Рацематы и способы их разделения.

1.7. Хиральные молекулы. Молекулы с одним (молочная, яблочная кислоты) и двумя (винная кислота) центрами хиральности. Энантиомеры, диастереомеры; рацематы. Мезоформа. D, L- и R-, S-Системы обозначений конфигурации.

1.8. Стереоизомерия природных α-аминокислот с одним (на примере серина, цистеина) и с двумя (на примере треонина) центрами хиральности. D, L- и R, S-Системы обозначений конфигурации.

1.9. Кислотность органических соединений. Типы кислот. Сравнительная характеристика OH- и SH-кислот (на примере спиртов, фенолов и тиолов). Факторы, определяющие кислотность в жидкой фазе. Реакционная способность спиртов, фенолов и тиолов как OH- и SH-кислот (реакции солеобразования).

1.10. Электронное и пространственное строение активных промежуточных частиц, образующихся при гомолитическом (свободные радикалы) и гетеролитическом (карбокатионы, карбанионы) разрыве связи. Факторы, определяющие их относительную устойчивость. Трет-бутильные, алкильные, бензильные радикалы и ионы.

1.11. Реакции электрофильного присоединения в алкенах, механизм (на примере галогенирования и гидрогалогенирования). Строение карбокатионов; факторы, определяющие их относительную устойчивость. Правило Марковникова (статический и динамический подход).

1.12. Реакции нуклеофильного присоединения в альдегидах и кетонах; механизм (на примере реакций присоединения воды и спиртов). Влияние электронных и пространственных факторов, роль кислотного катализа. Обратимость реакций нуклеофильного присоединения.

1.13. Реакции нуклеофильного присоединения в альдегидах и кетонах с участием CH-кислотного центра. Основный катализ. Строение енолят-иона. Образование лимонной кислоты в реакции альдольного присоединения.

1.14. Кислотные свойства карбоновых кислот. Электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-иона как p-,π-сопряженных систем. Факторы, определяющие кислотность карбоновых кислот. Сравнительная характеристика кислотности алифатических и ароматических моно-и дикарбоновых кислот. Реакция декарбоксилирования моно- и дикарбоновых кислот и факторы, влияющие на легкость ее протекания.

1.15. Реакции нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода в карбоновых кислотах. Механизм на примере реакции этерификации. Роль кислотного катализа. Кислотный и щелочной гидролиз сложных эфиров.

1.16. Таутомерия. Кетоенольная таутомерия β-дикарбонильных соединений (ацетоуксусный эфир, щавелевоуксусная кислота). Факторы, определяющие соотношение кетонной и

Репозиторий БГМУ

енольной форм в β-дикарбонильных соединениях. Реакции, доказывающие наличие кетонной и енольной форм ацетоуксусного эфира.

1.17. Стереоизомерия моносахаридов. D- и L-Ряды. Энантиомеры, диастереомеры, эпимеры, аномеры. Различия и общность физических и химических свойств. Конформации циклических форм моносахаридов.

1.18 . Цикло-оксо- (кольчато-цепная) таутомерия моносахаридов и восстанавливающих дисахаридов. Размер оксидного цикла (фуранозы и пиранозы). α и β-Аномеры. Соотношение таутомерных форм. Мутаротация.

1.19. Ароматические шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота (диазины). Лактим-лактамная таутомерия гидроксипроизводных пиримидина (урацила, тимина, цитозина, барбитуровой кислоты).

1.20. Ароматичность и кислотно-основные свойства пурина. Лактим-лактамная таутомерия гидроксипроизводных пурина (ксантина, гипоксантина, мочевой кислоты, гуанина).

1.21. Особенности структуры, физических и химических свойств многоатомных спиртов: этиленгликоль, глицерол, инозит, ксилит, сорбит, их применение и значимость. Качественная реакция на диольный фрагмент.

1.22. Ароматические пяти- и шестичленные гетероциклы с атомами азота. Пиррол, пиридин, пиримидин. Строение пиррольного и пиридинового атомов азота. Сравнение основности этих соединений, образование солей. π-Избыточные и π-недостаточные ароматические системы; сравнительная характеристика их реакционной способности в реакциях электрофильного замещения.

1.23. Двухатомные фенолы и их производные: гидрохинон, резорцин, пирокатехин, адреналин. Реакции окисления фенолов. Фенолы как антиоксиданты и ингибиторы свободнорадикальных реакций.

1.24. Аскорбиновая кислота как γ-лактон L-гулоновой кислоты (кислотные свойства, ендиольная форма), участие в реакциях гидроксилирования, окислительно-восстановительных процессах, антиоксидантной защите.

1.25. Кислотно-основные свойства азотистых оснований (структурных компонентов нуклеотидов). Комплементарные пары азотистых оснований, роль в их образовании водородных связей.

II. Поли- и гетерофункциональные соединения и их производные. Полимеры

2.1. Высокомолекулярные соединения. Полимеризация непредельных соединений как способ получения высокомолекулярных соединений. Катионная, анионная и радикальная полимеризация. Принцип образования полиэфиров, полиамидов, полиэтиленгликолей.

2.2. Общая характеристика и классификация высокомолекулярных соединений (ВМС), способы их получения. Зависимость свойств полимера от способа получения и пространственной структуры. Мономер, элементарное звено ВМС, степень полимеризации.

2.3. Малеиновая и фумаровая кислоты как π-диастереомеры 2-бутендиовой кислоты. Цис- и транс-изомеры олеиновой кислоты, различие в свойствах и представленности в липидах.

2.4. Лимонная кислота. Реакции разложения. Цитраты. «Цитратная кровь».

2.5. Амфотерные свойства биогенных аминокислот. Влияние pH среды на диссоциацию аминокислот. Незаменимые аминокислоты. Кислотно-основные свойства пептидов.

2.6. Продукты декарбоксилирования, дезаминирования и гидроксилирования аминокислот: гистамин, γ-аминомасляная кислота, серотонин, 4-гидроксипролин и их биологическая роль.

2.7. Глутатион (γ-глутамилцистеинилглицин), строение, кислотно-основные свойства, биологическая роль.

2.8. Инсулин как представитель полипептидных гормонов. Строение, свойства, биологическая роль. Искусственный синтез инсулина, генноинженерный инсулин (работы Сенгера).

Репозиторий БГМУ

2.9. Реакции брожения углеводов (молочнокислое, спиртовое и др.). Спирт ректификат, как основа для изготовления лекарственных и дезинфицирующих средств.

2.10. Аминосахара и уроновые кислоты. Строение, свойства, биологическое значение.

2.11. O- и N-гликозиды (на примере дисахаридов и нуклеозидов). Реакции гидролиза. Биологическая роль.

2.12. Таутомерные формы глюкозы. Реакции гликозилирования белков. Гликозилированный гемоглобин и его медицинское значение.

