

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова

ТЕКСТЫ ЛЕКЦИЙ ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

для иностранных студентов 1 курса
медицинских вузов, обучающихся на русском языке

Гомель 2007

УДК 54(042.3/.4)

ББК 24

Л 88

Авторы:

А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова

Рецензенты:

заведующий кафедрой медицинской биологии и генетики,

доцент, кандидат биологических наук *Л. П. Гаврилова*,

доцент кафедры биологической химии *В. Т. Свєргун*.

Лысенкова, А. В.

Л 88 Тексты лекций по биоорганической химии для иностранных студентов 1 курса медицинских вузов, обучающихся на русском языке / А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова. — Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2007 — 208 с.

Призваны помочь иностранным студентам 1 курса медицинских вузов, обучающимся на русском языке, овладеть основами курса биоорганической химии.

Для внутрикафедрального пользования.

УДК 54(042.3/.4)

ББК 24

© УО «Гомельский государственный
медицинский университет», 2007

ЛЕКЦИЯ 1

ВВЕДЕНИЕ. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ. ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕОРИИ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

План

- 1.1. Введение.
- 1.2. Классификация органических соединений.
- 1.3. Номенклатура органических соединений.

1.1. Введение

Биоорганическая химия изучает строение и реакционную способность органических веществ, лежащих в основе процессов жизнедеятельности, в непосредственной связи с познанием их биологической функции.

Как самостоятельная наука она возникла во второй половине XX в. на стыке различных наук, но базируется, в основном, на материале органической химии.

Биоорганическая химия находится в родственной связи с биохимией, фармакологией, молекулярной биологией, физиологией. Эти научные направления изучают вещества, лежащие в основе процессов жизнедеятельности, а биоорганическая химия изучает строение и механизм функционирования биологически активных молекул с позиций органической химии.

Научную основу биоорганической химии составляют закономерности во взаимосвязи строения и реакционной способности органических соединений. Целью биоорганической химии как самостоятельной дисциплины является формирование знаний о взаимосвязи строения и химических свойств биологически активных соединений.

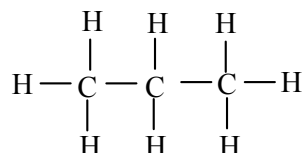
История развития органической химии. Понятие «органическая химия» было предложено шведским химиком Берцелиусом в 1808 г. В те времена ошибочно считали, что существуют принципиальные различия между веществами живой и неживой природы. Считалось, что в живых организмах вещества создаются какой-то жизненной силой (так называемая виталистическая теория). Первоначальное название «органическая химия» оказалось в противоречии с научными достижениями, однако термин так и остался в употреблении.

В настоящее время органическую химию определяют как химию углерода и его соединений — определение Бутлерова. Более точное определение было предложено Шорлеммером: *органическая химия* — это химия углеводородов и их производных, причем в состав производных могут входить почти все элементы периодической системы.

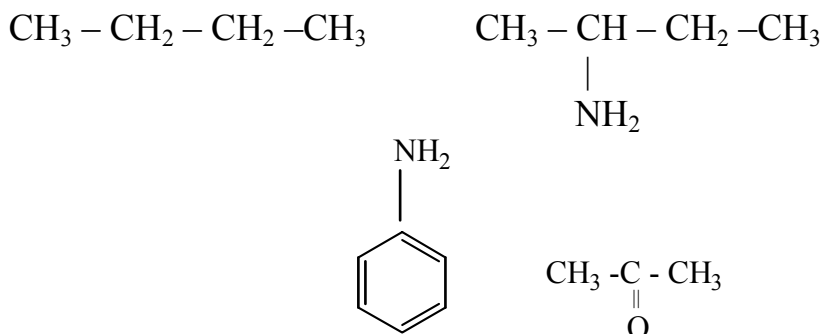
Органическая химия в своем развитии прошла несколько этапов: *эмпирический, аналитический, структурный*. На первом этапе происходило накопление экспериментальных данных. Еще в древности человечество было знакомо с процессами брожения, крашения, варки мыла. Очень многие вещества природного происхождения применялись в медицине и фармации. В это время развитие химии шло по двум направлениям: металлургия и медицинская химия (иатрохимия). Основоположником иатрохимии являлся Парацельс (псевдоним Филиппа Ауреола Теофраста фон Гогенгейма немецкого врача). На втором этапе основное внимание исследователей направлено на выяснение состава органических соединений и создание теорий, объясняющих установленные закономерности. На третьем этапе созданы соединения, не существующие в природе, но предсказанные теорией. Именно в этот период создается новое направление по избирательному воздействию на возбудителей болезней с помощью органических препаратов (химиотерапия). Особенно быстрое развитие органическая химия получила в начале XX в, который получил название *современного периода*.

1.2. Классификация органических соединений

Для описания структуры молекул органических соединений используют различные химические формулы: эмпирические, молекулярные и структурные. Наиболее полную информацию о строении молекулы содержит структурная (графическая) формула, которая отражает природу атомов, входящих в состав молекулы, их число и последовательность связывания, а также тип связей между атомами.



Обычно на практике наиболее часто употребляют полуструктурные формулы, т. е. часть связей не изображаются, а приводятся только те связи, которые необходимы для однозначного описания строения молекулы:



Каждый период истории развития органической химии отмечен попытками химиков каким-то образом привести разнообразные химические соединения в единую систему (теория типов, радикалов и т. д.).

В основе современной классификации органических соединений лежит теория строения А.М. Бутлерова, согласно которой каждое индивидуальное вещество можно описать только одной химической формулой (рисунки 1 и 2).

ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

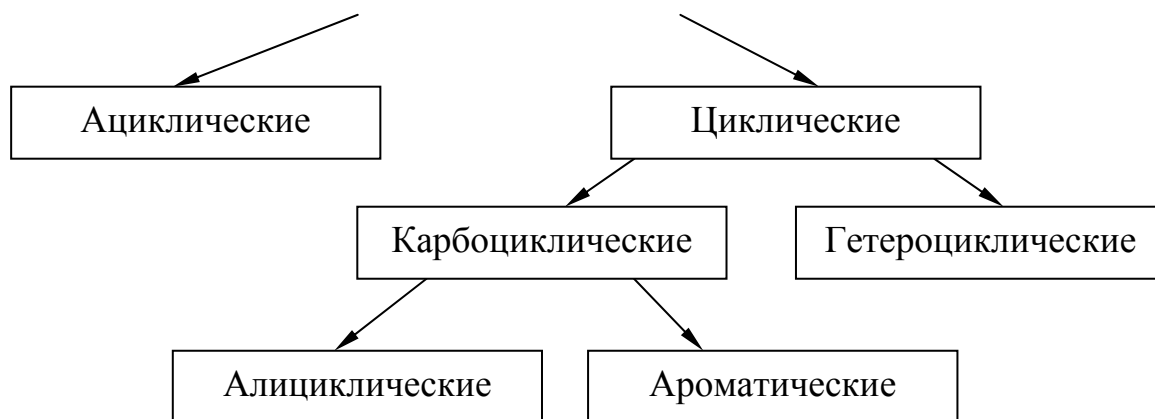


Рисунок 1 — Классификация органических соединений

В свою очередь, схема классификации ациклических соединений имеет вид:



Рисунок 2 — Схема классификации ациклических соединений

Предельные или насыщенные углеводороды (алканы, парафины) содержат только простые углерод-углеродные связи, все остальные валентности атомов углерода в их молекулах «израсходованы» на связи с водородными атомами. Общая формула C_nH_{2n+2} . Родоначальник ряда — метан CH_4 .

Непредельные или ненасыщенные углеводороды имеют кратные (двойные или тройные) углерод — углеродные связи.

Алкены (олефины, этиленовые углеводороды) содержат одну двойную связь. Общая формула C_nH_{2n} . Родоначальник ряда — этилен $CH_2 = CH_2$.

Алкины (ацетиленовые углеводороды) имеют тройную связь. Общая формула C_nH_{2n-2} . Родоначальник ряда — ацетилен $CH \equiv CH$.

Алкадиены (диолефины, диеновые углеводороды) содержат две двойные связи. Общая формула такая же как у алкинов C_nH_{2n-2} , т.е. алкины и алкадиены изомерны друг другу. Различают:

- 1) алкадиены с изолированными двойными связями, например,
 $H_2C = CH - CH_2 - CH = CH_2$ пентадиен-1,4;
- 2) алкадиены с сопряженными двойными связями, например,
 $H_2C = CH - CH = CH - CH_3$ пентадиен-1,3;
- 3) алкадиены с кумулированными двойными связями, например,
 $H_2C = C = CH - CH_2 - CH_3$ пентадиен-1,2;
- 4) алкенины — соединения с одной двойной и одной тройной связями
 $H_2C = CH - C \equiv CH$ бутен-1-ин-3;
- 5) алкадиины — соединения с двумя тройными связями
 $HC \equiv C - C \equiv CH$ бутадиин-1,3;
- 6) полиены (полиолефины) — соединения со многими двойными связями
 $H_2C = CH - CH = CH - CH = CH - CH_3$ гептатриен-1,3,5.

Алициклические углеводороды

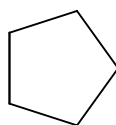
Циклоалканы (циклопарафины, полиметилены, цикланы) — циклические соединения, содержащие только простые одинарные связи. Общая формула — C_nH_{2n} .



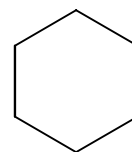
циклопропан



циклобутан



циклопентан

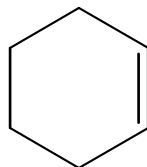


циклогексан

Циклоалкены (циклоолефины, циклены) — циклические соединения, которые содержат двойную связь. Общая формула — C_nH_{2n-2} .

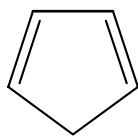


циклопропен

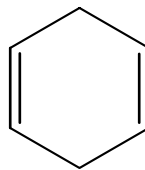


циклогексен

Циклоалкадиены — циклические соединения, содержащие две двойные связи. Общая формула — C_nH_{2n-4} .



циклопентадиен-1,3



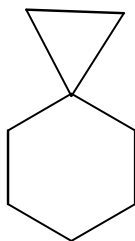
циклогексадиен-1,4

Алициклические соединения могут содержать один, два и более циклов. Бициклические соединения в зависимости от способа соединения циклов могут быть:

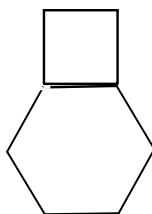
спирановые

конденсированные

мостиковые



спиро-[2,5]-октан



бицикло-[4,2,0]-октан



бицикло-[3,2,1]-октан

Ароматические соединения (арены) — группа карбоциклов, характеризующихся наличием ароматической системы. Ароматические соединения бывают двух видов:

- *бензоидные ароматические соединения* — обязательной составной частью молекулы является бензольное ядро;

- *небензоидные ароматические соединения* — структуры, отвечающие требованиям ароматичности, но лишенные шестичленных ароматических колец.

Функциональная группа – структурный фрагмент молекулы, определяющий ее химические свойства.

R - Hal	галоген производные	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R} - \text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	альдегиды
R - OH	спирты, фенолы	$\begin{array}{c} \text{R} - \text{C} - \text{R}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	кетоны
R - SH	тиолы	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R} - \text{C} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	карбоновые кислоты
R - O - R	простые эфиры		
R - SO ₃ H	сульфо кислоты		

$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash OMe} \end{array}$	соли карбоновых кислот	$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash Cl} \end{array}$	галоген ангидриды
$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash OR} \end{array}$	сложные эфиры	$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash O} \end{array}$	ангидриды карбоновых кислот
$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash NH}_2 \end{array}$	амиды	$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash O} \end{array}$	
$\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{// O} \\ \text{\textbackslash NH - NH}_2 \end{array}$	гидразиды кислот	$\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \text{C} = \text{N} - \text{OH}$	оксимы
$\text{R} - \text{NH}_2$	первичные амины	$\text{R} - \text{NO}_2$	нитросоединения
$\text{R} - \text{NH} - \text{R}'$	вторичные амины	$\text{R} - \text{CN}$	нитрилы
$\text{R} - \text{N} \begin{array}{c} \\ \text{R}'' \end{array} - \text{R}'$	третичные амины	$\text{R} - \text{NH} - \text{NH}_2$	гидразины
		$\text{R} - \text{N}_2$	дiazосоединения
		$\text{R} - \text{N} = \text{N} - \text{R}'$	азосоединения

1.3. Номенклатура органических соединений

Номенклатура — это совокупность названий веществ, их групп и классов, а также система правил, обеспечивающих однозначную связь названий и формул, выражающих строение молекул.

Номенклатура органических соединений складывалась на протяжении всего периода развития органической химии и становления ее как науки.

Первая номенклатура — *тривиальная*. Названия соединений случайные, обусловлены различными обстоятельствами (в основе лежат различные отличительные признаки).

Источники выделения

Например, винная кислота выделена из винного камня со дна винных бочек. Аналогично — муравьиная кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота и др. Тирозин (от греч. *tirosin*) — сыр.

Отличительные свойства

Глицин (от греч. *glykos*) — сладкий.

Лейцин (от греч. *leykas*) — белый.

Акролеин (от лат. *acris*) — жгучий.

Способы выделения (получения)

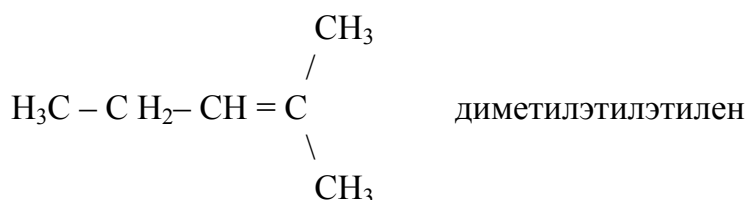
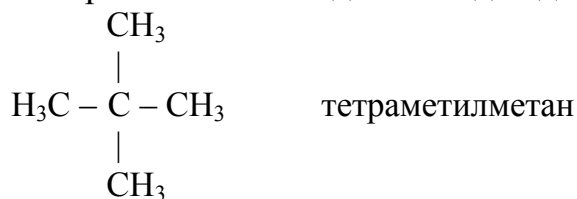
Пировиноградная кислота (ПВК) получена пиролизом винной кислоты. Гидрохинон — восстановлением бензохинона.

Область применения

Витамин РР (никотинамид) — предупреждает пелагру. Кордиамин — препарат, применяемый как сердечное средство.

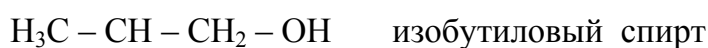
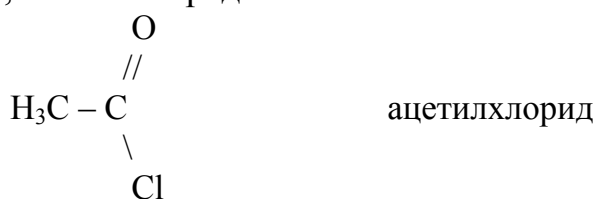
Тривиальная номенклатура не имеет никакой научной основы, однако многие названия прочно укоренились и широко используются, особенно в химии биологически-активных соединений.

Затем появляется *рациональная* номенклатура, согласно которой все соединения в данном гомологическом ряду рассматриваются как производные простейшего соединения для данного гомологического ряда.



Рациональной номенклатурой в настоящее время пользуются редко, однако основные принципы нашли отражение и в современных номенклатурных правилах.

Радикально-функциональная номенклатура используется вместо рациональной для названий моно- и бифункциональных соединений некоторых классов природных соединений (терпены, стероиды, алкалоиды и другие). В названии старшей характеристической группы не применяются суффиксы, называют радикал и основной класс соединений.



В настоящее время признанной во всем мире является номенклатура **IUPAC** (International Union of Pure and Applied Chemistry — Международный союз чистой и прикладной химии). Ее еще называют международной, систематической, женеvской (так как основы заложены в 1892 г. на международном конгрессе химиков в г. Женеве), льежской (усовершенствована и дополнена в 1930 г. в г. Льеже). Название **IUPAC** номенклатура получила на XIX конгрессе Международного союза чистой и прикладной химии в 1957 г.

ОБЩАЯ СХЕМА СОСТАВЛЕНИЯ НАЗВАНИЙ

<i>ПРЕФИКС</i>	+	<i>КОРЕНЬ</i>	+	<i>СУФФИКС</i>	+	<i>ОКОНЧАНИЕ</i>
боковые цепи и младшие функциональные группы в едином алфавитном порядке.		родоначальная структура: углеродная цепь или цикл		степень насыщенности: ан, ен, ин		старшая функциональная группа

Только в префиксе:

Cl, Br, I, F

—OR — алкокси

—SR — алкилтио

—SC₆H₅ — арилтио

—NO₂ — нитро

—NO — нитрозо

—N=N— — азо

Рассмотрим несколько примеров:

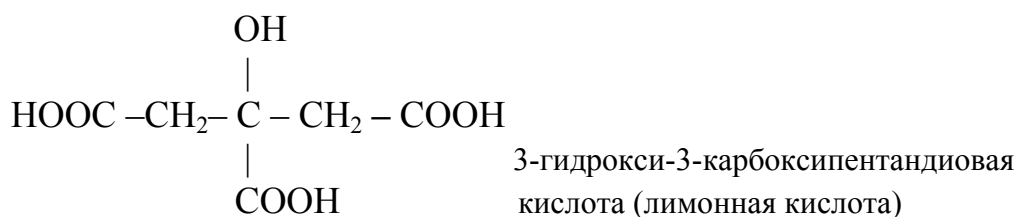
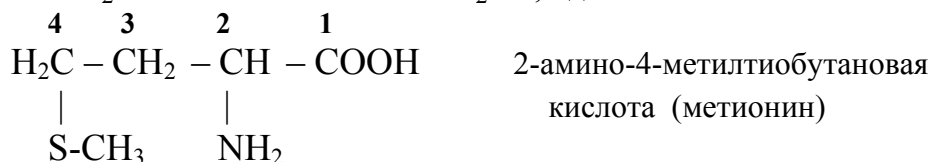
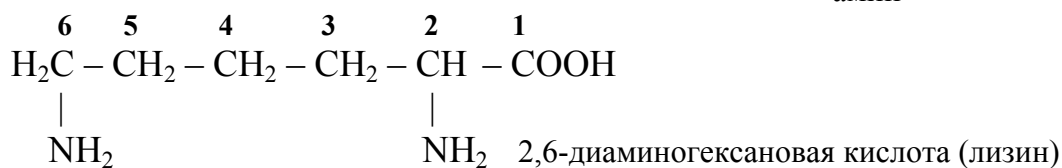
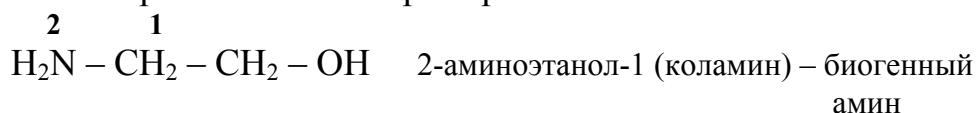


Таблица 1 — Важнейшие функциональные группы,
расположенные в порядке убывания старшинства

Функциональная группа	Обозначение функциональной группы	
	в префиксе	в окончании
—COOH	КАРБОКСИ-	КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА -ОВАЯ КИСЛОТА
—SO ₃ H	СУЛЬФО-	СУЛЬФОНОВАЯ КИСЛОТА
—CN	ЦИАНО-	-НИТРИЛ
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array} $	ОКСО- (ФОРМИЛ-)	-АЛЬ
$ \begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{O} \\ / \end{array} $	ОКСО-	-ОН
—OH	ГИДРОКСИ-	-ОЛ
—SH	МЕРКАПТО-	-ТИОЛ
—NH ₂	АМИНО-	-АМИН
=NH	ИМИНО-	-ИМИН

ЛЕКЦИЯ 2

КОНФИГУРАЦИЯ И КОНФОРМАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

План

- 2.1. Теория строения органических соединений А. М. Бутлерова.
- 2.2. Изомерия. Типы изомерии.
- 2.3. Конфигурация и конформации соединений с открытой цепью.
- 2.4. Конформации циклических соединений.