2.13. Различие в структуре и свойствах крахмала и гликогена. Биологическая значимость разветвлений структуры гликогена.

2.14. Декстран как представитель гомополисахаридов микробного происхождения. Продукты частичного гидролиза декстрана (полиглюкин, реополиглюкин) и их медицинское применение.

2.15. Циклический 3',5'-аденозинмонофосфат, как вторичный мессенджер. Его роль в механизме действия полипептидных гормонов.

2.16. АТФ (аденозинтрифосфат) — строение, типы связей, их свойства, биологическая роль АТФ.

2.17. Первичная структура нуклеиновых кислот. Фосфодиэфирная связь. РНК и ДНК, различие в нуклеотидном составе и их биологической роли.

2.18. Анестезин и новокаин как сложные эфиры парааминобензойной кислоты. Хлорид новокаина. Современные анестезирующие средства (лидокаин, ультракаин), применение в стоматологической практике.

2.19. Мочевина, как полный амид угольной кислоты. Ее физические и химические свойства, биологическая роль. Уреиды кислот.

2.20. Химически и термически инициируемая полимеризация. Роль пероксидов. Полимеры горячего и холодного отвердения. Остаточный мономер. Деполимеризация.

2.21. Адреналин (метиламиноэтанолпирокатехин), как гормон мозгового слоя надпочечников. Строение, свойства, стереоизомерия, действие на организм человека.

2.22. Формальдегид. Формалин. Параформ. Их медицинское применение. Качественные реакции на альдегидную группу.

2.23. Высшие жирные кислоты. Классификация, отдельные представители, роль в структуре и амфифильных свойствах фосфолипидов.

2.24. Особенности строения и конформаций непредельных высших жирных кислот. Эссенциальные высшие жирные кислоты (витамин «F»); растительные масла — роль в питании человека.

2.25. Нейтральные триацилглицеролы, строение, свойства, биологическая значимость. Реакции омыления. «Анионные» мыла — их гигиеническое применение.

2.26. Прогоркание жиров, как модель перекисного окисления липидов биологических мембран (ПОЛ) в процессах жизнедеятельности.

2.27. Фенолокислоты. Салициловая (о-гидроксибензойная) кислота, строение, кислотные свойства, качественная реакция на фенольный гидроксил. Салицилаты, ацетилсалициловая кислота, применение в медицинской практике.

2.28. Воска — как представители простых омыляемых липидов. Пчелиный воск, спермацет. Строение, свойства, применение в стоматологической практике.

2.29. Никотиновая кислота, ее амид как разновидности витамина PP, обладающие антипеллагрическим действием. Роль в структуре и функционировании никотинамидных коферментов ($НАД^+$, НАДН).

2.30. Нуклеозиды, мононуклеотиды. Строение (типы связей, конформации), номенклатура. Отношение к кислотному и щелочному гидролизу. Структура полинуклеотидной цепи.

2.31. Различие в свойствах природных (полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты) ВМС и синтетических полимеров. Особенности биосовместимых полимеров и требования к ним.

Репозиторий БГМУ

2.32. Клетчатка как представитель β-гликанов. Роль в питании. Химически модифицированная целлюлоза. Простые и сложные эфиры целлюлозы (метилцеллюлоза, ацетаты, нитраты), их промышленное и медицинское применение.

2.33. Полимеры на основе эфиров акриловой и метакриловой кислот. Механизм химически инициированной полимеризации. Понятие о цепных свободнорадикальных процессах, активаторах, инициаторах и ингибиторах радикальных реакций.

2.34. Понятие о мономерах, олигомерах, полимерах и сополимерах. Получение полимеров методом сшивки олигомеров.

2.35. Композиционные полимерные материалы и их компоненты. Наполнители, замутнители, красители, антимикробные добавки.

2.36. Оттискные стоматологические материалы на основе альгиновых кислот. Свойства калиевых и кальциевых солей альгиновых кислот. Природные источники для получения альгиновых кислот.

2.37. Понятие о современных фотополимерах, применяемых в стоматологической практике. Особенности светоактивируемых материалов, входящих в состав фотополимеров и отличительные качественные особенности продуктов фотохимической полимеризации.

Репозиторий БГМУ

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ К ЭКЗАМЕНУ ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

I. Теоретические основы биоорганической химии

1.1. Предмет, цели и задачи биоорганической химии. Особенности биоорганического подхода к изучению процессов жизнедеятельности. Определение понятия — жизнь.

1.2. Этапы становления и развития биоорганической химии. Вклад в достижение биоорганической химии А.М.Бутлерова, Л.Пастера, Я.Вант-Гоффа и Ле Беля, Н.Семенова, Э.Хюккеля, Д.Бартона, А.Колли и Б.Толленса, Э.Фишера, Ф.Крика, Д.Уотсона.

1.3. Ковалентные σ- и π-связи в органических соединениях. Электронное строение двойных C = C и C = O связей и их важнейшие характеристики (длина связи, энергия, полярность). Сравнение реакционной способности этих связей в реакциях присоединения. Качественные реакции на непредельность органического соединения.

1.4. σ - и π-связи. Неполярная и полярная ковалентная связь; электроотрицательность элементов - органогенов.

1.5. Конформации, причины их возникновения. Проекционные формулы Ньюмена. Виды напряжений. Энергетическая характеристика заслоненных, скошенных и заторможенных конформаций (на примере бутана). Конформационное строение углеводородных радикалов в высших жирных кислотах (пальмитиновая, стеариновая).

1.6. Конформации циклогексана. Виды напряжений (угловое, торсионное, ван-дер-ваальсово). Конформации метилциклогексана. Инверсия цикла. 1,3-Диаксиальное взаимодействие.

1.7. Взаимное влияние атомов и способы его передачи в органических молекулах. Электронные эффекты (индуктивный и мезомерный), их роль в возникновении реакционных центров в молекуле. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители.

1.8. Сопряжение (π,π- и p,π-сопряжение). Сопряженные системы с открытой цепью (бутадиен - 1,3; изопрен). Энергия сопряжения.

1.9. Сопряженные системы с замкнутой цепью. Ароматичность; критерии ароматичности, правило ароматичности Хюккеля (бензол, нафталин, фенантрен).

1.10. Ароматичность, критерии ароматичности, правило ароматичности Хюккеля. Небензоидные ароматические системы (циклопентадиенил-анион, тропилий-катион).

1.11. Гетероциклические ароматические соединения (пиррол, пиридин). Пиррольный и пиридиновый атомы азота. π-избыточные и π-недостаточные ароматические системы.

1.12. Пиримидиновые (урацил, цитозин, тимин) азотистые основания; их ароматичность как причина повышенной термодинамической устойчивости.