2.1. Теория строения органических соединений А. М. Бутлерова

Первая научно обоснованная теория строения органических соединений появилась в 60 гг. XIX века. Основы этой теории были изложены в книге А. М. Бутлерова «Введение к полному изучению органической химии».

Сущность теории заключается в трех важнейших положениях:

1. Атомы в молекулах соединены друг с другом в определенной последовательности в соответствии с их валентностью. Порядок связи атомов называется химическим строением.

2. Свойства веществ зависят не только от того, какие атомы и в каком количестве входят в состав его молекулы, но и от того, в каком порядке они соединены между собой, т. е. от химического строения молекулы.

3. Атомы или группы атомов, образовавшие молекулу, взаимно влияют друг на друга, от чего зависит реакционная способность молекулы.

Химическое строение молекулы определяется природой и последовательностью связей между составляющими ее атомами.

2.2. Изомерия. Типы изомерии

А. М. Бутлеров не только создал теорию строения органических соединений, но и впервые предположил существование изомеров.

Под изомерией понимают существование молекул с одинаковыми суммарными формулами, но различным строением или расположением атомов в пространстве.

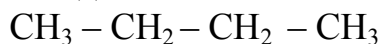
Химические и физические свойства изомерных веществ различны.

Различают *структурную* и *пространственную* изомерию (стереоизомерия).

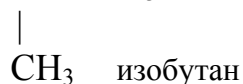
Структурная изомерия обусловлена различным расположением атомов в молекуле.

Возможны следующие виды структурной изомерии:

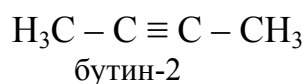
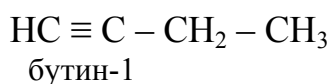
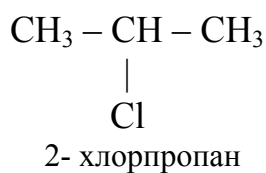
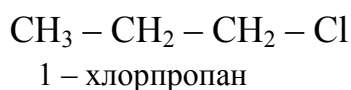
1) изомерия углеродного скелета или изомерия цепи обусловлена различным порядком связи атомов, образующих скелет молекулы органических соединений.



н-бутан

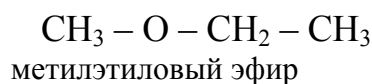
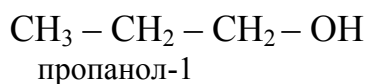


2) изомерия положения обусловлена различным расположением функциональных групп или кратных связей.

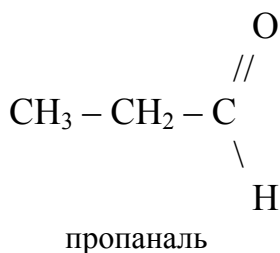


3) изомерия функциональных групп (межклассовая изомерия)

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ – общая формула, которой соответствуют два соединения

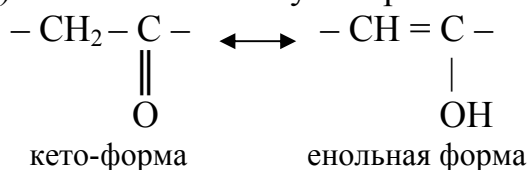


$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ – общая формула, которой соответствуют два соединения

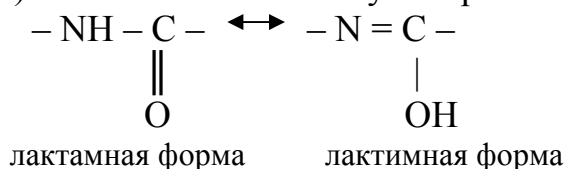


4) таутомерия — изомеры отличаются функциональными группами, легко переходящими друг в друга:

а) кето-енольная таутомерия

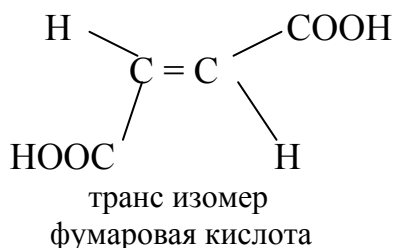
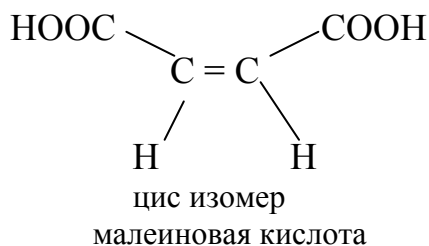


б) лактам-лактимная таутомерия

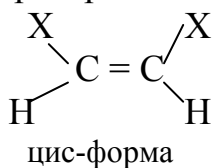


Пространственная изомерия (стереоизомерия) обусловлена различным пространственным расположением атомов при одинаковом порядке их связывания. Различают две формы.

1. Геометрическая (цис-, транс-изомерия)



Наиболее устойчивы транс-изомеры, поэтому в природе они наиболее распространены.



Цис-форма — 2 заместителя расположены по одну сторону плоскости двойной связи.

Транс-форма — 2 заместителя расположены по разные стороны плоскости двойной связи.

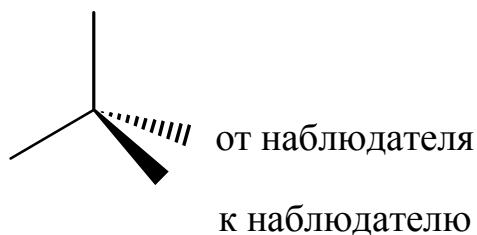
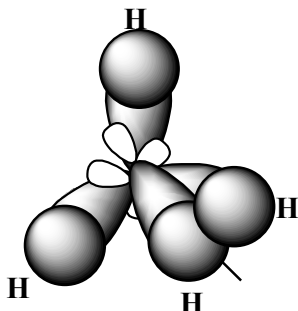
2. Оптическая изомерия будет рассмотрена ниже.

2.3. Конфигурация и конформации соединений с открытой цепью

Для описания пространственных различий используют два важнейших понятия: конфигурация и конформация молекул.

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

В основе пространственного строения лежит предположение Вант-Гоффа (1874 г) о тетраэдрической конфигурации атома углерода, которое впоследствии было полностью подтверждено. Если у атома углерода все четыре заместителя одинаковые, то его пространственная модель — тетраэдр, валентный угол — $109,5^\circ$. Если заместители разные, то угол несколько отличается от нормального. На плоскости обычно изображают атом углерода и две связи. Связь, направленную к наблюдателю показывают жирной чертой, от наблюдателя за плоскостью — пунктирной или заштрихованной линией.



Давно было выдвинуто предположение о свободном вращении атомов вокруг простых одинарных связей. Так возникло представление о конформациях — динамических изомерах (конформерах), отличающихся друг от друга пространственным расположением атомов в одной и той же конфигурации. Взаимные переходы конформеров могут осуществляться только в итоге вращения связей, но не их разрыва.

Термин *конформация* был предложен в 1929 г. Хеуорсом. В широком смысле его используют в тех случаях, когда необходимо обозначить одно из бесчисленного множества моментальных расположений атомов в пространстве, которые возникают в результате вращения вокруг одинарных связей.

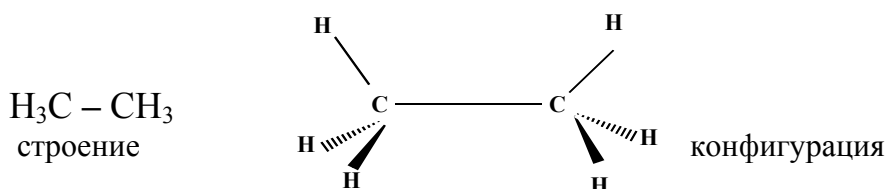
Конформации молекулы представляют собой различные ее геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг одинарных связей.

Оперировать бесчисленным множеством конформаций практически невозможно, поэтому принимают во внимание молекулярные структуры, в которых последовательно осуществлен поворот вокруг простой связи на 60° . При полном обороте вокруг центральной связи возникает 6 конформаций. Угол поворота вокруг σ -связи называют торсионный угол.

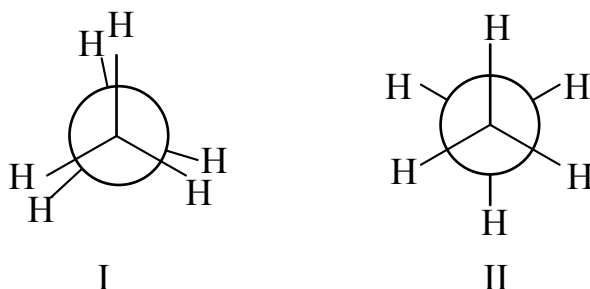
Минимальный торсионный угол равен 60° и из бесчисленного множества конформаций рассматривают только 6.

Для изображения конформаций используют проекционные формулы Ньюмена. Для их построения выбирается некоторая связь, относительно которой производится свободное вращение. Рассмотрим строение, конфигурацию и возможные конформации для этана.

Конформационный анализ молекулы этана



Атомы, образующие $\text{C} - \text{C}$ связь строго проецируются друг на друга так, что мы видим ближайший к нам атом C и от него располагаем все связи к заместителям. Второй атом C как бы прикрыт кружком, идущие от этого атома связи, изображаются выступающими за кружок. При этом возникают два резко отличающихся типа конформеров.



I — конформации, в которых заместители как бы налагаются друг на друга или находятся друг относительно друга в наиболее близком положении, обладают самой высокой энергией и называются *заслоненными*.

II — заместители одного атома на проекции размещены между заместителями другого, деля валентные углы, т. е. заместители расположены наиболее далеко друг от друга в пространстве. Такие конформеры обладают наименьшей энергией и называются *заторможенными*.

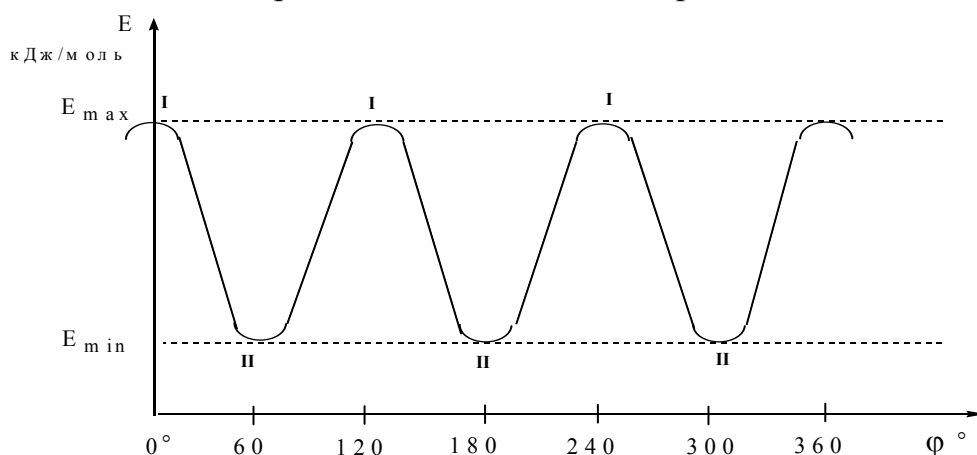
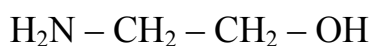


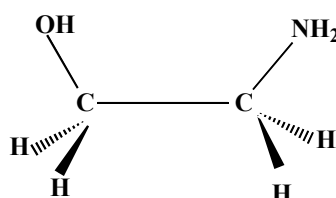
Рисунок 3 — Энергетическая кривая конформеров этана

Конформационный анализ молекулы коламина

Рассмотрим строение, конфигурацию и различные конформации биогенного амина — коламина, который участвует в биосинтезе кефалинов — компонентов клеточных мембран.

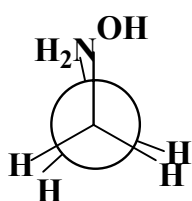


строение

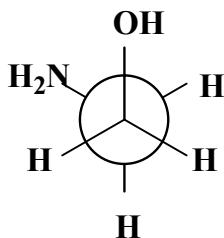


конфигурация

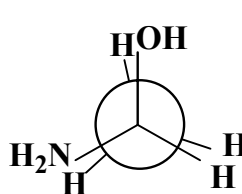
Для коламина возможно несколько конформаций — заслоненная, заторможенная и скошенная.



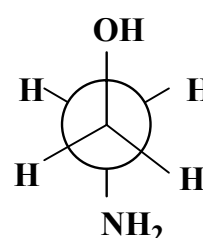
I-заслоненная-1



II-скошенная



III-заслоненная-2



IV-заторможенная

Конформации I-IV характеризуются различной потенциальной энергией

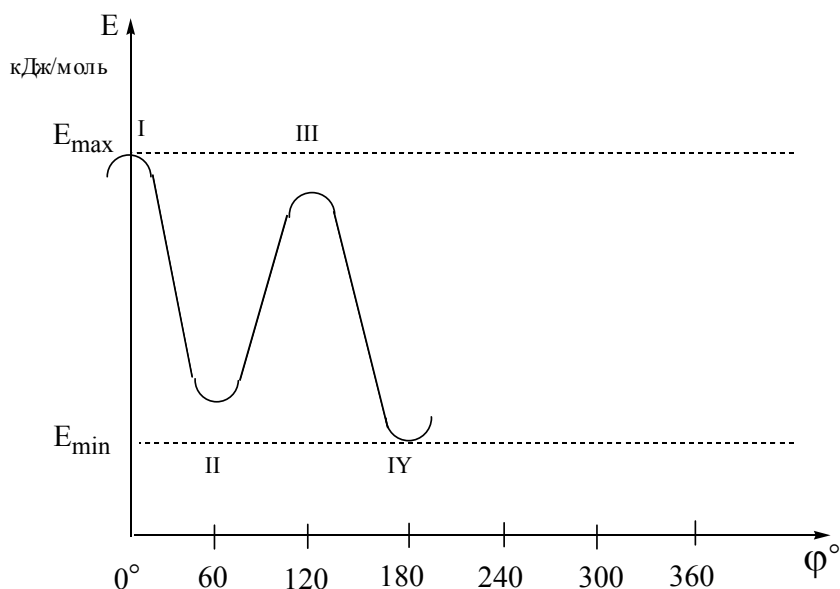
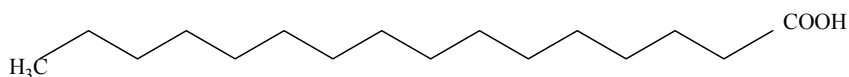


Рисунок 4 — Энергетическая кривая конформеров коламина

В длинных углеродных цепях вращение может происходить вокруг нескольких С—С связей, поэтому углеродная цепь приобретает различные конформации. По рентгеноструктурным данным установлено, что длинные цепи насыщенных углеводородов имеют *зигзагообразную конформацию*. Это наиболее выгодное положение потому, что атомы углерода в ней находятся в заторможенной конформации.

Наиболее предпочтительная конформация пальмитиновой кислоты:



Для молекул, у которых две или более функциональные группы, однозначно сказать о предпочтительной конформации сложно, так как могут возникать водородные связи.

2.4. Конформации циклических соединений

По числу атомов углерода в цикле различают малые циклы (3–4), обычные циклы (5, 6, 7), средние (8–11) и большие циклы (> 11 атомов углерода).

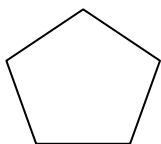
Согласно теории Байера считалось, что циклические системы имеют плоскую структуру. Напряженность зависит от углового напряжения, которое определяют как разницу между тетраэдрическим углом и углом правильного многоугольника, образующего ту или иную циклическую систему.



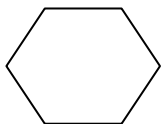
$$\Delta = 109 - 60 = 49^\circ$$



$$\Delta = 109 - 90 = 19^\circ$$

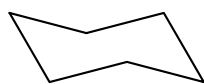


$$\Delta = 109 - 108 = 1^\circ$$



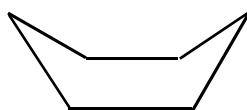
$$\Delta = 120 - 109 = 11^\circ$$

Согласно теории Байера самой ненапряженной циклической системой является пятичленная, что противоречит экспериментальным данным. Известно, что в природе наиболее устойчивы шестичленные циклы, т.е. теория Байера верна только малых циклов и лишена основы для остальных циклических систем. В начале XX в. Закс и Мор высказали предположение, что циклы с числом атомов в цикле > 5 отклоняются от копланарности и сохраняют естественный угол валентности. В связи с этим оказалось возможным построить две ненапряженные модели для циклогексана — кресла и ванны.