1.13. Пурин как устойчивая ароматическая система. Пуриновые основания (аденин, гуанин), их биологическое значение.

1.14. Делокализация электронов как один из важных факторов повышения устойчивости молекул и ионов, ее распространенность в биологически важных молекулах (порфин, гем, хлорофилл, гемоглобин).

1.15. Кислотность и основность органических соединений; теории Бренстеда и Льюиса.

1.16. Кислотные свойства органических соединений с водородсодержащими функциональными группами (спирты, фенолы, тиолы, карбоновые кислоты, амиды кислот). Стабильность аниона кислоты — качественный показатель кислотных свойств.

1.17. Основность органических соединений, содержащих гетероатомы с неподеленными парами электронов (спирты, тиолы, амины). Сравнительная характеристика основных свойств алифатических и ароматических аминов; образование солей.

1.18. Кислотно-основные свойства азотсодержащих гетероциклов (пиррол, имидазол, пиридин). Водородная связь как специфическое проявление кислотно-основных свойств.

Репозиторий БГПУ

1.19. Общие закономерности в изменении кислотных или основных свойств во взаимосвязи с природой атомов в кислотном или основном центре, электронными эффектами заместителей при этих центрах. СН-кислотность.

1.20. Химическая реакция как процесс. Понятия — субстрат, реагент, реакционный центр, энергия активации, скорость реакции, механизм.

1.21. Классификация органических реакций по результату (замещения, присоединения, элиминирования, перегруппировки, окислительно-восстановительные, кислотно-основного взаимодействия) реакции.

1.22. Классификация органических реакций по механизму разрыва ковалентной связи (радикальные и ионные). Электронное и пространственное строение свободных радикалов, карбокатионов и карбоанионов. Факторы, определяющие их относительную устойчивость.

1.23. Реакции окисления органических соединений (спиртов, тиолов, фенолов). Антиоксиданты (2,3 - димеркаптопропанол, аскорбиновая кислота, фенольные и др. соединения).

1.24. Реакции свободно-радикального замещения: гомолитические реакции с участием С-Н связей sp^3-гибридизованного атома углерода. Механизм свободно-радикального замещения на примере реакции галогенирования пропана. Понятие о цепных свободно-радикальных процессах. Инициаторы и ингибиторы радикальных реакций.

1.25. Реакции электрофильного присоединения в ряду алкенов. Механизм реакции гидрогалогенирования.

1.26. Гетеролитические реакции электрофильного присоединения в ряду алкадиенов с сопряженными двойными связями на примере реакции галогенирования бутадиена-1,3, механизм.

1.27. Реакции гидратации алкенов. Кислотный катализ. Влияние статических и динамических факторов на региоселективность реакций присоединения (правило Марковникова).

1.28. Реакции электрофильного замещения с участием π-электронного облака ароматической системы. Влияние заместителей в ароматическом ядре на реакционную способность ароматических углеводородов. Ориентанты I и II рода (о-, n- и m-ориентанты).

1.29. Механизм реакций алкилирования ароматических соединений. Роль катализатора в образовании электрофильной частицы (кислоты Льюиса, кислотный катализ в алкилировании алкенами и спиртами).

1.30. Особенность реакций электрофильного замещения в гетероциклических π-избыточных и π-недостаточных ароматических системах. Механизм реакции сульфирования пиррола.

1.31. Реакции нуклеофильного замещения у sp^3-гибридизованного атома углерода в ряду галогеналканов и спиртов. Влияние электронных и пространственных факторов на реакционную способность соединений (S_{N1} и S_{N2} механизмы).

1.32. Конкурентные реакции нуклеофильного замещения и элиминирования в ряду галоидалкилов и спиртов. Теория «мягких» и «жёстких» кислот и оснований Пирсона.

1.33. Электронное и пространственное строение карбонильной группы. Сравнительная реакционная способность альдегидов и кетонов. Влияние электронных и пространственных эффектов.

1.34. Реакции окисления и восстановления карбонильных соединений. Качественные реакции на альдегидную группу (реакции Толленса и Троммера). Реакции восстановления карбонильных соединений in vivo, НАДН как донор гидрид иона.

1.35. Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе в альдегидах и кетонах (на примере реакций присоединения воды и спиртов). Влияние электронных и пространственных факторов, роль кислотного катализа. Обратимость реакций нуклеофильного присоединения.

1.36. Реакция взаимодействия карбонильных соединений с аминами, ее механизм. Шиффовы основания.

Репозиторий БГМУ

1.37. Реакция альдольной конденсации на примере ацетальдегида, условия проведения и механизм. Строение енолят-иона.

1.38. Реакция дисмутации (окисление-восстановление). Формальдегид. Формалин. Параформ. Их медицинское применение.

1.39. Электронное и пространственное строение карбоксильной группы. Характеристика кислотных свойств карбоновых кислот: одно- , двухосновных, предельных, непредельных, ароматических.

1.40. Механизм реакции нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода карбоксильной группы на примере реакции этерификации. Свойства сложных эфиров, их гидролиз.

1.41. Ацилирующие реагенты (ангидриды кислот, галоидацилы, сложные эфиры, сложные тиоэфиры, сравнительная активность этих реагентов). Биологическая роль реакций ацилирования.

II. Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности. Стереоизомерия, химические свойства

2.1. Полифункциональные соединения и их особенности. Многоатомные спирты: этиленгликоль, глицерол, инозит, ксилит, сорбит. Качественная реакция на диольный фрагмент.

2.2. Двухосновные карбоновые кислоты и их свойства. Реакции декарбоксилирования и образование ангидридов.

2.3. Двухатомные фенолы: гидрохинон, резорцин, пирокатехин. Окисление двухатомных фенолов. Фенолы как антиоксиданты. Адреналин.

2.4. π-Диастереомерия на примере стереоизомеров бутен-2-диовой и октадецен-9-овой кислот.

2.5. Гетерофункциональные соединения и их особенности. Асимметрический атом углерода. Хиральность.

2.6. Особенности взаимного влияния функциональных групп в зависимости от относительного расположения в структуре гидрокси- и аминокислот. Внутримолекулярные и межмолекулярные реакции нуклеофильного замещения на примере амино- и гидроксикислот. Реакции элиминирования.

2.7. Стереоизомерия молекул с одним центром хиральности (на примере молочной кислоты). Энантиомерия. Оптическая активность. Рацемические смеси.

2.8. Проекционные формулы Э.Фишера. Относительная D- , L- система стереохимической номенклатуры (на примере стереоизомеров яблочной кислоты). Глицериновый альдегид как конфигурационый стандарт.

2.9. Абсолютная конфигурация стереоизомеров. Понятие о R-, S-номенклатуре (на примере L-аланина).

2.10. Стереоизомерия молекул с двумя центрами хиральности: энантиомерия и диастереомерия на примере винной кислоты. Мезоформы.

2.11. Понятие о методах разделения рацемических смесей на оптически активные энантиомеры (физический, биохимический, химический методы, аффинная хроматография).

2.12. Лимонная кислота (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота). Реакции разложения. Цитраты. «Цитратная» кровь.

2.13. Кетокислоты (пировиноградная, ацетоуксусная, щавелевоуксусная, α-кетоглутаровая). Кислотные свойства и реакционная способность (A_N и S_N механизмы) кетокислот. Реакции переаминирования α-кетокислот.

2.14. Ацетоуксусный эфир и кето-енольная таутомерия. Характерные реакции на енольный фрагмент.

Репозиторий БГМУ

2.15. β-гидроксимасляная, β-кетомасляная кислоты, ацетон — как представители «кетоновых тел», их биологическое и диагностическое значение. Качественные реакции на ацетон.

2.16. Биогенные аминокислоты. Строение, номенклатура, кислотно-основные свойства, биполярная структура.

2.17. Стереоизомерия природных α-аминокислот с одним (на примере серина, цистеина) и с двумя центрами хиральности (на примере треонина).

2.18. Классификация аминокислот: по химической природе радикала и содержащихся в нем заместителей (алифатические, ароматические, гетероциклические; содержащие гидроксильную, карбоксильную или амидную группу, аминогруппу; серосодержащие). Незаменимые аминокислоты.

2.19. Биологически важные реакции α-аминокислот. Реакции дезаминирования (неокислительного и окислительного). Реакции гидроксилирования (фенилаланин-тирозин, триптофан-5-гидрокситриптофан, пролин-4-гидроксипролин).

2.20. Декарбоксилирование α-аминокислот — путь к образованию биогенных аминов и биорегуляторов (коламин, гистамин, γ-аминомасляная кислота, серотонин, дофамин).

2.21. Пептиды. Электронное и пространственное строение пептидной связи. Кислотный и щелочной гидролиз пептидов.

2.22. Искусственный синтез пептидов (жидкофазный и твердофазный). Стратегия «активации» и « защиты» функциональных групп аминокислот при искусственном синтезе пептидов.

2.23. Отдельные представители пептидов и их биологическое значение (глутатион, нейропептиды, инсулин).

2.24. Белки как высокомолекулярные соединения, построенные из биогенных аминокислот. Уровни организации белковых молекул и виды взаимодействий, участвующих в их стабилизации. Первичная, вторичная (α-спираль и β-конформация) и третичная структуры белка.

2.25. Понятие о сложных белках. Гемоглобин, строение (четвертичная структура), свойства, роль в организме.

2.26. Углеводы. Классификация (моно- и полисахариды), биологическая роль.

2.27. Моносахариды. Стереоизомерия. D- , L-стереохимические ряды. Открытые и циклические формы. Формулы Э. Фишера и Хеуорса. Конформации циклических форм моносахаридов на примере глюкозы и галактозы.

2.28. Таутомерные формы глюкозы. Реакции гликозилирования белков. Гликозилированный гемоглобин и его медицинское значение.

2.29. Цикло-оксотаутомерия на примере фруктозы. Фуранозы и пиранозы; α- и β-аномеры.

2.30. Строение и таутомерные формы наиболее важных представителей пентоз (рибоза и дезоксирибоза). Их биологическая роль.

2.31. Аминосахара и уроновые кислоты. Строение, свойства, биологическое значение.

2.32. Нуклеофильное замещение у аномерного центра в циклических формах моносахаридов. O- и N-гликозиды. Гидролиз гликозидов.

2.33. Окисление моносахаридов, восстанавливающие свойства альдоз. Гликоновые, гликаровые, гликуроновые кислоты, строение. Биологическая роль гликуроновых кислот.

2.34. Реакции эпимеризации моносахаридов, взаимопревращение альдоз и кетоз, ендиольная форма.

2.35. Реакции брожения углеводов (молочнокислое, спиртовое и др.). Спирт ректификат как основа для изготовления лекарственных и дезинфицирующих средств.

2.36. Дисахариды, обладающие восстанавливающими свойствами (мальтоза, лактоза, целлобиоза). Строение, цикло - оксо - таутомерия. Конформационное строение мальтозы.

Репозиторий БГМУ

2.37. Лактоза, строение, цикло-оксо-таутомерия. Восстанавливающие свойства. Гидролиз. Роль олигосахаридов группы лактозы в формировании непатогенной микрофлоры в кишечнике, необходимой для нормального пищеварения. Лактулоза.

2.38. Сахароза как представитель дисахаридов, не обладающих восстановительными свойствами. Гидролиз сахарозы. Инвертный сахар.

2.39. Крахмал. Строение (амилоза и амилопектин), свойства, реакции гидролиза. Биологическая роль.

2.40. Целлюлоза (клетчатка). Строение, свойства, применение, роль в питании.

2.41. Гликоген — запасной гомополисахарид животных и человека. Биологическая значимость разветвленной структуры гликогена.

2.42. Декстран как представитель гомополисахаридов микробного происхождения. Продукты частичного гидролиза декстрана (полиглюкин, реополиглюкин) и их медицинское применение.

2.43. Понятие о структуре гетерополисахаридов и их биологической роли (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты). Строение повторяющегося структурного звена, типы гликозидных связей.

2.44. Нуклеозиды. Характер связи нуклеинового основания с углеводным остатком; конфигурация гликозидного центра. Гидролиз нуклеозидов.

2.45. Нуклеотиды. Строение мононуклеотидов, образующих нуклеиновые кислоты. Номенклатура. Гидролиз нуклеотидов.

2.46. Первичная структура нуклеиновых кислот. Фосфодиэфирная связь. Рибонуклеиновые и дезоксирибонуклеиновые кислоты. Нуклеотидный состав РНК и ДНК. Гидролиз нуклеиновых кислот.

2.47. Понятие о вторичной структуре ДНК. Роль водородных связей и «стэкинг взаимодействия» в формировании вторичной структуры ДНК. Комплементарность нуклеиновых оснований.

III. Отдельные представители органических соединений, и их биологическое и медицинское значение

3.1. Анестезин и новокаин как сложные эфиры парааминобензойной кислоты. Хлорид новокаина. Современные анестезирующие средства (лидокаин, ультракаин), применение в медицинской практике.

3.2. Салициловая кислота, салицилаты, ацетилсалициловая кислота, их кислотные свойства. Применение салицилатов в медицинской практике.

3.3. Сульфаниловая кислота и ее амиды, характеристика их кислотных свойств. Сульфаниламидные препараты (белый стрептоцид, норсульфазол) как антиметаболиты парааминобензойной кислоты (ПАБК), обладающие бактериостатическим действием.