C

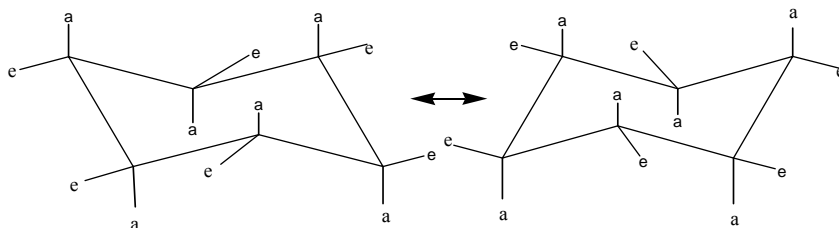
конформация кресло
(chair)



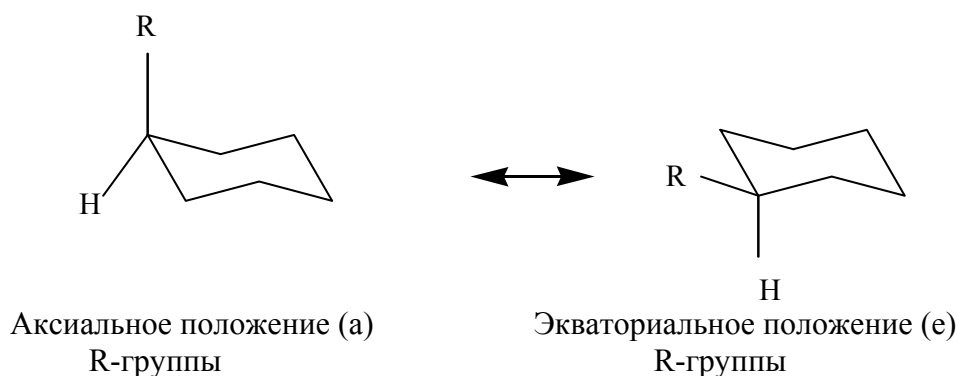
B

конформация ванна
(boat)

В конформации кресло для циклогексана возможны два типа СН связей: 1–6 связей направлены в стороны от кольца под углом $109,5^\circ$, лежат примерно в его плоскости и их называют *экваториальными* (*e*). 2–6 связей параллельны оси симметрии и направлены попеременно вверх — вниз, перпендикулярны плоскости кольца и получили название — *аксиальные* (*a*). Для циклогексана возможны две энергетически одинаковые вырожденные конформации кресла. При переходе их друг в друга аксиальные превращаются в экваториальные и наоборот. Такой процесс называют инверсией цикла.



Если имеется монозамещенное производное циклогексана, то возможны две конформации с экваториальным и аксиальным расположением заместителя. Энергетически наиболее выгодна конформация с экваториальным расположением заместителя.

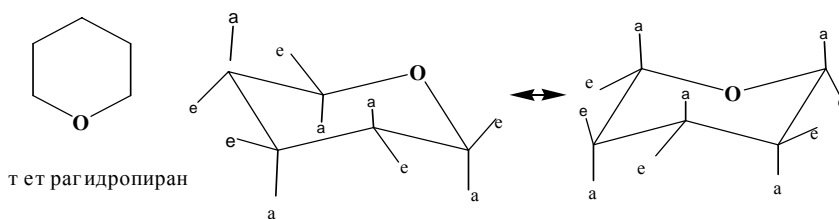


Конформации гетероциклов

Природные биологически активные соединения — пяти- и шестичленные циклы, содержащие 1 или более гетероатомов. Гетероатомы имеют одинаковую с атомами углерода гибридизацию и *существенно не меняют конформацию соответствующего карбоцикла, поэтому для них также наиболее предпочтительна конформация кресла*.

В природные соединения в качестве гетероатома часто входит кислород и азот.

Широкое распространение имеет насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом кислорода — тетрагидропиран (входит в состав углеводов). Этот цикл называют *пиранозным*. Он существует в наименее напряженной конформации кресла. Для пиранозного цикла возможны две конформации кресла, которые энергетически неравноценны (не вырождены) по сравнению с циклогексаном. При взаимопревращении этих конформаций экваториальные связи становятся аксиальными и наоборот.



ЛЕКЦИЯ 3

ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ И СПОСОБЫ ЕГО ПЕРЕДАЧИ В ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛАХ. СОПРЯЖЕНИЕ.

АРОМАТИЧНОСТЬ. ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ

План

- 3.1. Сопряжение. Сопряженные системы с открытой цепью сопряжения.
- 3.2. Замкнутые сопряженные системы. Аromaticность.
- 3.3. Индуктивный эффект.
- 3.4. Мезомерный эффект.

3.1. Сопряжение. Сопряженные системы с открытой цепью

Сопряженная система представляет собой систему, в которой имеет место чередование простых и кратных связей или по-другому — система, в которой кратные связи находятся друг от друга на расстоянии одной одинарной связи. Такая цепь сопряженных связей называется цепью конъюгации (от латинского *conjugati* — наложение, перекрывание). В сопряженных системах имеет место дополнительное перекрывание π -электронных облаков кратной связи. Двойная связь представляет собой сочетание σ -связи и π -связи. В алкенах электронная плотность π -связи охватывает только 2 атома и ее называют локализованной. Локализованные двойные связи часто встречаются в природных соединениях, например в ненасыщенных карбоновых кислотах.

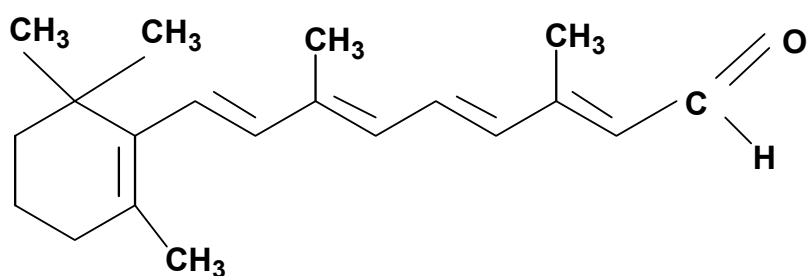
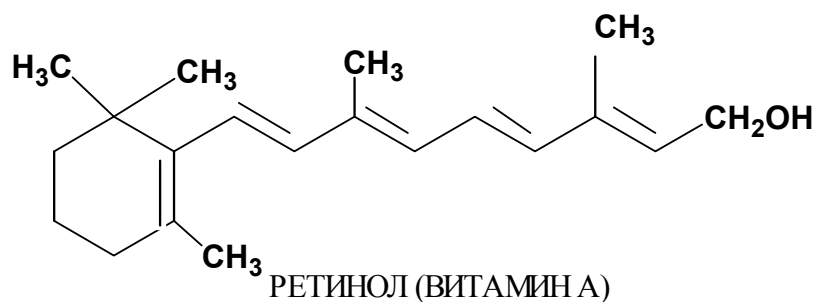
В сопряженных системах происходит такое электронное взаимодействие, при котором электронная плотность в молекуле распределяется равномерно, т. е. образуется общая электронная плотность.

Сопряжение — перераспределение (выравнивание) электронной плотности в сопряженной системе, приводящее к стабилизации молекулы.

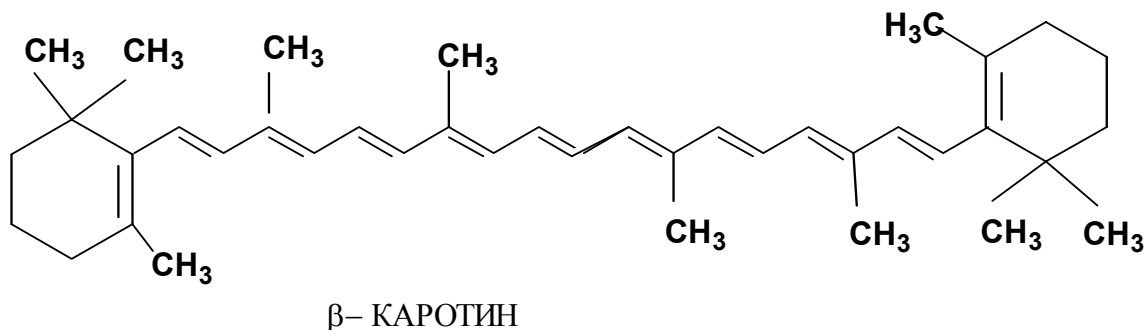
Сопряжение возможно только в том случае, если все атомы, принимающие участие в этом процессе расположены в одной плоскости, т.е. должно выполняться условие копланарности.

Различают сопряженные системы с открытой цепью и замкнутые сопряженные системы. Возможны два типа сопряжения *π, π -сопряжение* (в сопряжении участвуют π -электроны кратной связи) и *p, π -сопряжение* (в сопряжении участвуют π -электроны кратной связи и p -электроны неподеленной электронной пары гетероатомов $-N-$, $-O-$, $-S-$).

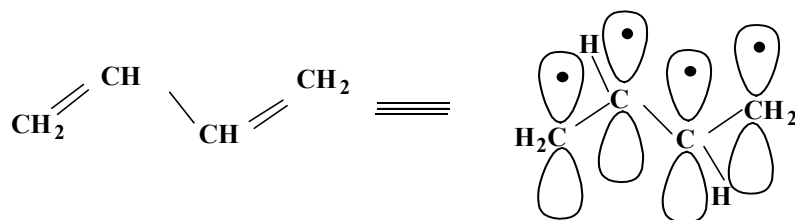
Сопряжение — это энергетически выгодный процесс, происходящий с выделением энергии, поэтому для сопряженных систем характерна повышенная термодинамическая устойчивость. Количественно термодинамическую устойчивость можно оценить как разность энергий соединений с сопряженными двойными связями и соединений с изолированными двойными связями.



Эту разность называют энергией сопряжения или энергией делокализации. Термодинамическая устойчивость соединения увеличивается с увеличением длины сопряженной цепи. Из сопряженных полиенов наиболее широко распространены в природе каротиноиды (каротин, витамин А, ретиналь).

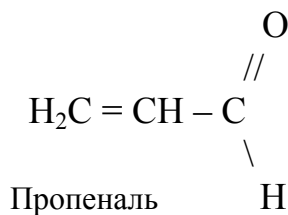
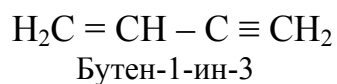
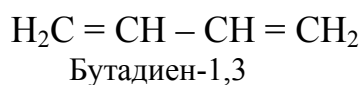


Простейшей π, π -сопряженной системой этого типа является бутадиен-1,3.

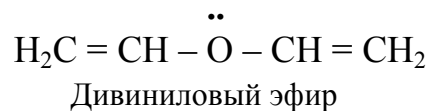
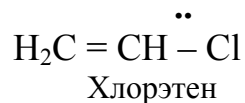


Все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, все σ связи лежат в одной плоскости, четыре негибридизованные p_z -орбитали расположены перпендикулярно плоскости σ -связей и параллельны друг другу (необходимое условие для перекрывания).

*Примеры соединений с
π,π-сопряжением*

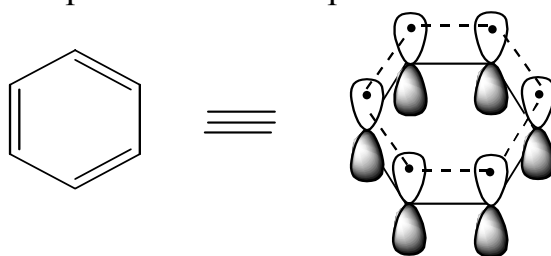


*Примеры соединений с
p,π-сопряжением*



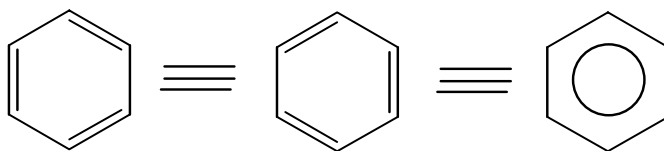
3.2. Замкнутые сопряженные системы. Ароматичность

Сопряженные системы с замкнутой цепью сопряжения – это арены, гетероциклические соединения и небензоидные ароматические структуры. Простейшие замкнутые сопряженные структуры – арены, родоначальником которых является бензол. Бензол был известен издавна, однако долгое время его структура была не доказана и только в 1865г. А.Кекуле предложил изображать строение молекулы бензола в виде правильного шестиугольника с системой чередующихся двойных и простых связей. Изображать формулу бензола принято таким образом и сейчас.



Все атомы углерода в бензольном цикле находятся в sp^2 -гибридизации, все связи С–С равны между собой, имеют длину $1,40 \text{ \AA}$ и занимают промежуточное положение между простой ($1,54 \text{ \AA}$) и двойной ($1,33 \text{ \AA}$) связями. При этом каждый атом углерода образует три σ -связи (одну связь С–Н и две σ -связи С–С), лежащие в одной плоскости, т. е. у каждого атома углерода осталось по одному р-электрону, орбитали которых за счет дву-

кратного перекрывания друг с другом образуют замкнутую π -электронную систему, охватывающую все атомы углерода. π -электронная плотность в такой системе распределена равномерно. Замкнутый секстет электронов представляет собой связь, которая отличается от других типов, и ее часто называют ароматической. Электронное строение молекулы бензола можно описать с помощью теории резонанса, согласно которой молекула бензола рассматривается как резонансный гибрид двух предельных (граничных структур).

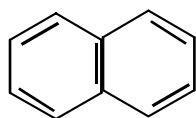


Понятие ароматичности возникло более ста лет тому назад. В настоящее время к ароматическим системам относятся любые плоские замкнутые циклы, отвечающие критериям ароматичности.

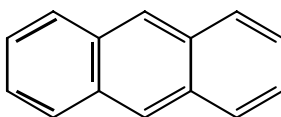
Критерии ароматичности:

- 1) молекула имеет плоское циклическое строение;
- 2) все атомы в цикле в состоянии sp^2 -гибридизации (следовательно σ -скелет плоский и все p_z -орбитали параллельны);
- 3) в молекуле существует делокализованная π -электронная система, содержащая $4n + 2$ π -электрона, где $n = 0, 1, 2, \dots$ — натуральный ряд чисел. Это правило получило название правила Хюккеля, предложено в 1931 г. на основании метода молекулярных орбиталей).

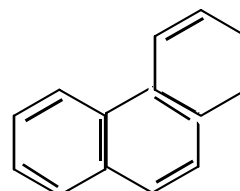
Правило Хюккеля применимо не только для моноциклических π -электронных систем, но и для плоских конденсированных систем.



Нафталин
 $4n+2=10$ π -эл-нов
 $n = 2$

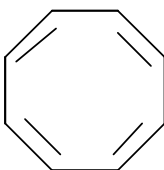


Антрацен
 $4n+2=14$ π -эл-нов
 $n = 3$



Фенантрен
 $4n+2=14$ π -эл-нов
 $n = 3$

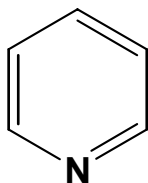
Однако не все замкнутые ароматические структуры являются ароматическими. Так, например, циклооктатетраен-1,3,5,7 не относится к ароматическим, так как не удовлетворяется правило Хюккеля, $4n + 2 = 8$ π -электронов, $n = 1, 5$.



Циклооктатетраен-1,3,5,7

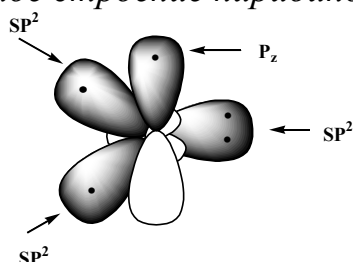
Ароматическим характером обладают и гетероциклические соединения. При замене в молекуле бензола $-\text{CH}=$ на $-\text{N}=$ образуется гетероциклическое соединение пиридин. Пиридиновое ядро входит в состав многих природных веществ: витамины РР, В₆, кофермент НАД, никотин и другие, а также входит в состав лекарственных препаратов (фтивазид).

Пиридин удовлетворяет всем критериям ароматичности.

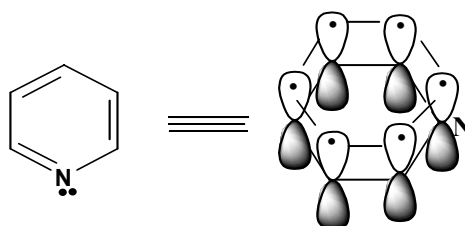


1. Имеет циклическое строение.
2. Все атомы углерода в цикле в состоянии sp^2 -гибридизации, пиридиновый атом азота также находится в sp^2 -гибридизации.

Электронное строение пиридинового атома углерода



3. Правило Хюккеля: $4n + 2 = 6$ π -электронов, $n = 1$

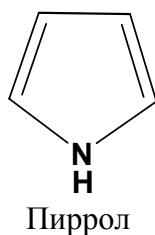


Все критерии ароматичности соблюдены, пиридин является ароматическим соединением.

Пиридиновый атом азота поставляет в ароматическое π -электронное облако P_z -орбиталь с одним электроном, остальные четыре электрона располагаются на трех sp^2 -гибридных орбиталях, причем две из них участвуют в образовании двух σ -связей, а третья с неподеленной электронной парой определяет его свойства как основания.

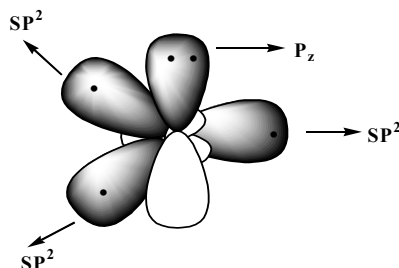
В молекуле пиридина имеет место π, π -сопряжение. Пиридиновый азот из-за большей электроотрицательности по сравнению с углеродом смещает к себе единую π -электронную плотность, в целом понижая электронную плотность ароматического кольца. Поэтому такие системы с пиридиновым азотом называют π -недостаточными.

При замене фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $>\text{NH}$ возникает пятичленный цикл — пиррол.

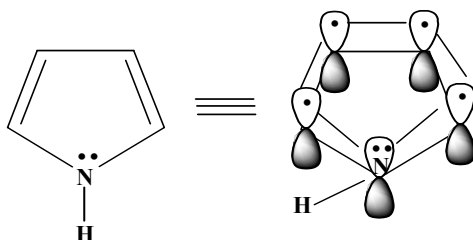


1. Молекула пиррола имеет циклическое строение.
2. Все атомы углерода в цикле находятся в sp^2 -гибридизации, атом азота также находится в sp^2 -гибридизации, при этом пиррольный атом азота поставляет в единое π -электронное облако двухэлектронную P_z -орбиталь.

Электронное строение пиррольного атома азота

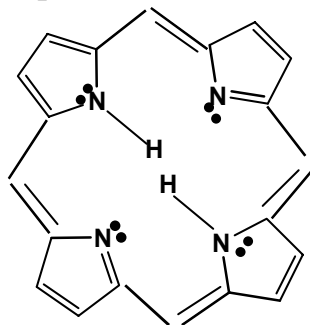


3. Общая π -электронная плотность пиррола включает в себя $4n+2 = 6$ π -электронов.



В молекуле пиррола имеет место p, π -сопряжение. Системы, имеющие пиррольный азот называют π -избыточными или суперароматическими системами. Наличие такой системы сильно влияет на реакционную способность пиррола.

В природных соединениях ароматический пиррольный цикл часто встречается в различных многоядерных соединениях, из которых наиболее важное значение имеет порфиновое ядро, входящее в состав гемоглобина и хлорофилла.



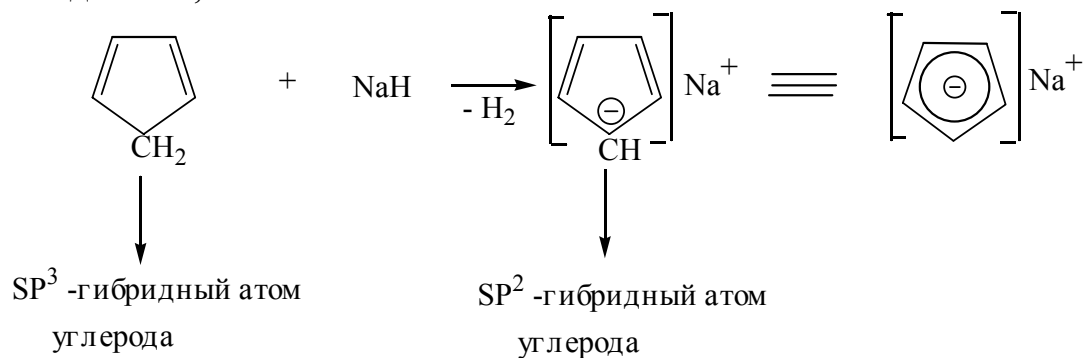
Порфин

Сопряженная система из 26 π -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленные пары электронов) пиррольных атомов. Большая энергия сопряжения (840 Кдж) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

Понятие ароматичности распространяется не только на нейтральные молекулы, но и на заряженные ионы.

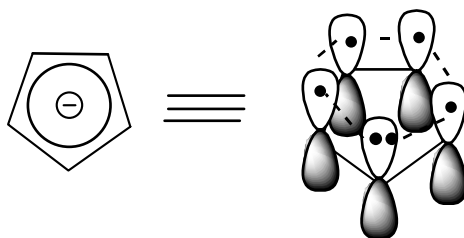
При замене фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$ в бензоле на $-\text{CH}-$ возникает карбоциклический — цикlopentadiенил анион, относящийся к небензоидной структуре.

Цикlopentadiенил анион образуется при отщеплении протона от цикlopentadiена-1,3.



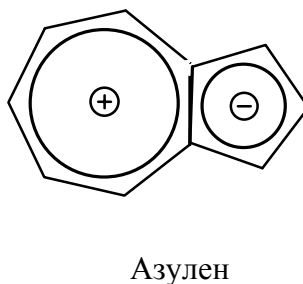
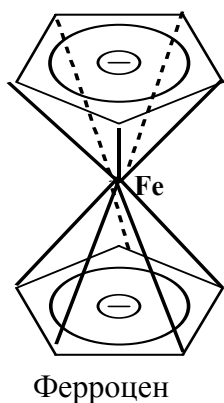
Рассмотрим критерии ароматичности для цикlopentadiенил аниона:

- 1) соединение циклическое;
- 2) все атомы углерода имеют sp^2 -гибридизацию;
- 3) общая π -электронная система включает в себя $4n+2=6$ π -электронов.

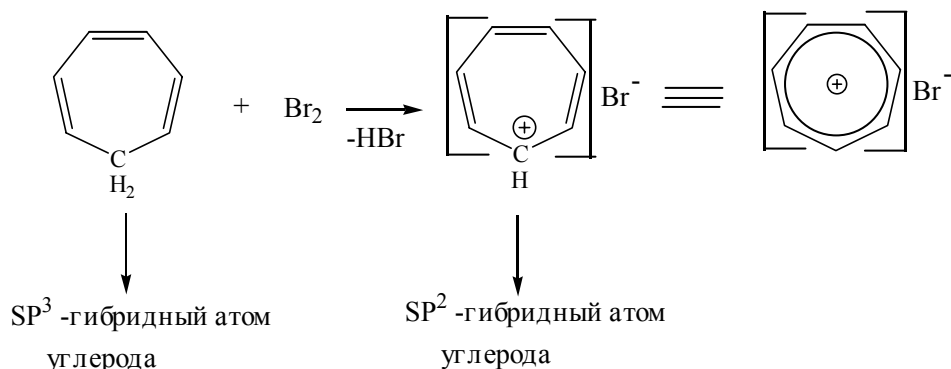


Цикlopentadiенил ион входит в состав лекарственного препарата ферроцена (дициклопентадиенил железа) и природного азулена.

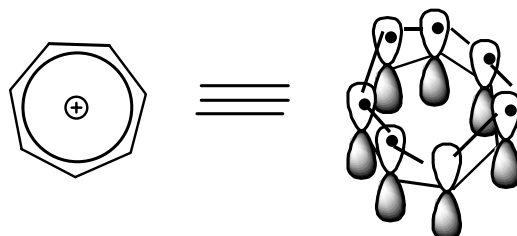
Ферроцен относится к сандвичеобразным металлоорганическим соединениям (стимулирует процессы кроветворения и применяется при железодефицитных анемиях).



Циклогептатриенил катион (тропилий катион) образуется из циклогептатриена-1,3,5 при отщеплении гидрид иона.



Тропилий катион — правильный семиугольник. Ароматический секстет образован перекрыванием 6-одноэлектронных и одной свободной p_z -орбиталью.



Рассмотрим критерии ароматичности для тропилий катиона:

- 1) соединение циклическое;
- 2) все атомы углерода имеют sp^2 -гибридизацию;
- 3) общая π -электронная система включает в себя $4n+2=6$ π -электронов.

3.3. Индуктивный эффект

Одно из положений теории А. М. Бутлерова свидетельствует о взаимном влиянии атомов. Наиболее сильное взаимное влияние оказывают атомы непосредственно связанные друг с другом. Природу и механизм этого влияния можно объяснить с помощью теории электронных смещений. Существует два вида электронных смещений: смещение электронной плотности в простых σ -связях и смещение электронной плотности по сопряженной системе.

Индуктивный (индукционный) эффект — это смещение электронной плотности в простых или σ -связях, который возникает в силу различной электроотрицательности атомов. Обозначается индуктивный эффект буквой I.

Индуктивный эффект — это передача электронного влияния заместителя по цепи σ -связей.

Индуктивный эффект по знаку может быть положительный (+I) и отрицательный (-I), в зависимости от того электронодонорные или электроноакцепторные свойства проявляют данный атом или атомная группа.

Электронодонорным (ЭД) называется такой заместитель, благодаря которому происходит повышение электронной плотности в цепи.

Электроноакцепторным (ЭА) называется такой заместитель, благодаря которому происходит понижение электронной плотности в цепи.

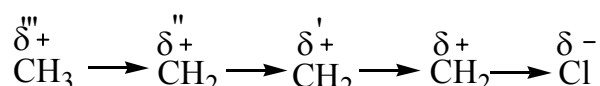
Для изображения такого смещения используют (\rightarrow) стрелку на σ -связи.

В молекулах углеводородов связь ковалентная неполярная т. е. электронная плотность в молекулах распределена равномерно. Рассмотрим индуктивный эффект на примере 1-хлорбутана в сравнении его с н-бутаном.



Молекула н-бутана неполярна, так как электроотрицательность углерода и водорода приблизительно одинаковы, все атомы углерода находятся в sp^3 -гибридизации, т. е. и их электроотрицательность тоже одинакова, поэтому никакого смещения электронной плотности не происходит.

Введение в молекулу хлора приводит к тому, что молекула становится полярной, так как хлор более электроотрицательный элемент, чем углерод.

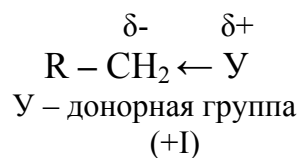
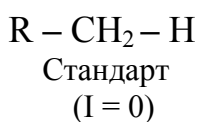
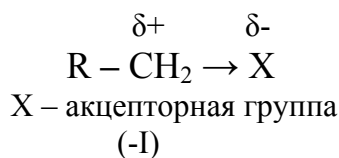


$$\overset{'''}{\delta^+} < \overset{''}{\delta^+} < \overset{' }{\delta^+} < \overset{+}{\delta}$$

Уменьшение электронной плотности на первом атоме углерода приводит к тому, что он проявляя электроноакцепторные свойства «оттягивает» на себя электроны σ -связи от соседнего атома углерода, тот в свою очередь оттягивает электронную плотность на себя и т. д. Таким образом поляризация связи C–Cl вызывает электронную асимметрию.

В основе оценки индуктивного эффекта (+I, –I) лежит электроотрицательность элементов, в качестве стандарта служит атом водорода, индуктивный эффект которого равен 0.

Атомы и атомные группы, обладающие электроноакцепторными свойствами, т. е. способные притягивать электроны, проявляют отрицательный индуктивный эффект (–I), а атомы или атомные группы, способные отталкивать от себя электронную плотность проявляют положительный индуктивный эффект (+I).



Отрицательным индуктивным эффектом обладают:

X: $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COH}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{SH}$, $-\text{Hal}$.

Положительным индуктивным эффектом обладают:

У: алкильные группы ($-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ и т.д.).

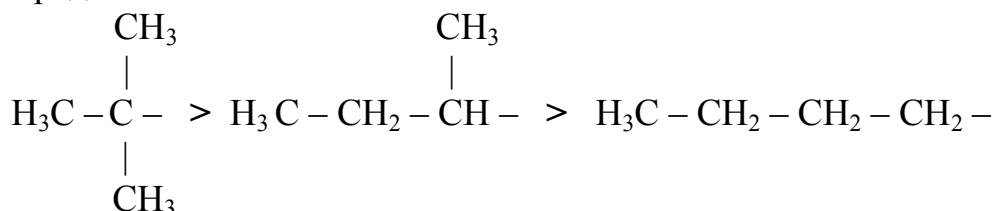
Особенности индуктивного эффекта.

1. Индуктивный эффект заместителей распространяется всегда в одном направлении.

2. Индуктивный эффект постепенно затухает, вызывая поляризацию максимум 3–4 связей.

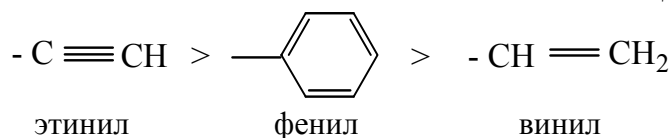
Отрицательный индуктивный эффект атомов и атомных групп определяется их электроотрицательностью, с увеличением электроотрицательности усиливается и индукционное влияние заместителя. Его удобно рассматривать в пределах одного периода в ПСЭ.

В ряду алкильных радикалов, наибольшей электроноотталкивающей способностью, обладают третичные радикалы, затем вторичные и первичные радикалы.



Увеличение +I эффекта наблюдается с увеличением углеродной цепи в ряду предельных углеводородов: $-\text{CH}_3 < -\text{C}_2\text{H}_5 < -\text{C}_3\text{H}_7 < -\text{C}_4\text{H}_9$.

Все ненасыщенные и ароматические заместители оказывают –I эффект. Его относительная сила изменяется в следующем порядке:



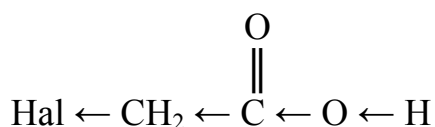
Это связано с различной ЭО атомов углерода:



уменьшение электроотрицательности →

Относительную силу индуктивного влияния заместителей можно оценить, сравнивая некоторые свойства соединений лишь в ряду одного класса.

Хорошо иллюстрируют действие –I эффекта галоген-замещенные карбоновые кислоты:



Чем более ЭО элементом является заместитель, тем сильнее должна стать кислота, что и наблюдается.

КИСЛОТА	$K \cdot 10^{-5}$
$\text{CH}_3 \leftarrow \text{COOH}$	1,75
$\text{FCH}_2 \leftarrow \text{COOH}$	260
$\text{ClCH}_2 \leftarrow \text{COOH}$	155
$\text{BrCH}_2 \leftarrow \text{COOH}$	138
$\text{ICH}_2 \leftarrow \text{COOH}$	75

Накопление электроотрицательных заместителей приводит к возрастанию –I эффекта:

$\text{FCH}_2 \leftarrow \text{COOH}$	260
$\text{F}_2\text{CH} \leftarrow \text{COOH}$	5700
$\text{F}_3\text{C} \leftarrow \text{COOH}$	58800

Удаление заместителя, вызывающего –I эффект, от карбоксильной группы приводит к его снижению:

$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$	1,5
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} - \text{COOH}$	139
$\text{CH}_3 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$	8,9
$\underset{\text{Cl}}{\text{CH}_2} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$	3

3.4. Мезомерный эффект

Мезомерный эффект связан с сопряженной системой.

Влияние заместителя, передаваемое по сопряженной системе π -связей с перераспределением электронной плотности называется мезомерным эффектом (обозначают M).

Мезомерный эффект имеет место под влиянием заместителя, являющегося участником этой сопряженной системы. Для того, чтобы заместитель сам входил в сопряженную систему, он должен иметь либо двойную связь (π, π -сопряжение) либо гетероатом с неподеленной парой (p, π -сопряжение).

Мезомерный эффект передается по сопряженной цепи без затухания.

Для проявления мезомерного эффекта необходимо наличие в молекуле электронодонорных (ЭД) или электроноакцепторных (ЭА) заместителей, способных участвовать в сопряжении.

Различают +М эффект — им обладают электронодонорные атомы или атомные группы, которые могут вступать в сопряжение с частичной или полной отдачей неподеленной пары электронов или целого отрицательного заряда в общую сопряженную систему.

+M: $-\text{OH}$; $-\text{Hal}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{SH}$; $-\text{OR}$; $-\text{SR}$

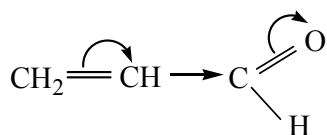
Отрицательным (-М эффектом) обладают электроноакцепторные атомы или атомные группы, способные оттягивать электронную плотность на себя, включаясь таким образом в единую сопряженную систему.

-M: $-\text{NO}_2$; $-\text{COOH}$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{CONH}_2$; $>\text{C}=\text{O}$ (обязательно наличие кратной связи).

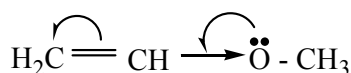
Мезомерный эффект характерен как для соединений с открытой цепью сопряжения, так и для ароматических систем.

Мезомерный эффект графически изображается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие p - или π -электроны смещаются, а конец — связь или атом, к которым они смещаются.

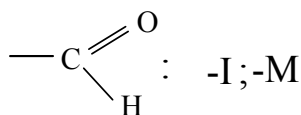
Индуктивный и мезомерный эффекты не всегда совпадают по направлению:



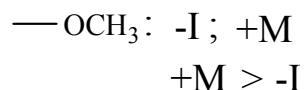
Пропеналь



Винилметилвый эфир

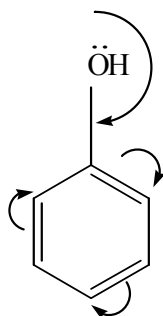


π, π -сопряжение

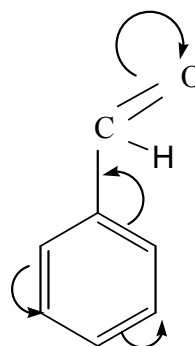


p, π -сопряжение

Во втором случае два эффекта гасят друг друга в стационарном состоянии, но в реагирующей молекуле мезомерный эффект всегда больше индуктивного: $M \gg I$.

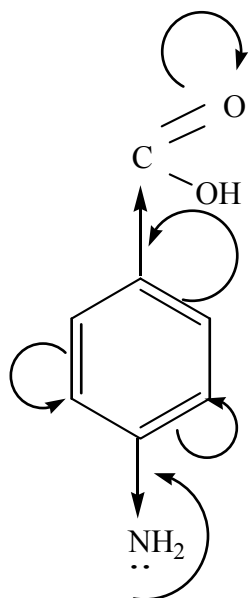


Фенол
 $-\text{OH}$: $-I$; $+M$
 $+M \gg -I$
 π, π -сопряжение



Бензойная кислота
 $-\text{COOH}$: $-I$; $-M$
 π, π -сопряжение

Влияние электронных эффектов в случае, если в ароматической системе два заместителя.



п-аминобензойная кислота (ПАБК)

-COOH: -I; -M

-NH₂: -I; +M +M >>-I

ЛЕКЦИЯ 4

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ. ОСНОВЫ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. ГОМОЛИТИЧЕСКИЕ И ГЕТЕРОЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

План

- 4.1. Классификация органических реакций.
- 4.2. Классификация реагентов.
- 4.3. Реакции радикального замещения (S_R).
- 4.4 Реакции электрофильного присоединения (A_E).

4.1. Классификация органических реакций

Разнообразные органические реакции классифицируют по трем основным признакам: по направлению (или в соответствии с конечным результатом), по способу разрыва и образования связей, по молекулярности (рис. 5).

Реакции замещения "S"

Мномолекулярные

Реакции присоединения "А"

Бимолекулярные

Реакции элиминирования "Е"

Молекулярные перегруппировки

Тримолекулярные

по нап-
равлению

по молекулярности

Органические реакции

по способу разрыва и образования связей

Гетеролитические
(ионные)

Молекулярные

Гомолитические
(радикальные)

Электрофиль-

Нуклеофиль-

Рисунок 5 — Органические реакции по способу разрыва и образования связей

В зависимости от способа разрыва и образования химических связей в реагирующих молекулах реакции делят на гетеролитические, гомолитические и молекулярные. Классификация органических реакций по этому принципу зависит от того, как происходит разрыв и образование химических связей.

СХЕМА РАЗРЫВА ХИМИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ

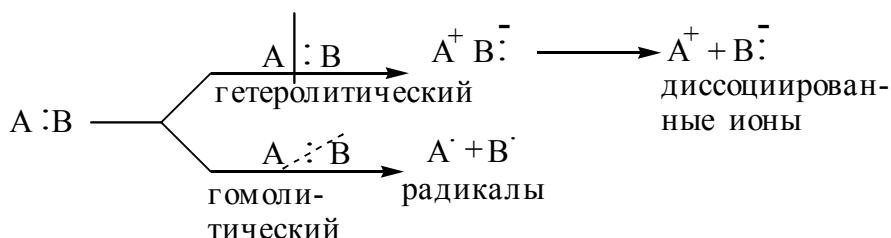
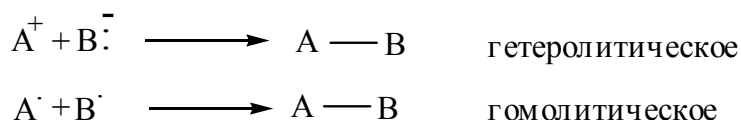


СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ



Гетеролитические реакции называют ионными, поскольку они сопровождаются образованием органических ионов.