3.4. Никотиновая кислота и ее амид, как две разновидности витамина PP. Роль амида никотиновой кислоты в функционировании коферментов $НАД^+$, $НАДН{\cdot}H^+$.

3.5. Изоникотиновая кислота и ее производные — тубазид, фтивазид, их медицинское применение.

3.6. Барбитуровая кислота и ее производные (фенобарбитал). Кето-енольная и лактим-лактамная таутомерия.

3.7. Амиды угольной кислоты. Карбаминовая кислота, мочевина. Уреиды кислот, их медицинское значение.

3.8. Гидроксипурины (гипоксантин, ксантин, мочевая кислота). Строение, свойства. Ураты.

3.9. Понятие об алкалоидах и их биологической роли в растениях и медицинской практике.

Репозиторий БГМУ

3.10. Метилированные ксантины (теобромин, теофилин, кофеин), их биологическая роль и медицинское применение.

3.11. Никотин как представитель алкалоидов ряда пиридина и пирролидина. Действие никотина на организм. Курение как фактор риска развития обтурационных заболеваний легких (бронхиты, эмфизема, рак легкого).

3.12. Морфин — алкалоид опиумного мака. Строение, свойства, применение. Механизм формирования наркотической зависимости.

3.13. Аскорбиновая кислота (витамин С) как водорастворимый антиоксидант. Окисленная и восстановленная формы витамина С. Участие витамина С в окислительно-восстановительных процессах, в реакциях гидроксилирования.

3.14. Адреналин L-1-(3,4-диоксифенил-2-метиламиноэтанол) как гормон мозгового слоя надпочечников. Строение, свойства, стереоизомерия, действие на организм человека.

3.15. Гистидин как представитель гетероциклических аминокислот, его кислотно-основные свойства. Реакция декарбоксилирования. Гистамин, как представитель биогенных аминов, его биологическая роль.

3.16. Триптофан — реакции декарбоксилирования и гидроксилирования. Серотонин как медиатор нервной системы.

3.17. АТФ (аденозинтрифосфат) — строение, свойства, биологическая роль.

3.18. ГТФ (гуанозинтрифосфат) — строение, свойства, биологическая роль.

3.19. Циклический 3′,5′-аденозинмонофосфат. Строение, свойства. Биологическая роль как вторичного мессенджера (посредника).

3.20. Кофермент НАД$^+$ и НАДН. Строение, характер связей. Участие в окислительно-восстановительных процессах в организме.

3.21. Высшие жирные кислоты. Классификация, отдельные представители, роль в структуре и проявлении амфифильных свойств фосфолипидов.

3.22. Особенности строения и конформаций непредельных высших жирных кислот. Эссенциальные высшие жирные кислоты (витамин «F»); растительные масла, роль в питании человека.

3.23. Липиды, общая характеристика и свойства. Неомыляемые липиды, отдельные представители, их биологическая роль.

3.24. Воски — как представители простых омыляемых липидов. Пчелиный воск, спермацет. Строение, свойства, применение в медицинской практике.

3.25. Нейтральные триацилглицеролы, строение, свойства, биологическая значимость. «Анионные» мыла (твердые и жидкие). Их гигиеническое применение.

3.26. Прогоркание жиров. Перекисное окисление фрагментов ненасыщенных жирных кислот. Роль перекисного окисления липидов мембран в процессах жизнедеятельности. Антиоксиданты.

3.27.Фосфолипиды как амфифильные молекулы. Фосфатидилэтаноламины. Строение, свойства, роль в структуре биомембран.

3.28. Фосфатидилхолины (лецитины) — строение, свойства, роль в формировании липидного бислоя клеточных мембран.

3.29. Стероиды. Представление об их биологической роли. Гонан (стеран, циклопентанпергидрофенантрен), конформационное строение 5α- и 5β-стеранового скелета. Углеводороды — родоначальники групп стероидов: эстран, андростан, прегнан, холан, холестан.

3.30. Холестерол — представитель стеринов, его стереохимическое строение, свойства и роль в структуре биомембран.

3.31. Стероидные гормоны. Эстрогены. Строение, свойства, биологическая роль.

3.32. Стероидные гормоны. Андрогены (тестостерон). Строение, биологическая роль.

Репозиторий БГМУ

3.33. Кортикостероиды — гормоны коркового вещества надпочечников. Строение, свойства. Биологическая роль и медицинское применение.

3.34. Желчные кислоты (холевая, гликохолевая, таурохолевая), строение, биологическая роль.

3.35. Эргостерин, витамины группы D. Биологическая роль витаминов группы D.

3.36. Трипептид глутатион (γ-глутамилцистиенилглицин). Строение, кислотно-основные свойства. Биологическая роль как естественного антиоксиданта.

3.37. Полипептидный гормон инсулин. Строение, свойства, биологическая роль. Искусственный синтез инсулина, генноинженерный инсулин (работы Сенгера).

3.38. Кислотно-основные свойства азотистых оснований (структурных компонентов нуклеотидов). Комплементарные пары азотистых оснований, роль водородных связей и гидрофобного взаимодействия в формировании двойной спирали ДНК.

3.39. Гемоглобин как представитель белков с четвертичной структурой. Порфин как структурная часть гемоглобина.

3.40. Рацемические смеси. Энантиомерия и диастереомерия. Методы разделения рацемических смесей на оптически активные энантиомеры.

3.41. Хиральность — свойство, присущее биологически важным соединениям. Ее роль в проявлении биологической и фармакологической активности.

3.42. Типы гликозидных связей. Условия их гидролиза. Примеры биологических молекул с гликозидной связью.

IV. Письменные задания на знание структур, свойств и функций биологически важных соединений

4.1

1). напишите формулу дипептида метионилглутамина (мет-глн);

2). напишите по Хеуорсу структуры D-глюкозо-6-фосфата;

3). напишите структурную формулу триолеоилглицерола.

4.2

1) напишите формулу дипептида фенилаланилсерина (фен-сер);

2) напишите структурную формулу (по Хеуорсу) β-D-рибофуранозы?

3) приведите структурную формулу фосфатидилэтаноламина, имеющего в своем составе пальмитиновую и линолевую кислоты.

4.3

1) напишите формулу дипептида валиллизина (вал-лиз);

2) напишите структурную формулу α-D-глюкопиранозы по Хеуорзу;

3) напишите формулу фосфатидилсерина, имеющего в своей структуре стеариновую и линоленовую кислоты.

4.4

1) напишите формулу дипептида глутамилфенилаланина (глу-фен);

2) напишите фрагмент структурной формулы амилозы;

3) напишите реакцию кислотного гидролиза фосфатидилэтаноламина, имеющего в своей структуре стеариновую и олеиновую кислоты.