Гомолитические реакции протекают преимущественно в газовой фазе, а ионным реакциям способствуют органические растворители.

Гетеролитические реакции в зависимости от электронной природы атакующей частицы делят на нуклеофильные (символ N) и электрофильные (символ E). При этом условно принято считать одну из взаимодействующих частиц *реагентом*, а другую *субстратом*, на которую действует реагент.

Субстрат — молекула, которая поставляет атом углерода для образования новой связи.

Тип реакции (нуклеофильный или электрофильный) определяется характером реагента.

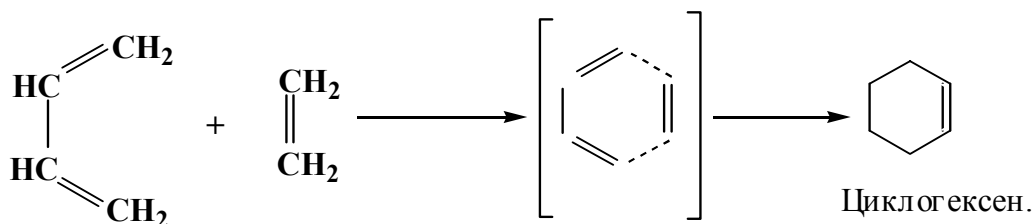
Реагент с неподеленной электронной парой, взаимодействующий с субстратом, имеющим недостаток электронов, называют «нуклеофильным» (любящим, ищущим ядро), а реакции нуклеофильными.

Реагент с электронным дефицитом, взаимодействующий с субстратом, обладающим избытком электронов, называют «электрофильным», а реакцию электрофильной.

Нуклеофильные и электрофильные реакции всегда связаны между собой.

Кроме гетеро- и гомолитических реакций существуют реакции, которые сопровождаются одновременным (согласованным) разрывом и образованием связей. Такие реакции называют молекулярными (синхронными, согласованными).

Типичным примером таких реакций является диеновый синтез.



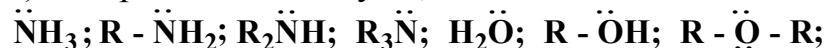
В зависимости от молекулярности различают моно-, би- и тримолекулярные реакции. Молекулярность больше трех не наблюдается.

4.2. Классификация реагентов

К нуклеофильным реагентам относят молекулы, содержащие одну или более неподеленных пар электронов; ионы, несущие отрицательный заряд (анионы); молекулы, имеющие центры с повышенной плотностью.

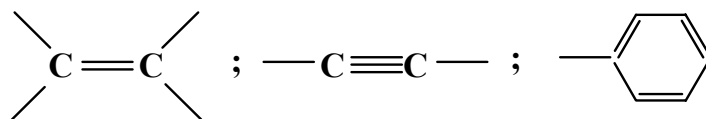
Нуклеофильные реагенты:

а) нейтральные молекулы, имеющие неподеленные пары электронов:



б) анионы: OH^- ; CN^- ; NH_2^- ; RCOO^- ; RS^- ; Cl^- ; Br^- ; I^- ; HSO_3^- ;

в) соединения, содержащие центры с повышенной электронной плотностью:

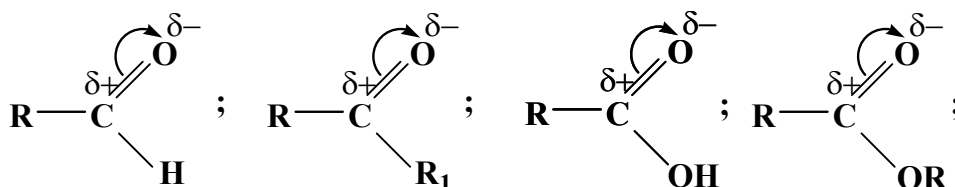


Электрофильные реагенты:

а) нейтральные молекулы, имеющие вакантную орбиталь: SO_3 , кислоты Льюиса (AlCl_3 , SnCl_4 , FeBr_3 , BF_3);

б) катионы: протон (H^+), ионы металлов (Me^{n+}); SO_3H^+ , NO_2^+ , NO^+ ;

в) молекулы, имеющие центры с пониженной электронной плотностью: галогенпроизводные углеводов — $\text{R}^{\delta+} - \text{Hal}^{\delta-}$, галогены (Cl_2 , Br_2 , I_2), соединения с карбонильной группой:



В органической химии реакции, как правило, протекают в несколько стадий, т. е. с образованием промежуточных, короткоживущих частиц (*интермедиаты*): карбокатионы, карбанионы, радикалы.

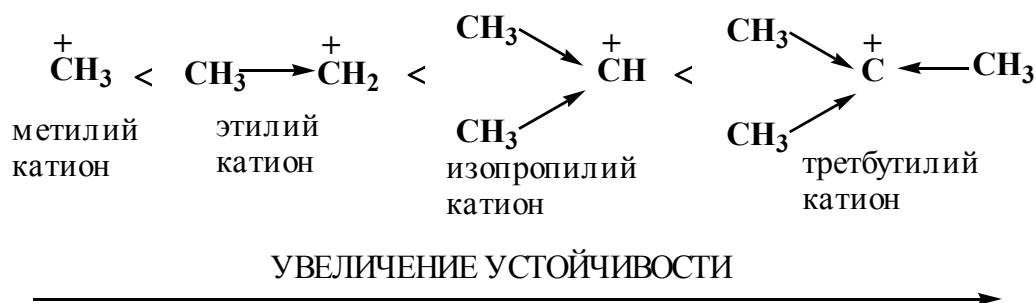
Карбокатионы — положительно заряженные частицы, атом углерода, несущий положительный заряд находится в sp^2 -гибридизации.

Атом углерода с приобретением положительного заряда изменяет свое валентное состояние от sp^3 до sp^2 , что энергетически более выгодно.

Обычно карбокатионы называют:

CH_3^+ — метилкатион, метильный катион, карбониевый ион.

Важной характеристикой карбокатионов является их устойчивость, которая определяется степенью делокализации положительного заряда.

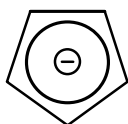


Устойчивость карбокатионов падает в ряду:

третичный атом С > вторичный атом С > первичный атом С

Карбанионы — отрицательно заряженные частицы, заряд которых обусловлен наличием в их структуре атома С с неподеленной электронной парой. При этом атом углерода, несущий отрицательный заряд, может быть как в sp^2 , так и в sp^3 -гибридизации.

Устойчивость карбанионов зависит от степени делокализации отрицательного заряда на атоме углерода. Чем она выше, тем выше их устойчивость и тем ниже их реакционная способность. Наиболее устойчивы циклические карбанионы, в структуре которых имеется общая π -электронная плотность, включающая в себя $4n+2$ π -электрона.



циклопентадиенил анион

Свободные радикалы — любая электронейтральная активная частица, содержащая одноэлектронную орбиталь, т. е. неспаренный электрон.

Согласно данному определению к свободным радикалам могут быть отнесены частицы, содержащие неспаренный электрон не только на атоме углерода (C^\bullet), но и на других атомах: R_2N^\bullet ; R^\bullet . Но в данной теме будут рассматриваться только радикалы C^\bullet .

Время жизни свободных радикалов измеряется в микросекундах.

Устойчивость радикала также зависит от делокализации неспаренного электрона.

4.3. Реакции радикального замещения (S_R)

Реакции S_R наиболее характерны для соединений алифатического и ациклического рядов. Как правило, они протекают по цепному механизму, основными стадиями которого являются инициирование, развитие (рост цепи) и обрыв цепи.

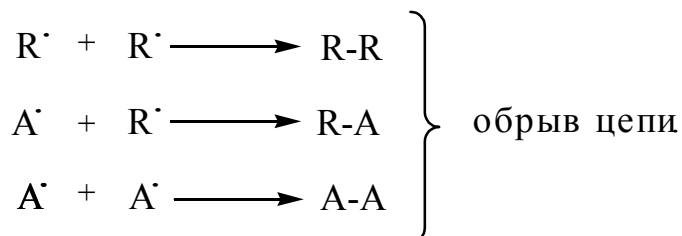
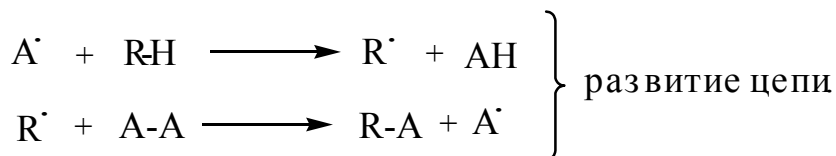
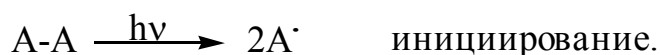
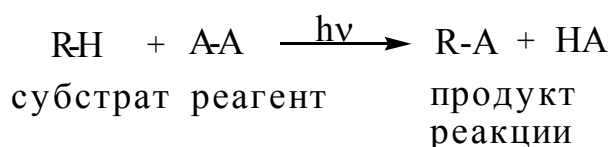
На стадии инициирования образуются свободные радикалы, дающие начало цепному процессу.

Свободные радикалы могут возникать за счет термического или фотохимического инициирования, а также в результате ОВ реакций.

Стадия развития цепи протекает при низкой энергии активации.

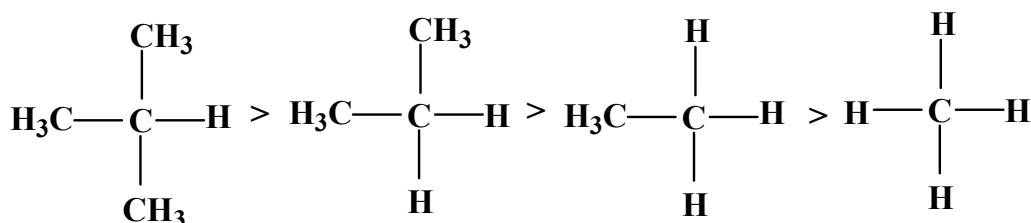
Обрыв цепи возникает в случае рекомбинации свободных радикалов.

МЕХАНИЗМ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В ОБЩЕМ ВИДЕ



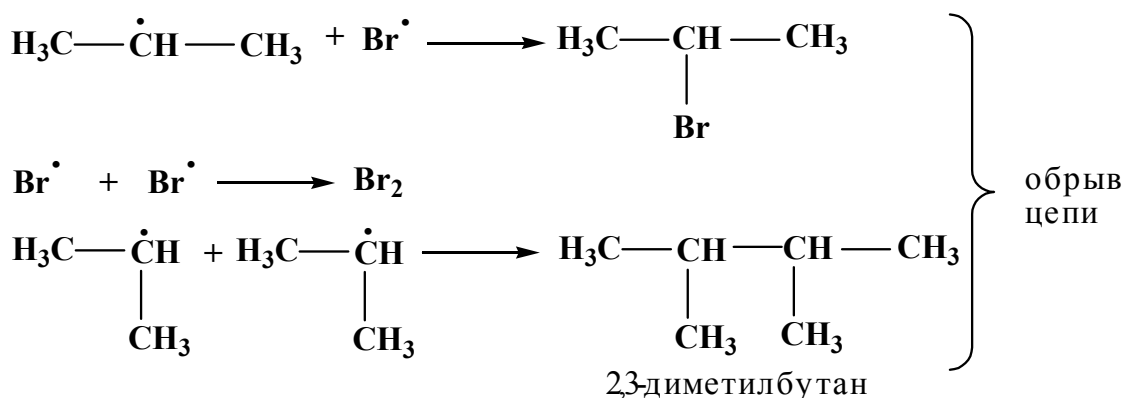
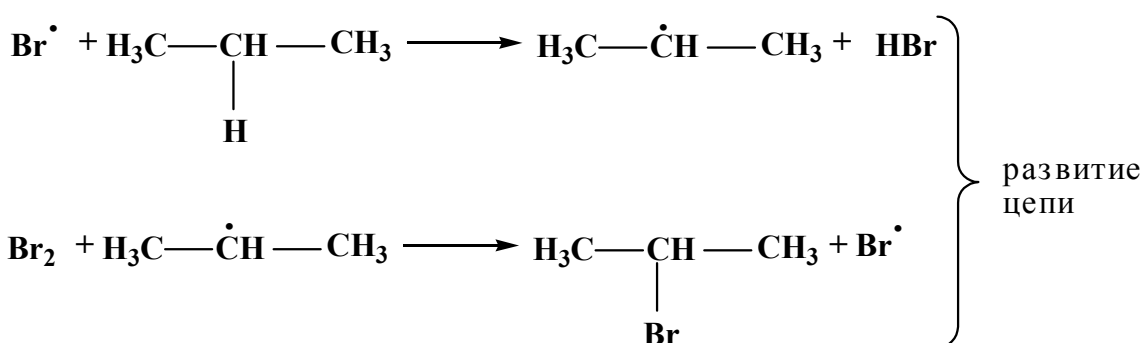
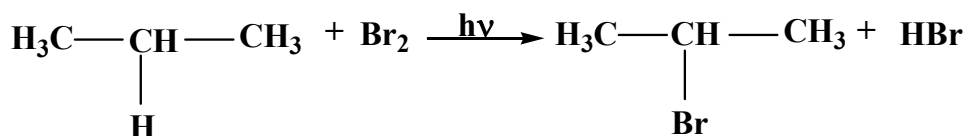
В реакциях S_R атака радикала направлена на электронную пару C-H , в которой углерод имеет наибольшую электроотрицательность.

Легкость отрыва атома H от углерод-атома падает в ряду углеводородов.



Интересны реакции бромирования, так как радикалы брома (Br^\cdot) обладают высокой избирательностью: если в молекуле имеются вторичный, а тем более третичный атом углерода, то бромирование преимущественно

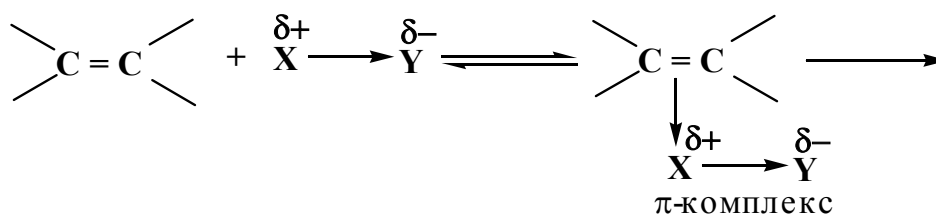
идет у третичного (вторичного) атома углерода. Такие реакции называются региоселективными (избирательными по месту действия) реакциями.

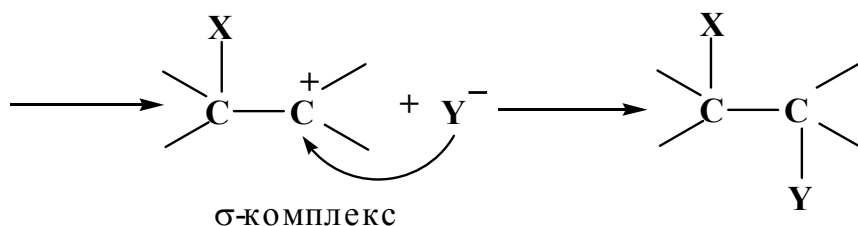


4.4. Реакции электрофильного присоединения

Электрофильное присоединение (A_E) характерно для ненасыщенных систем, содержащих двойные или тройные связи. Нуклеофильный характер таких соединений обусловлен наличием π -связи, которая представляет собой область с повышенной электронной плотностью, обладает поляризуемостью и легко разрывается под действием электрофильных реагентов.

Механизм реакций A_E включает две стадии:

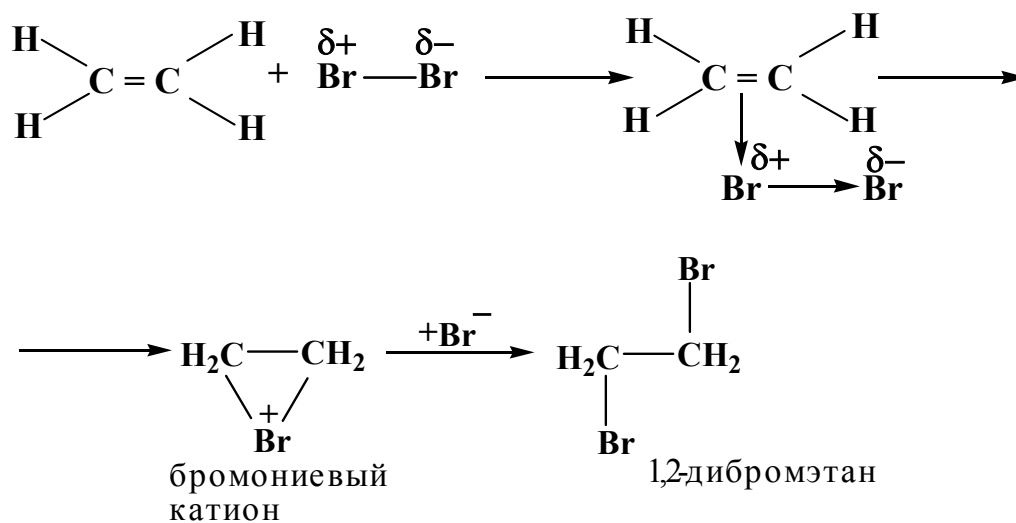




По такому механизму происходят следующие реакции:

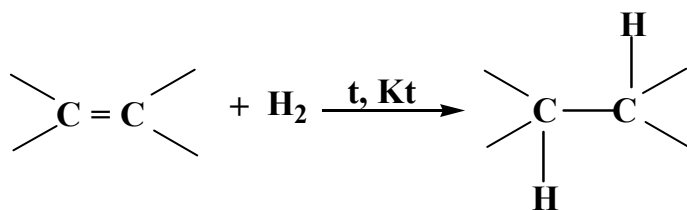
1. Галогенирование.

Галогенирование (бромирование) этилена несколько отличается и механизм этой реакции можно представить следующим образом:

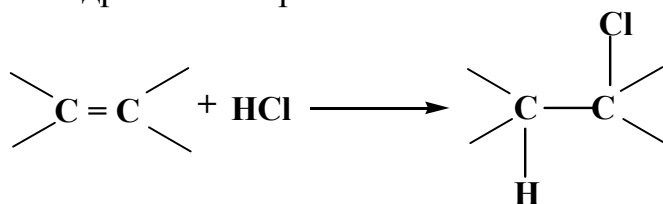


Бромирование непредельных углеводородов (алкенов, алкинов, алкадиенов) является качественной реакцией (*обесцвечивание бромной воды*).