4.5

1) напишите реакцию кислотного гидролиза дипептида ала-глу;

2) напишите реакцию получения О-этил-α,D-глюкопиранозида?

3) напишите проекционные формулы стереоизомеров молочной кислоты.

4.6

1) напишите реакцию кислотного гидролиза дипептида асп-вал;

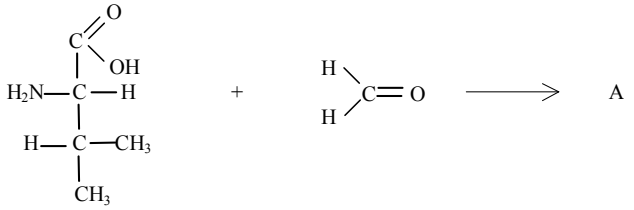
2) напишите по Колли-Толленсу структурную формулу сахарозы;

3) напишите структурную формулу диолеоилстеароилглицерола.

Репозиторий БГМУ

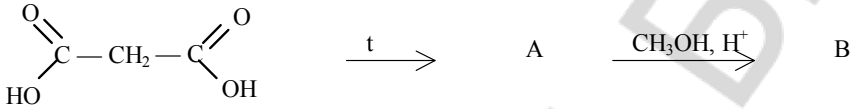
4.7

1) напишите схему образования дипептида тирозилметионина (тир-мет);
2) напишите таутомерные формы D-дезоксирибозы, назовите их;
3) осуществите следующее превращение и назовите вещества:



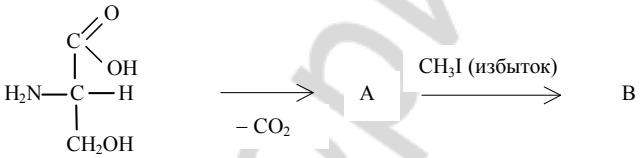
4.8

1) напишите схему реакции декарбоксилирования глутаминовой кислоты, назовите продукт реакции;
2) сравните структурные особенности крахмала и гликогена;
3) осуществите следующие превращения и назовите вещества:



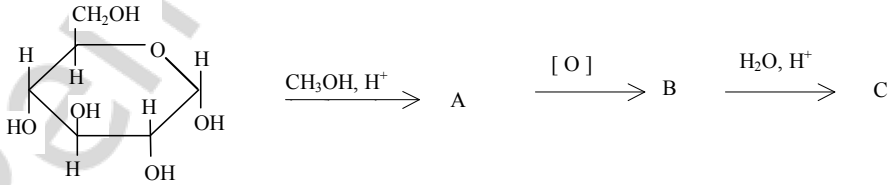
4.9

1) окислите аминокислоту цистеин и назовите полученное соединение;
2) напишите фрагмент структуры клетчатки; назовите тип гликозидной связи. Ее роль в процессах жизнедеятельности;
3) осуществите следующие превращения и назовите вещества:



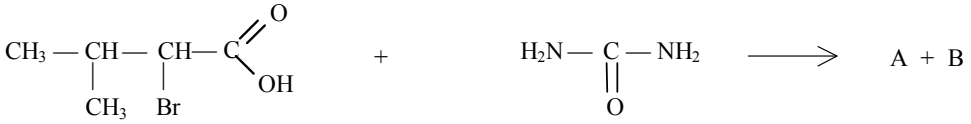
4.10

1) напишите уравнения реакций взаимодействия аланина:
2) а) с уксусной кислотой; б) азотистой кислотой;
3) напишите формулу тимидин-5′-фосфата. В состав каких биологических макромолекул входит тимидин-5′-фосфата?
4) напишите реакцию восстановления щавелевоуксусной кислоты in vivo;
5) 4.11
6) напишите структурную формулу АМФ. Укажите типы химических связей между структурными частями этой молекулы;
7) напишите схемы реакции фенилаланина: а) с HCl; б) NaOH;
8) осуществите следующие превращения и назовите вещества:



4.12

1) напишите структурную формулу трипептида глутатиона;
9) Изобразите конформацию β-D-глюкопиранозы;
10) осуществите следующее превращение и назовите вещества:



11)

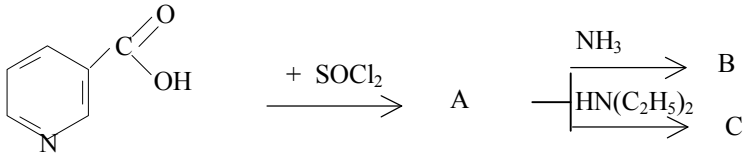
Репозиторий БГМУ

12) 4.13

13) напишите формулы гидрофобных аминокислот. Назовите их по международной номенклатуре.

14) напишите структурную формулу β-D-фруктофуранозы;

15) осуществите следующие превращения и назовите вещества:

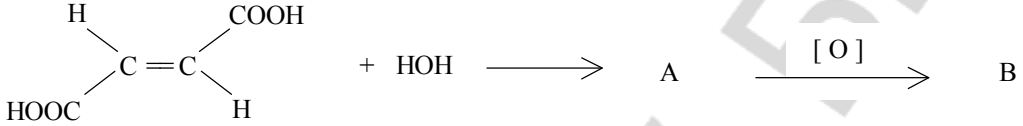


4.14

16) приведите строение дипептида Тир-Ала. Обозначьте N-концевую и C-концевую аминокислоты и назовите их по международной номенклатуре;

17) приведите структурную формулу фрагмента полигалактуроновой кислоты;

18) осуществите следующие превращения и назовите вещества:

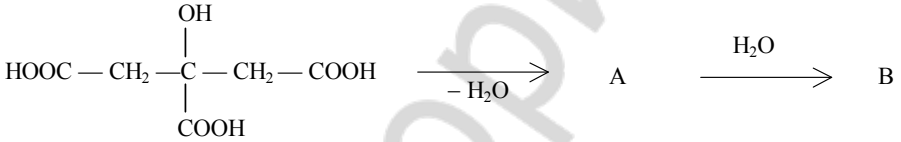


4.15

1) напишите схему реакции переаминирования, протекающую между L-аланином и α-кетоглутаровой кислотой;

2) приведите структурную формулу α-D-фруктофуранозы по Колли-Толленсу;

3) осуществите следующие превращения и назовите вещества:

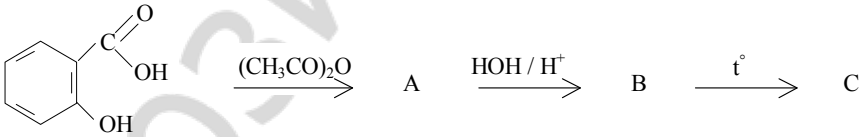


4.16

1) напишите схему реакции переаминирования, протекающую между L-валином и пировиноградной кислотой;

2) напишите структурную формулу уридин-5′-фосфата;

3) осуществите следующие превращения и назовите вещества:

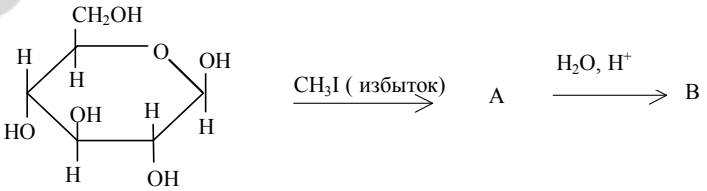


4.17

4) напишите формулы гидрофильных аминокислот;

5) напишите схему реакции восстановления пировиноградной кислоты in vivo. Назовите полученное соединение;

6) осуществите следующие превращения, назовите продукты реакции. Каков механизм взаимодействия?



4.18

7) напишите структурную формулу фосфатидилэтаноламина, имеющего в своем составе пальмитиновую и линоленовую кислоты;

Репозиторий БГМУ

8) напишите таутомерные формы 2-дезокси-D-глюкозамина. Каково биологическое значение этого соединения?

1) напишите схему реакции восстановления щавелевоуксусной кислоты in vivo. Назовите полученное соединение.

4.19

1) напишите схему реакции декарбоксилирования L-гистидина. Назовите продукт реакции. Каково его биологическое значение?

2) напишите реакцию кислотного гидролиза крахмала;

3) напишите уравнение реакции окисления молочной кислоты in vivo.

4.20

1) напишите формулу дипептида серилвалина (сер-вал). Обозначьте и назовите по международной номенклатуре N- и C-концевые аминокислоты;

2) напишите таутомерные формы D-рибозы, дайте им названия;

3) напишите формулу фосфатидилэтаноламина, имеющего в своей структуре пальмитиновую и линолевую кислоты.

4.21

1) напишите формулу дипептида ала-гли (аланилглицина). Укажите пептидную связь;

2) приведите строение α-D-глюкопиранозы по Колли-Толленсу и Хеуорсу;

3) напишите формулу уридин-5′-фосфата.

4.22

1) напишите формулу дипептида глицилфенилаланина (гли-фен). В виде какого иона будет находиться гли-фен в крови?

2) напишите формулу пировиноградной кислоты. Охарактеризуйте химические свойства этого соединения по оксогруппе;

3) в чем различие по составу азотистых оснований между ДНК и РНК. В каких таутомерных формах эти соединения присутствуют в нуклеиновых кислотах?

4.23

1) напишите формулу дипептида: сериласпарагиновая кислота (сер-асп);

2) напишите структурную формулу фосфатидилхолина, имеющего в своей структуре стеариновую и линолевую кислоты;

3) напишите структурную формулу АТФ. Какие типы химических связей присутствуют в этой молекуле?

4.24

1) напишите формулу аланиллизина (ала-лиз). Какой заряд будет иметь ала-лиз при растворении в воде?

2) какое азотистое основание в составе РНК комплементарно аденину? напишите структурные формулы этих соединений и укажите водородные связи;

3) напишите уравнение реакции окисления L-яблочной кислоты in vivo. Назовите продукты реакции.

4.25

1) напишите проекционные формулы стереоизомеров глутаминовой кислоты (2-аминопентандиовой кислоты); определите принадлежность стереоизомеров к D- и L-стереохимическим рядам;

2) напишите формулу 5′-дезоксиадениловой кислоты (дезоксиаденозин-5′-фосфата);

3) приведите структурную формулу фосфатидилэтаноламина, имеющего в своем составе пальмитиновую и линолевую кислоты.

Образец экзаменационного билета

1. Конформации циклогексана. Виды напряжений (угловое, торсионное, ван-дер-ваальсово). Конформации метилциклогексана. Инверсия цикла. 1,3-Диаксиальное взаимодействие.

Репозиторий БГМУ

2. Дисахариды, обладающие восстанавливающими свойствами (мальтоза, лактоза, целлобиоза). Строение, цикло- оксо- таутомерия. Конформационное строение мальтозы.

3. Типы гликозидных связей. Условия их гидролиза. Примеры биологических молекул с гликозидной связью.

4. Письменное задание.

Репозиторий БГМУ

Критерии десятибалльной оценки знаний, умений и навыков студентов по биоорганической химии

10 баллов. Ответ полный, правильный. Студент глубоко изучил основную и дополнительную литературу, рекомендованную программой. Свободно понимает и оперирует учебным материалом повышенной сложности. Грамотно и осмысленно пишет уравнения реакций, представляет пространственную структуру молекул субстрата и реагента правильно указывает распределение электронной плотности и реакционные центры в молекулах биологически значимых органических соединений, называет и объясняет по стадиям механизмы химических реакций, грамотно объясняет биологическое значение реакций и роль продуктов (или метаболитов) в процессах обмена в организме, умеет интегрировать полученные знания со знаниями по смежным учебным дисциплинам. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений и интерпретирует полученные экспериментальные данные с привлечением теоретических представлений, анализирует и аргументированно делает выводы.

9 баллов. Ответ достаточно полный, правильный. Студент обладает систематическими и глубокими знаниями по учебному программному материалу, глубоко усвоил основную и знаком с дополнительной литературой, рекомендованной программой. Грамотно пишет уравнения реакций и формулы биологически активных веществ, понимает взаимосвязь пространственной структуры соединения с механизмом его биологического функционирования, умеет связывать полученные знания со знаниями по смежным медико-биологическим дисциплинам. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, может проанализировать и оформить результаты эксперимента.

8 баллов. Ответ полный. Студент владеет программным материалом, усвоил основную литературу, рекомендованную программой, правильно пишет уравнения реакций, понимает и объясняет их ход и направление, определяет реакционные центры, характер реагентов, называет и объясняет механизм реакции, неуверенно (но правильно) объясняет биологическую значимость и роль того или иного соединения в процессах жизнедеятельности. Но в ходе ответа допускает единичные несущественные ошибки, которые самостоятельно исправляет. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, может проанализировать и оформить результаты эксперимента.

7 баллов. Ответ полный. Студент владеет программным учебным материалом, усвоил основную литературу, рекомендованную программой. Правильно пишет уравнения реакций, понимает и объясняет их ход и направление, правильно указывает распределение электронной плотности, характер реагентов и механизм реакций, но допускает несколько несущественных ошибок в знаниях и действиях, которые устраняет при наводящих вопросах преподавателя. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, может проанализировать и оформить результаты эксперимента.

6 баллов. Ответ правильный, но недостаточно полный. Студент обнаруживает достаточно полное знание учебно-программного материала, усвоил основную литературу, рекомендованную программой, правильно пишет уравнения реакций, понимает их ход и направление, может назвать механизм реакций, но затрудняется в расшифровке его. В ответе допускает несколько несущественных ошибок, которые студент исправляет при участии преподавателя. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений. Затрудняется в анализе и оформлении результатов эксперимента.