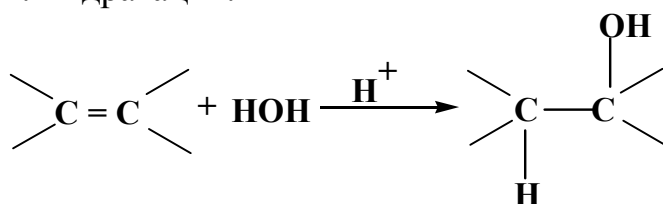
2. Гидрирование:



3. Гидрогалогенирование:



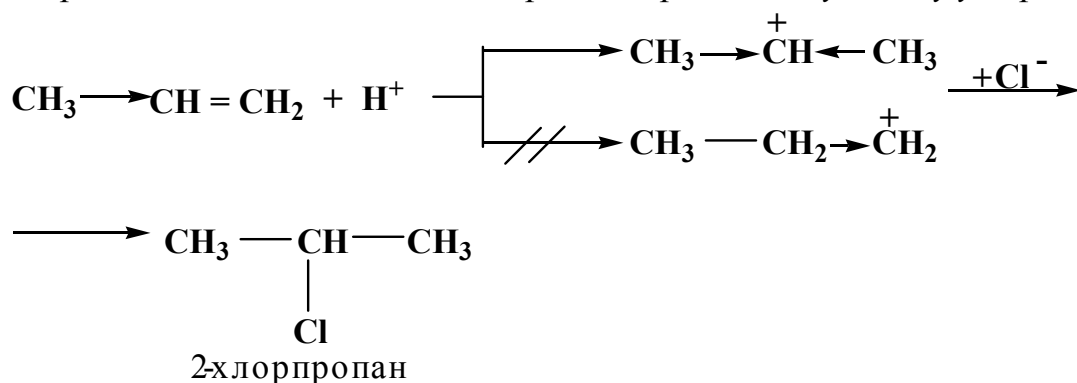
4. Гидратация:



Нуклеофильная атака карбокатиона (σ -комплекс) происходит со стороны, противоположной к имеющемуся заместителю, что связано со стерическими препятствиями.

При присоединении соединений типа HX (галогеноводороды, серная кислота, H_2O) соблюдается правило Марковникова.

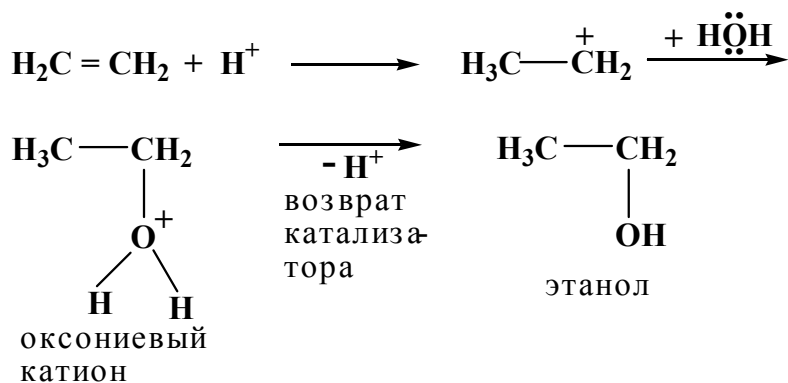
При взаимодействии реагентов HX с несимметричными алкенами, водород присоединяется к наиболее гидрогенизируемому атому углерода.



Это можно объяснить более высокой устойчивостью вторичного (изопропилий) катиона, по сравнению с первичным (пропилий).

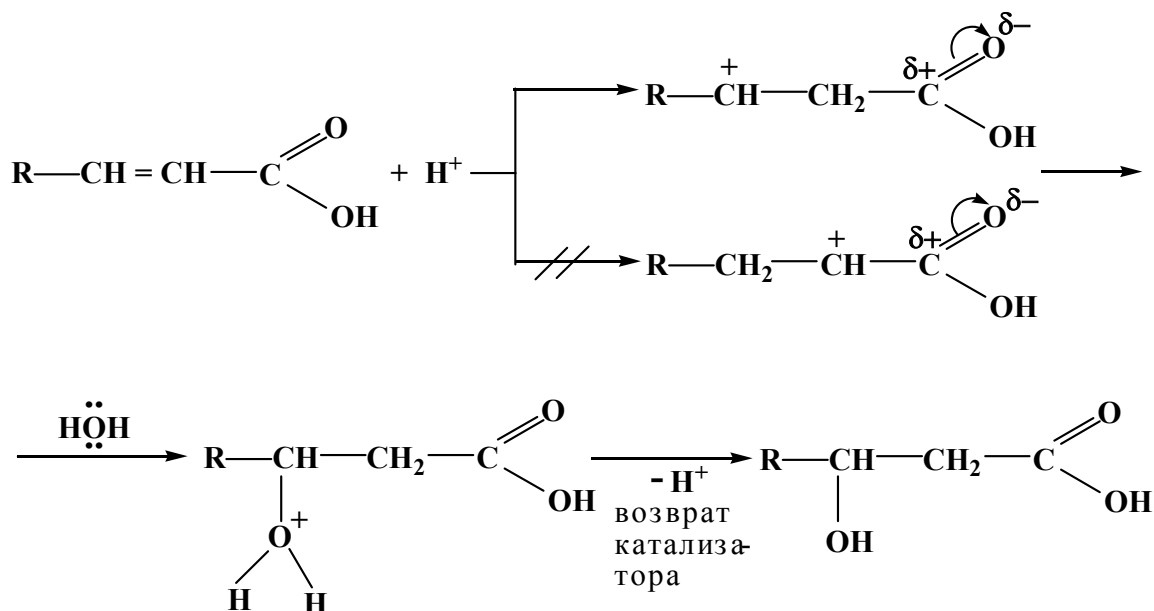
Механизм реакции гидратации

В реакции гидратации обязательно применяют катализатор (как правило, минеральные кислоты, чаще H_2SO_4), который предоставляет протон.



Классическое правило Марковникова идеально применимо только к самим алкенам, в случае их производных необходимо учитывать и механизм реакции и устойчивость образующихся интермедиатов.

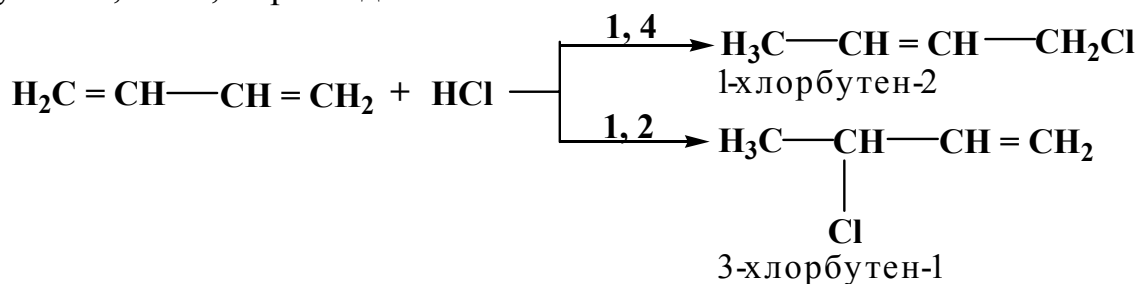
Рассмотрим гидратацию ненасыщенных карбоновых кислот. Так, например, при гидратации ненасыщенных кислот в кислой среде образуются β-гидроксикарбоновые кислоты. Такого типа гидратация *in vivo* является частью процесса β-окисления ненасыщенных жирных кислот в организме.



Реакции A_E в ряду алкадиенов

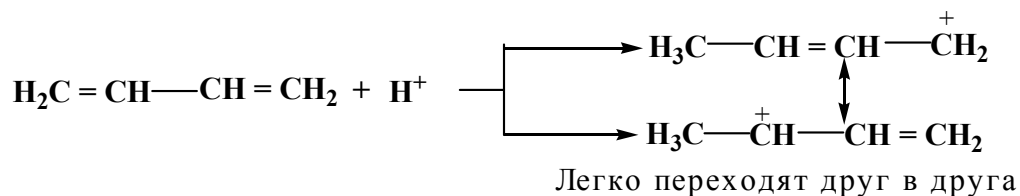
Рассмотрим наиболее термодинамически устойчивые, а потому наиболее часто встречаемые в природе **сопряженные системы**.

Реакции A_E с такими диенами протекают с образованием двух продуктов 1,4- и 1,2-присоединения.

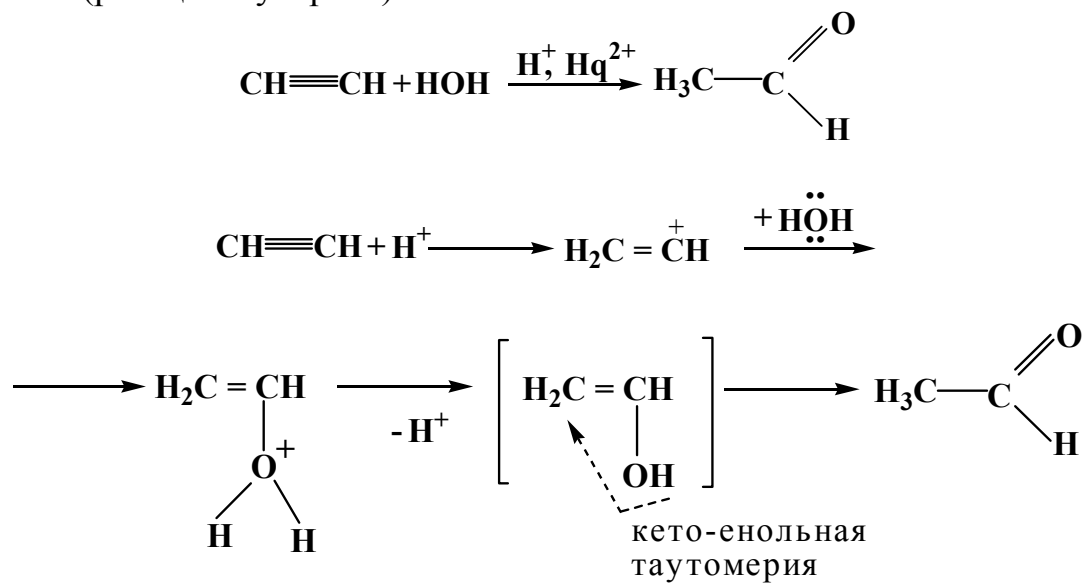


Соотношение между продуктами 1,4- и 1,2-присоединения зависит от условий проведения реакции, но, как правило, продукта 1,4-присоединения в смеси больше, чем продукта 1,2-присоединения.

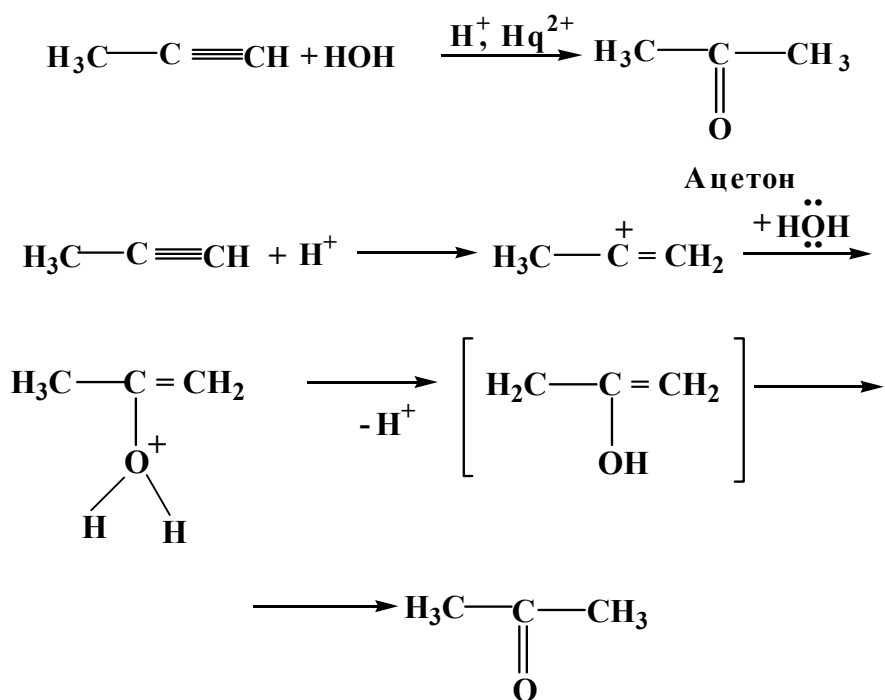
Такая особенность в реакциях A_E с диенами связана с образованием двух интермедиатов (карбокатионов), имеющих мезомерное строение.



Аналогично, как и для алкенов, протекают реакции гидратации для алкинов (реакция Кучерова).



Альдегид в реакции Кучерова образуется только с ацетиленом, в случае производных ацетилена в реакции гидратации образуются соответствующие кетоны.



ЛЕКЦИЯ 5

РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

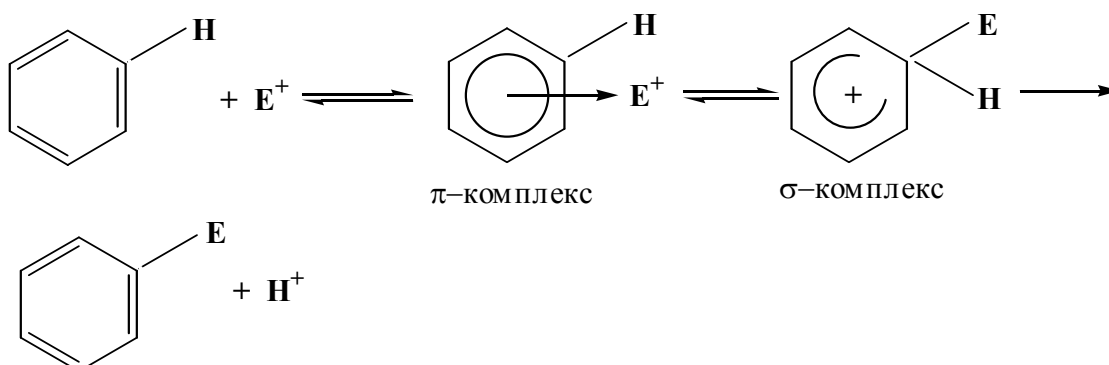
План

- 5.1. Реакции S_E для бензоидных ароматических соединений.
- 5.2. Ориентирующее влияние заместителей.
- 5.3. Реакции S_E в гетероциклических соединениях.

5.1. Реакции S_E для бензоидных ароматических соединений

Электрофильное замещение при атоме углерода в sp^2 -гибридизации наиболее характерно для ароматических соединений, так как соединения с двойными связями неароматического характера гораздо легче вступают в реакции электрофильного присоединения, чем замещения.

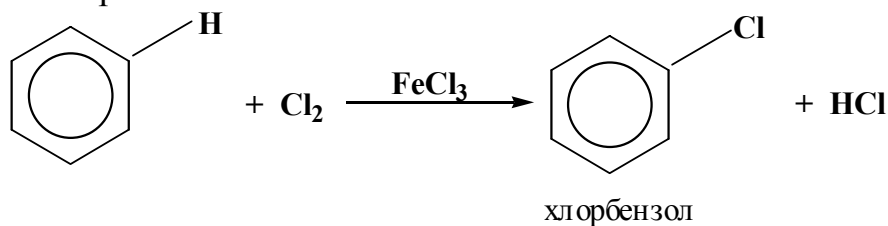
Большинство реакций электрофильного замещения (S_E) протекают по общему механизму.



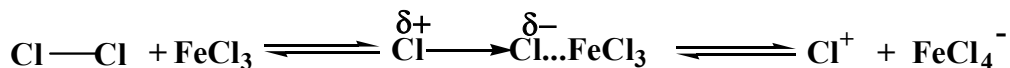
Электрофильное замещение в ароматическом ряду начинается с атаки π -электронной системы ароматического кольца электрофильной частицей (для этого нужны сильные электрофилы, которые, как правило, генерируются с помощью катализатора). При этом вначале образуется так называемый π -комплекс, в котором электрофил еще не связан ни с каким атомом углерода, а удерживается всей π -электронной системой. Затем π -комплекс превращается в σ -комплекс (ион карбония), при этом электрофил уже связан с определенным атомом углерода ароматического кольца, образуя связь за счет двух электронов π -электронной системы, но при этом нарушается ароматичность (так как один атом углерода становится sp^3 -гибридным). Существование σ -комплекса доказано экспериментально. В дальнейшем происходит стабилизация σ -комплекса путем высвобождения протона.

Примеры реакций S_E для бензола:

1) галогенирование

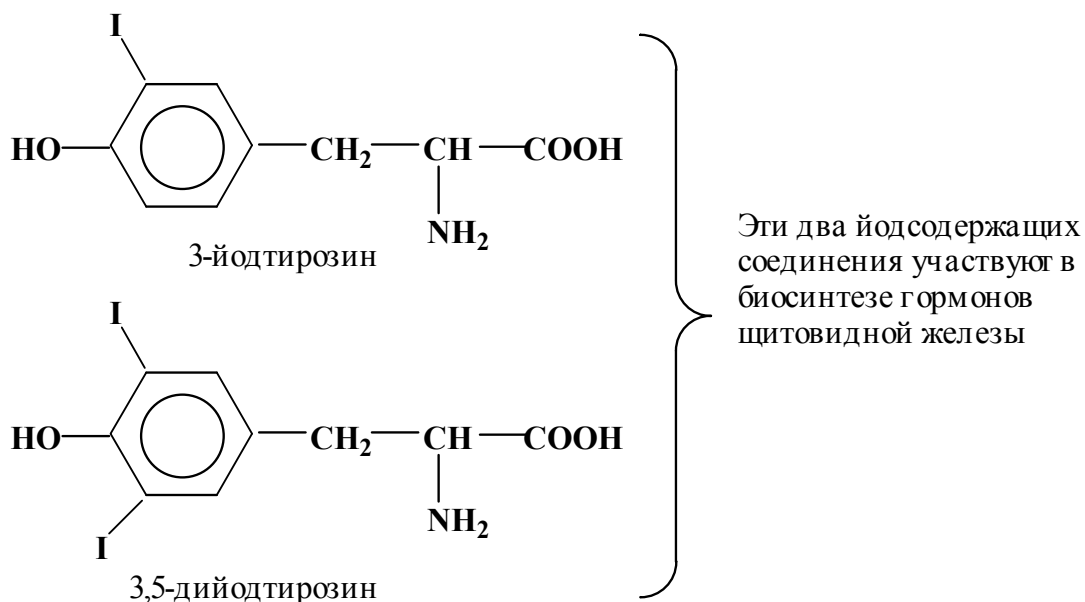


В качестве электрофила выступает либо комплекс галогена с кислотой Льюиса (FeCl_3), либо катион, образующийся в результате диссоциации этого комплекса.



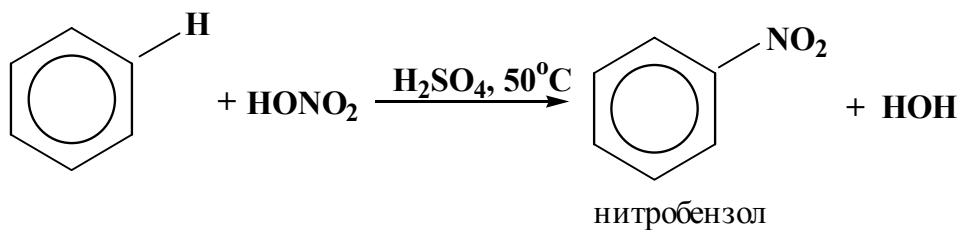
В организме по механизму S_E протекает очень важная реакция иодирования.

Гормоны щитовидной железы имеют в своем составе иодпроизводное одной из α -аминокислот – тирозина.

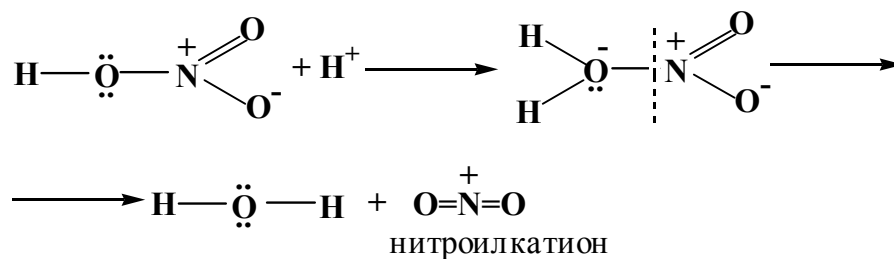


С помощью меченого йода экспериментально было доказано, что вначале образуется 3-йодтирозин, затем 3,5-дийодтирозин, а конечным продуктом иодирования является тироксин — гормон щитовидной железы.

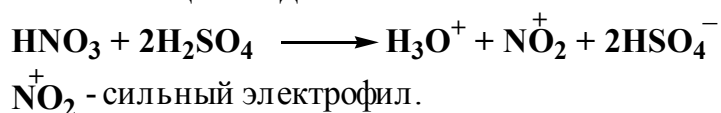
2) нитрование



Азотная кислота по отношению к серной (более сильной) ведет себя как основание:

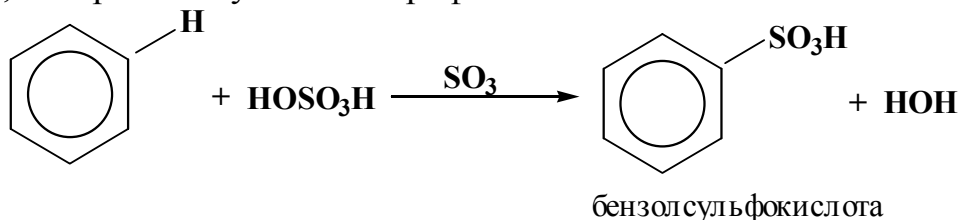


Либо в общем виде:

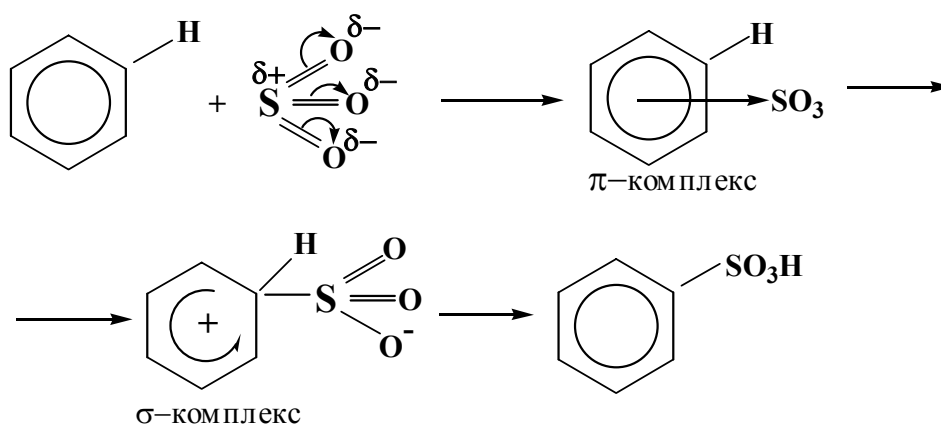


3) сульфирование.

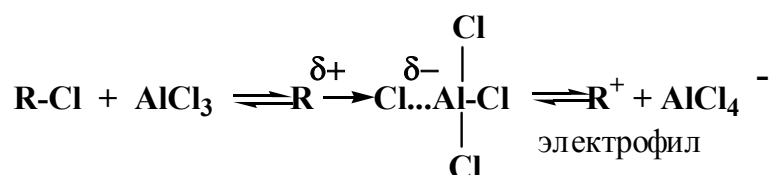
Сульфирующим агентом является дымящая H_2SO_4 с растворенным в ней SO_3 , который и служит электрофилом.

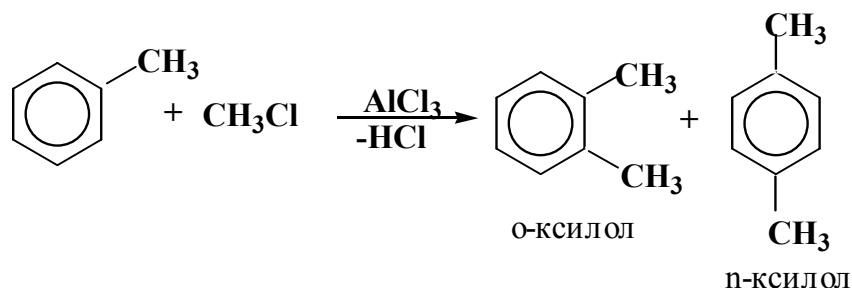
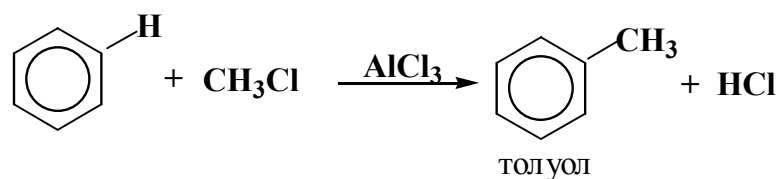


Механизм реакции сульфирования

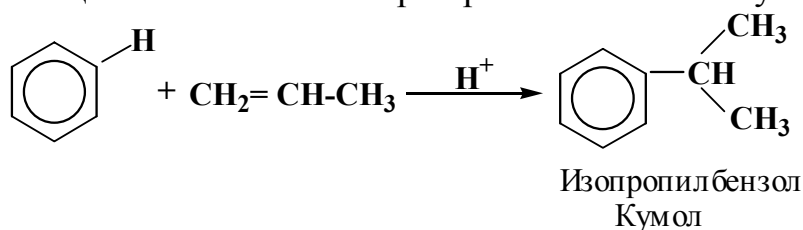


4) алкилирование (реакция Фриделя-Крафтса)





При алкилировании пропенем в кислой среде образуется изопропилбензол (кумол). Реакция имеет значение при промышленном получении фенола.



5) ацилирование



5.2. Ориентирующее влияние заместителей

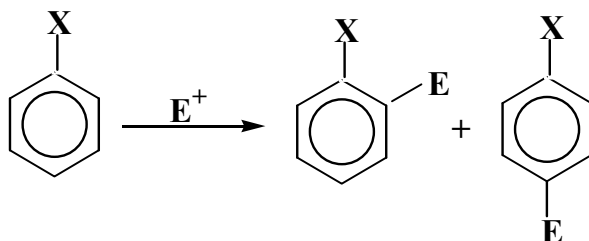
В реакция S_E с участием монозамещенных производных бензола возможно образование различных продуктов в зависимости от природы заместителя.

При взаимодействии бензола с электрофилом равновероятна атака любого из шести равноценных атомов углерода. А в случае монозамещенного бензола возможно образование различных продуктов в зависимости от природы заместителя.

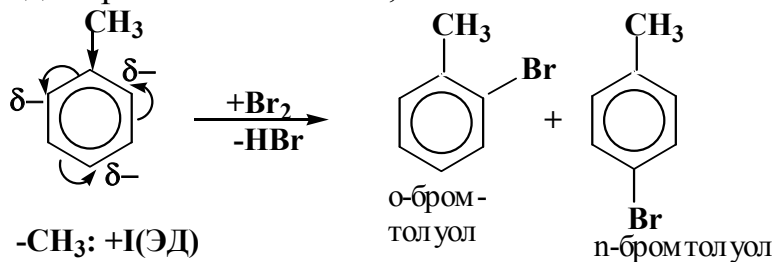
Заместители делят на две группы.

1. Заместители I-рода, электронодонорные заместители — к ним относят алкильные группы, проявляющие +I эффект и группы, проявляющие +M эффект: $-\text{OH}$; $-\text{OR}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NR}_2$, обладающие электронодонорным действием.

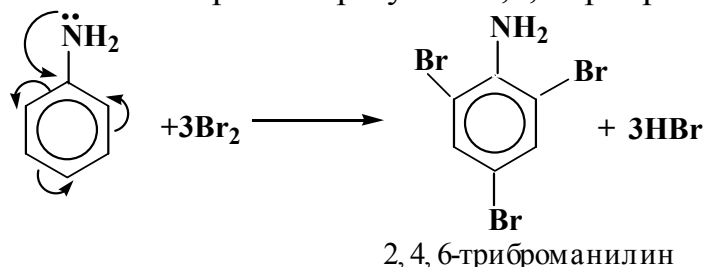
Заместители I рода облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом и направляют новые заместители в орто- и пара-положения.



X-электронодонорный заместитель; +I и +M



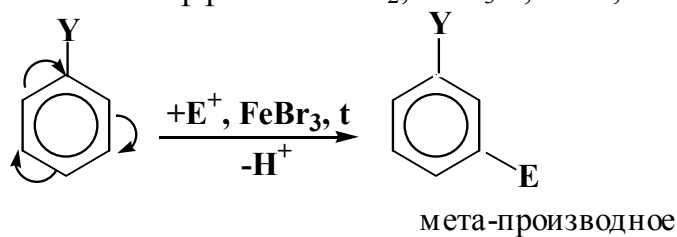
При большом избытке брома образуется 2,4,6-трибромпроизводное.



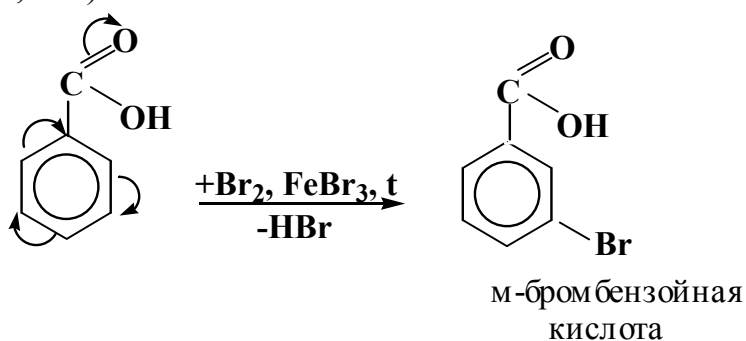
-NH₂: -I << +M(ЭВ)

Реакция бромирования является качественной на фенол и анилин, широко используется в фармацевтическом анализе.

2. Заместители II рода, электроноакцепторные заместители, затрудняют реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом, причем, входящая группа вступает в мета-положение. Заместители II рода проявляют -I и -M эффекты: -NO₂; -SO₃H; -CN; -CHO; -COOH.



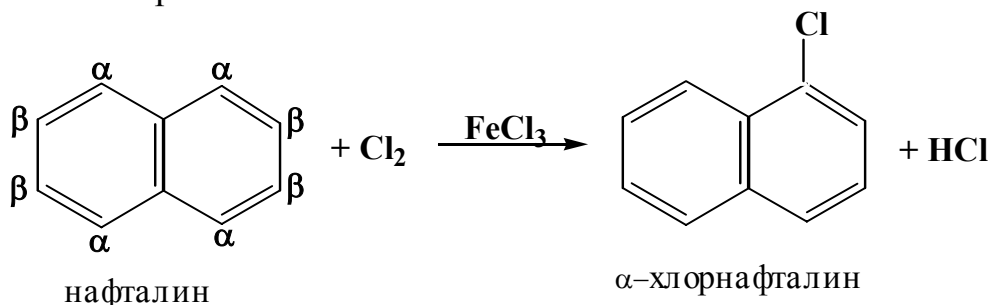
Y-ЭА (-I; -M)



Электрофильное замещение в конденсированных аренах

Реакции электрофильного замещения в конденсированных аренах протекают в более мягких условиях, чем у бензола.

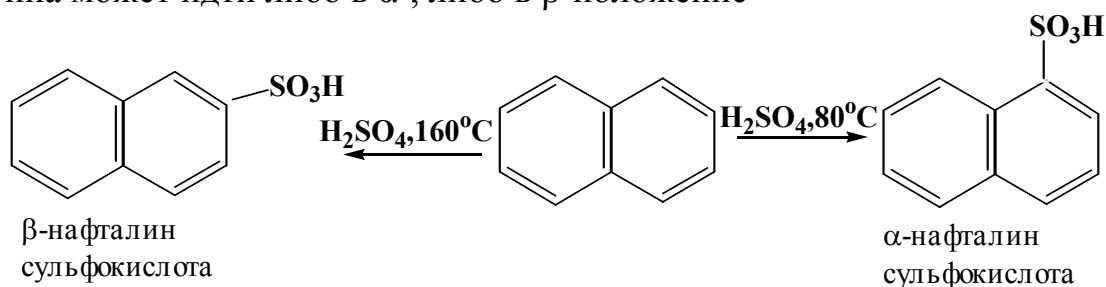
1. Галогенирование



Галогенирование преимущественно протекает в α -положение.

2. Сульфирование.

При сульфировании нафталина в зависимости от условий, сульфогруппа может идти либо в α -, либо в β -положение

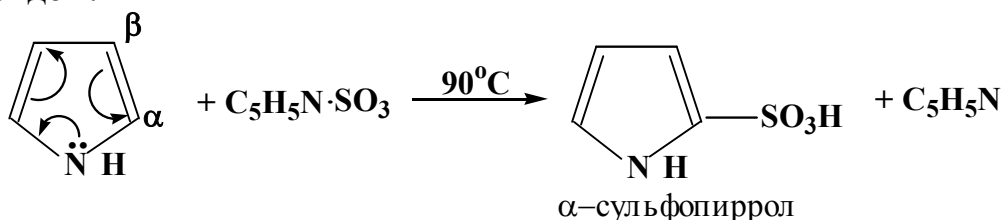


5.3. Реакции S_E в гетероциклических соединениях

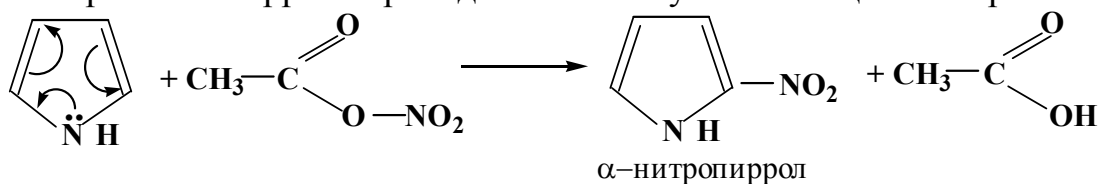
Гетероатомы в ароматических системах могут оказывать активирующее (пиррол) и дезактивирующее влияние (пиридин).

Пиррол по сравнению с бензолом является π -избыточной (суперароматической системой), следствием этого является более высокая реакционная способность пиррола по сравнению с бензолом в S_E -реакциях, и они протекают преимущественно в α -положении. Пиррол ацидофобен.

Пиррол сульфируется в достаточно мягких условиях пиридинсульфотриоксидом.

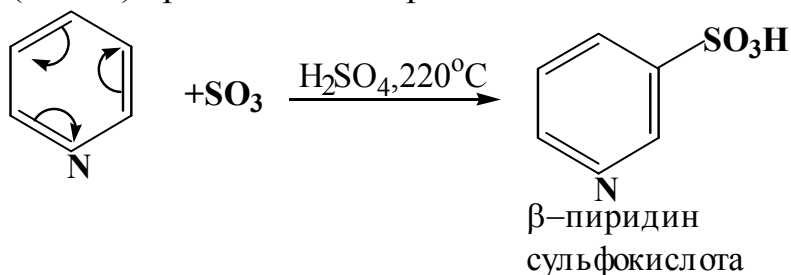


Нитрование пиррола проводят в мягких условиях ацетилнитратом.

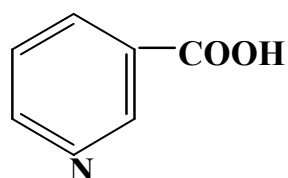


Пиридин является π -недостаточной ароматической системой. Общая электронная плотность в ароматическом кольце понижена по сравнению с бензолом и смещена к азоту, поэтому реакции S_E затруднены и протекают преимущественно в β -положение.

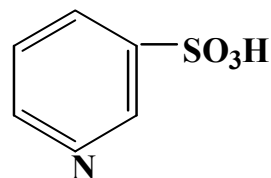
Пиридин сульфируется в жестких условиях олеумом в присутствии катализатора (H_2SO_4) при сильном нагревании.



β -пиридинсульфокислота является аналогом никотиновой кислоты, лежащей в основе строения витамина PP, но оказывает на организм противоположное действие.

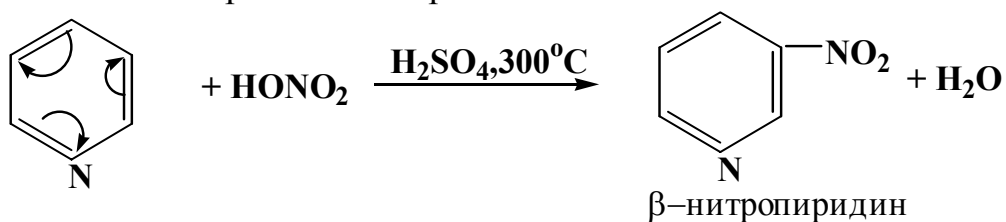


Никотиновая
кислота
Пиридин-3-кар-
боновая кислота



Антивитамин
Пиридин-3-сульфо-
кислота

Аналогично протекает нитрование.