Репозиторий БГМУ

5 баллов. Ответ неполный, содержит несущественные ошибки, которые студент исправляет при наводящих вопросах преподавателя. Студент владеет знаниями основного учебно-программного материала в объеме, необходимом для дальнейшем учебы, усвоил основную литературу, рекомендованную программой. Пишет уравнения реакций, умеет определять реакционные центры в субстрате, называет механизм реакции, но не может его написать по стадиям, испытывает затруднения в свободном применении знаний на конкретных примерах. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений. Затрудняется в анализе и оформлении результатов эксперимента.

4 балла. Ответ неполно воспроизводит знания, предусмотренные учебной программой, содержит несущественные и единичные существенные ошибки, которые студент исправляет при наводящих (дополнительных) вопросах преподавателя. Обладает навыками написания уравнений реакций, формул биологически активных веществ, но затрудняется в определении реакционных центров и механизма взаимодействия с реагентом и установлении взаимосвязи между строением и биологической активностью вещества. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, но не может проанализировать и обобщить результаты эксперимента.

3 балла. Неполное воспроизведение программного учебного материала. Студент допускает несущественные и существенные ошибки, часть которых может устранить с помощью преподавателя. Правильно пишет уравнения реакций, но затрудняется в определении направления и механизма реакции, допускает ошибки в написании формул биологически активных веществ. Не всегда может установить взаимосвязь между строением и биологической активностью вещества. Владеет навыками проведения химического эксперимента, качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, но не может проанализировать и обобщить результаты эксперимента.

2 балла. Ответ неполный, много неточностей. Есть существенные и несущественные ошибки. В отдельных случаях студент составляет правильно уравнения реакций, но испытывает затруднения в указании механизма реакции, определении реакционных центров, не может установить взаимосвязь между строением вещества и его свойствами, не может правильно дать определение основных понятий и терминов биоорганической химии. Владеет навыками проведения химического эксперимента, но не знает качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, не может проанализировать и обобщить результаты эксперимента.

1 балл. Отсутствие ответа или ответ с многочисленными существенными ошибками, которые студент не может устранить даже при дополнительных (наводящих) вопросах преподавателя. Существенные ошибки: неправильно пишет формулы веществ, не умеет давать определения понятий и терминов, формулировки законов, положений химических теорий, не знает номенклатуры органических соединений. Студент не понимает сути химического процесса, не может написать уравнения реакций, не может оценить распределение электронной плотности, не может выявить наличие и характер реакционных центров, не может правильно определить механизм реакции, не знает пространственную структуру и биологическую значимость органических молекул, допускает грубые ошибки в валентности. Владеет навыками проведения химического эксперимента, но не знает качественных реакций на основные функциональные группы, непредельность и восстанавливающие свойства органических соединений, не может проанализировать и обобщить результаты эксперимента.

Репозиторий БГМУ

Список литературы

1. *Гернер, М. М.* Стоматологические пломбировочные материалы / М. М. Гернер, М. А Нападов, Д. М. Каральник. Киев, Здоровье. 1985.
2. *Потапов, В. М.* Стереохимия / В. М. Потапов. М., 1988.
3. *Рево, А. Я.* Практикум по органической химии / А. Я. Рево. М. : Высшая школа, 1971.
4. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии / И. В. Романовский. Минск, 1999, 2004.
5. *Романовский, И. В.* Современные полимерные материалы, применяемые в стоматологии / И. В. Романовский, Н. И. Губкина, А. В. Губкина. Минск, 2001.
6. *Руководство* к лабораторным занятиям по биоорганической химии / под ред. Н. А. Тюкавкиной. М. : Медицина, 1999.
7. *Терней, А.* Современная органическая химия / А. Терней. Т. 1, 2. М. : Мир, 1981.
8. *Тюкавкина Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. М. : Дрофа, 2005.

Репозиторий БГМУ

Оглавление

Введение 3

Занятие 1. Введение в практикум. Классификация и номенклатура органических соединений. Пространственное строение органических молекул. Конфигурация и конформации 6

Занятие 2. Строение химических связей и взаимное влияние атомов в органических молекулах 22

Занятие 3. Кислотно-основные свойства органических соединений. Реакции окисления 33

Занятие 4. Классификация и механизмы реакций в органической химии. Реакционная способность углеводородов 46

Занятие 5. Биологически важные реакции карбонильных соединений (альдегидов и кетонов) 67

Занятие 6. Карбоновые кислоты и их функциональные производные 78

Занятие 7. Контрольная работа (коллоквиум) «Теоретические основы строния и реакционной способности основных классов органических соединений» 90

Занятие 8. Липиды. Структура биологических мембран. Влияние ионизирующего излучения на процессы перекисного окисления липидов и структуру биологических мембран 94

Занятие 9. Гетерофункциональные соединения алифатического ряда. Строение
и реакционная способность окси-, оксо- и аминокислот 107

Занятие 10. Стереоизомерия, ее значение для проявления биологической активности 119

Занятие 11. Биологически активные гетерофункциональные соединения бензольного и гетероциклического рядов, метаболиты и биорегуляторы 132

Занятие 12. Углеводы. Моносахариды 143

Занятие 13. Олиго- и полисахариды 157

Занятие 14. Структура и реакционная способность аминокислот как гетерофункциональных соединений. Качественные реакции аминокислот 171

Занятие 15. Пептиды, строение, свойства. Уровни организации белковых молекул. Строение и функции гемоглобина 183

Занятие 16. Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды. Нуклеотиды.
Влияние факторов окружающей среды на структурные компоненты нуклеиновых кислот 196

Занятие 17 (для медицинского факультета). Некоторые биологически активные природные и синтетические органические соединения. Стероиды. Алкалоиды 211

Занятие 17 (для стоматологического факультета). Полимерные материалы, применяемые в стоматологии 226

Занятие 18.
Природные и синтетические полимеры и их структурные компоненты 248

Занятие 19 (для стоматологического факультета). Итоговое занятие. Дифференцированный зачет 249

Репозиторий БГМУ

Вопросы и задания к экзамену 253
Критерии десятибалльной оценки знаний, умений и навыков студентов 263
Список литературы 265

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

Романовский Иосиф Витольдович
Пинчук Валентина Владимировна
Ринейская Ольга Николаевна
Захарцева Екатерина Петровна

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Ринейская
В авторской редакции
Компьютерный набор Р. П. Морозовой
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать 12.05.08. Формат 60×84/8. Бумага писчая «Снегурочка».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 31,15. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 216. Заказ 607.
Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004;
ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
Ул. Ленинградская, 6, 220030, Минск

Репозиторий БГМУ