ЛЕКЦИЯ 6

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ИОНИЗАЦИЯ. РОЛЬ ИОНИЗАЦИИ В ПРОЯВЛЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

План

- 6.1. Кислотность органических соединений.
- 6.2. Основность органических соединений.
- 6.3. Амфотерность органических соединений.

6.1. Кислотность органических соединений

Современные представления о природе кислот и оснований берут свое начало из определений, предложенных датским физико-химиком Бренстедом в 1923 г.

Кислота — соединение, способное отдавать протоны, т. е. кислота — донор протонов.

Основание — соединение, способное принимать этот протон, т. е. акцептор протонов.

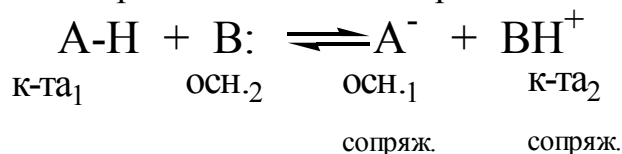
Из множества функциональных групп, входящих в состав органических соединений, наиболее важны в биологическом плане группы $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, которые обуславливают кислотно-основные свойства органических соединений.

Многие соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности (белки, липиды, нуклеиновые кислоты, углеводы) являются полифункциональными соединениями, т. е. проявляют слабые кислотные и основные свойства.

Теория Бренстеда-Лоури носит название протонной или протолитической.

Донорами и акцепторами протонов могут быть как нейтральные молекулы, так и заряженные ионы.

Кисотно-основной процесс может быть представлен следующей схемой:



Таким образом, кислота-1 и сопряженное ей основание-1, а также основание-2 с сопряженной кислотой-2 образуют две кислотно-основные пары. В кислотно-основном равновесии существует важная закономерность: чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное ей основание и наоборот.

Кислотность и основность — понятия относительные, эти свойства взаимосвязаны между собой и проявляются одновременно, т. е. соединение способно проявлять кислотные свойства только в присутствии основания и наоборот.

Кислотность и основность соединений по отношению к воде определяют в величинах рН и рК:

$$\text{pH} = -\lg \text{H}^+.$$

Количественно дать оценку кислот через pK_a для многих биологических веществ невозможно, поэтому сравнительный анализ силы кислот проводят путем сопоставления стабильности (устойчивости) анионов, образующихся из кислоты: *чем стабильнее анион, образующийся из кислоты, тем сильнее кислота.*

Стабильность аниона определяется рядом факторов.

1. Устойчивость аниона обусловлена делокализацией отрицательного заряда: чем выше степень делокализации отрицательного заряда в анионе, тем устойчивее образующийся анион, тем сильнее кислотные свойства. Эффект сопряжения способствует стабилизации аниона и усилению кислотных свойств.

2. Устойчивость аниона определяется электроотрицательностью элемента в кислотном центре. Чем больше электроотрицательность, тем сильнее кислотные свойства (ЭО обычно сравнивают для элементов одного периода).

3. Устойчивость аниона связана с поляризуемостью атома в кислотном центре. Чем больше поляризуемость атома в кислотном центре, тем сильнее кислотные свойства.

Поляризуемость атома — мера смещения внешнего электронного облака под действием электрического поля (чем больше электронов на внешнем энергетическом уровне и чем дальше они расположены от ядра, тем больше поляризуемость).

4. Сольватационные эффекты оказывают влияние на устойчивость аниона. Чем больше эффект сольватации, тем сильнее кислотные свойства.

5. Электронная природа заместителя, связанного с кислотным центром влияет на устойчивость аниона.

Электроакцепторные (ЭА) заместители усиливают кислотные свойства.

Электродонорные (ЭД) заместители уменьшают кислотные свойства.

В зависимости от природы элемента, связанного с атомом Н, все кислоты делят на 4 основные группы:

ОН-кислоты: карбоновые кислоты, спирты, фенолы.

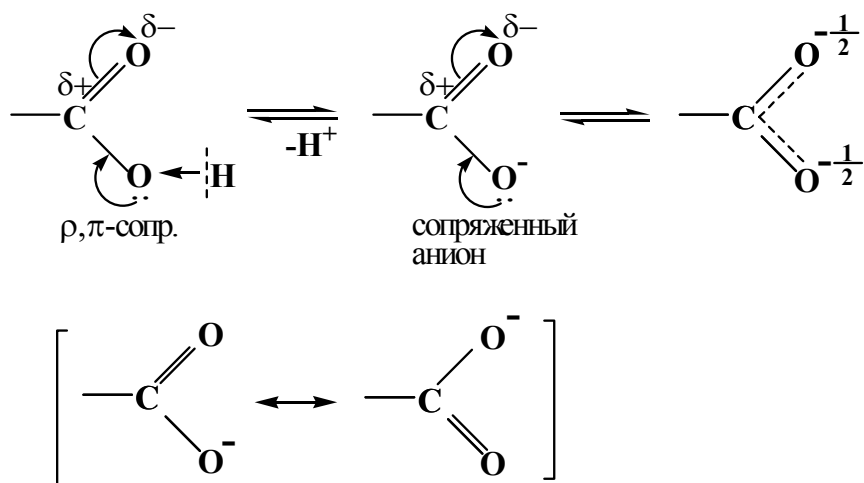
SH-кислоты: тиолы, тиоловые кислоты.

NH-кислоты: амины, амиды, имиды, гетероциклические азотсодержащие соединения.

СН-кислоты: углеводороды и их производные.

ОН-кислоты

Среди ОН-кислот карбоновые кислоты — самые сильные кислоты, что объясняется легкостью отщепления протона и стабильностью образовавшегося карбаниона.

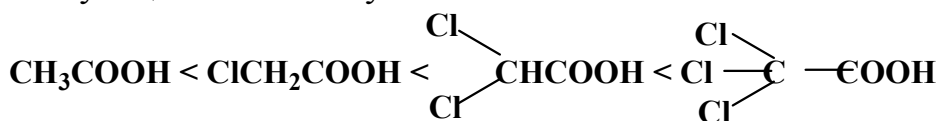


Введение электронодонорных заместителей приводит к уменьшению кислотности:

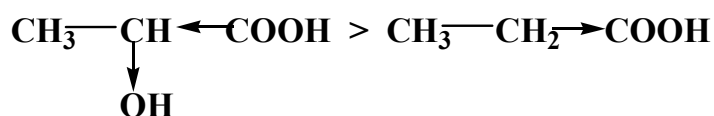


уменьшение кислотности

ЭА заместители (-I; -M) приводят к увеличению стабильности соответствующего аниона и увеличению силы кислот

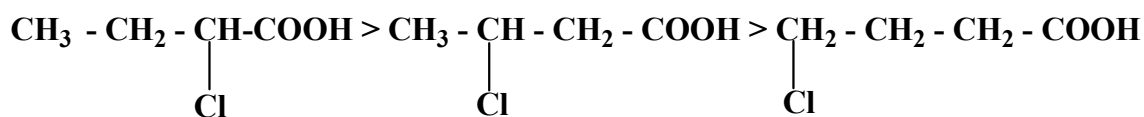


повышение кислотности



уменьшение кислотности

Удаление ЭА заместителя от кислотного центра приводит к уменьшению кислотности.

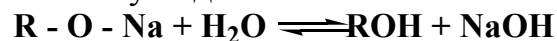


уменьшение кислотности

К ОН-кислотам также относят спирты. Если сравнить pK_a воды и спирта, то видно, что среди одноатомных спиртов только метанол обладает более выраженной кислотностью, чем вода, и начиная с этанола кислотные свойства ниже, чем у воды.

Соединение	pKa
H ₂ O	15,74
CH ₃ OH	15,56
C ₂ H ₅ OH	16,6
Cl ₃ CCCH ₂ OH	12,24

Поэтому вода легко вытесняет спирты из их алкоголятов.

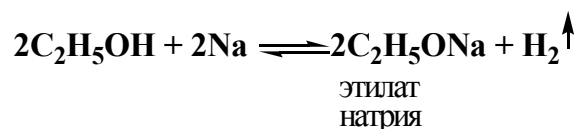


При этом равновесие практически полностью сдвинуто вправо.

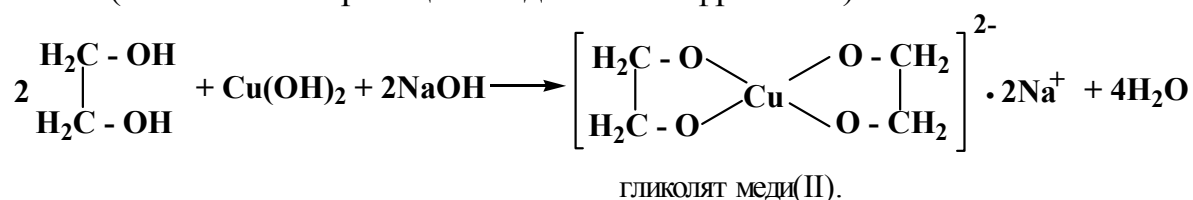
В алкоксид-ионах делокализация электронной плотности невозможна из-за +I эффекта, вследствие чего спирты являются очень слабыми кислотами.



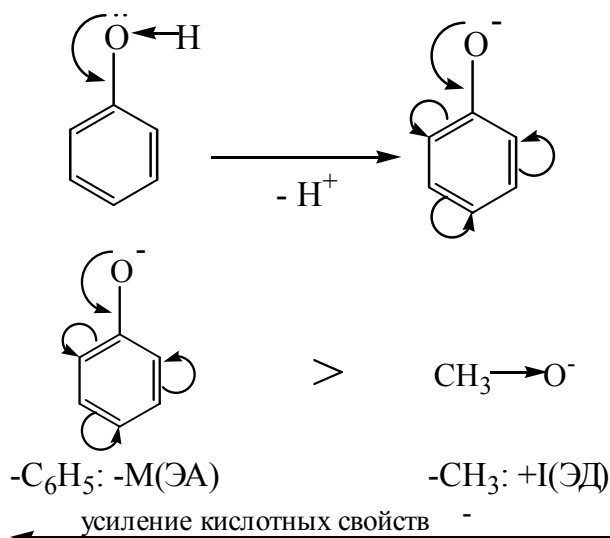
Слабые кислотные свойства спиртов подтверждаются реакцией с активными щелочными металлами



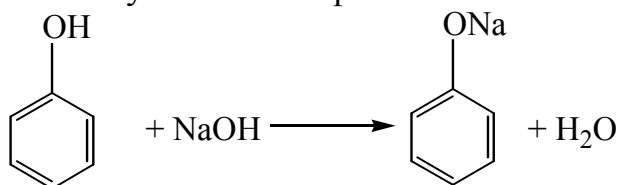
Многоатомные спирты по сравнению с одноатомными проявляют большую кислотность, что подтверждается их способностью взаимодействовать с гидроксидами тяжелых металлов с образованием хелатных соединений (качественная реакция на диольный фрагмент).



Фенолы также относят к ОН-кислотам, причем они проявляют по сравнению со спиртами, более сильные кислотные свойства. Это объясняется ЭА влиянием бензольного кольца (-M) и устойчивостью образующегося аниона за счет делокализации отрицательного заряда (p,π-сопряжение).

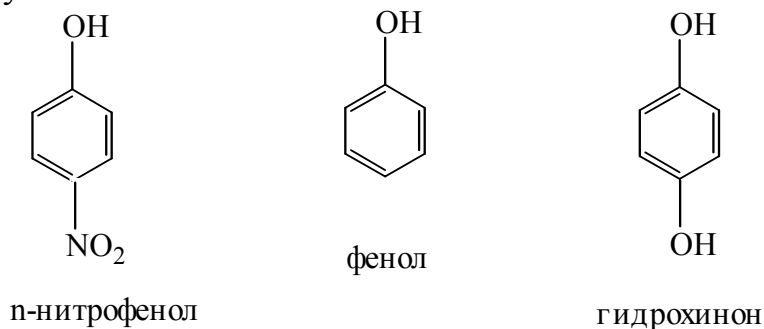


Фенолы, в отличие от спиртов, легко взаимодействуют со щелочами, с образованием достаточно устойчивых фенолятов.

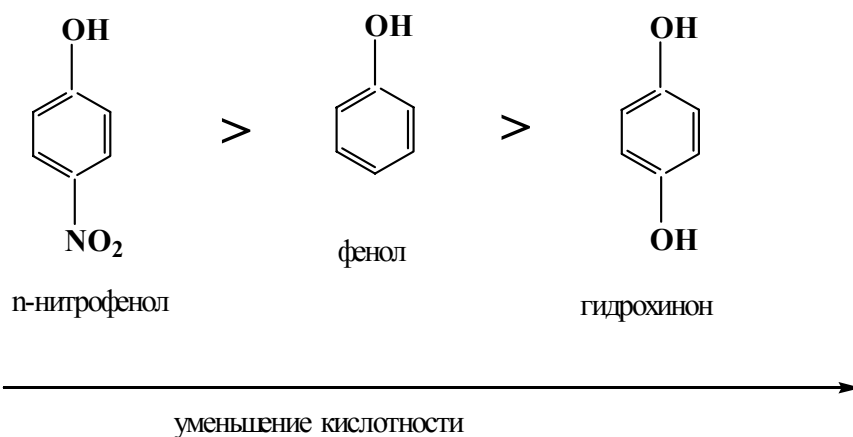
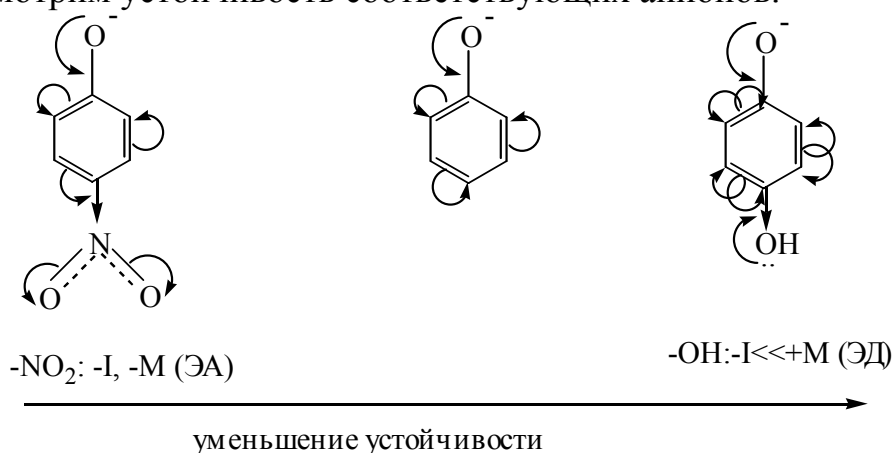


В феноксид-ионе отрицательный заряд делокализован на ароматическом кольце, поэтому фенолы легко окисляются кислородом воздуха.

Влияние заместителей на кислотность фенолов наиболее сильно, если заместители находятся в п-положении. ЭА заместители усиливают кислотность, а ЭД – уменьшают.



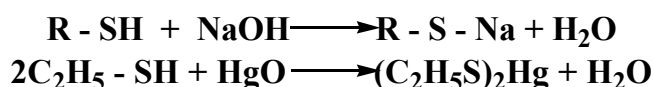
Рассмотрим устойчивость соответствующих анионов.



SH-кислоты

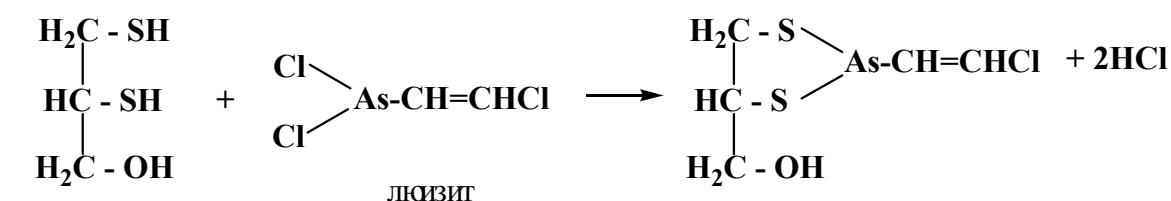
SH-кислоты — тиоспирты (меркапталы), тиофенолы, тио- и дитиокислоты являются более сильными кислотами по сравнению с соответствующими OH-кислотами (спирты, фенолы). Для оценки их кислотности преобладающим фактором является поляризуемость. Атом S больше по размеру, чем атом O и имеет вакантные d-орбитали. Следовательно, отрицательный заряд способен делокализоваться большим объемом, что и приводит к большей стабильности аниона по сравнению с алкоксид ионами.

Поэтому тиолы могут реагировать не только со щелочами, но и с солями и оксидами тяжелых металлов.



Тиоловые соединения — сильные кислоты, легко окисляются в организме и выполняют роль антиоксидантов, их широко используют в химии лекарственных средств при острых и хронических отравлениях соединениями As, Hg, Cr, Bi и др.

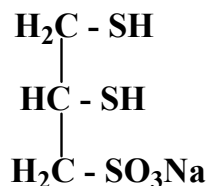
Впервые для этих целей применили БАЛ (британсий антилюизит) в 1-ю мировую войну против отравляющего газа — люизита.



2,3-димеркапто-
пропанол-1

БАЛ

В настоящее время в лекарственной практике широко применяется унитиол. Его применяют для лечения острых и хронических отравлений соединениями As, Hg, Cr и т.д. (их еще называют «тиоловые яды»). Широко используют при лечении алкоголизма.



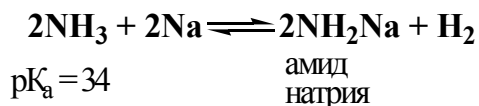
2,3-димеркапто-
пропансульфонат натрия

унитиол

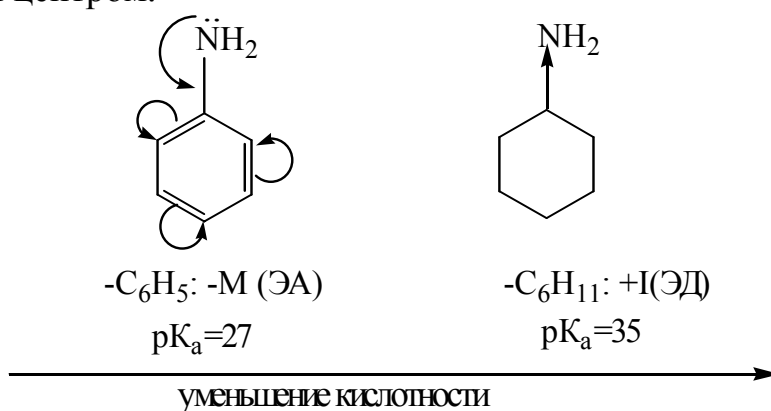
NH-кислоты

NH-кислоты значительно слабее соответствующих OH- и SH-кислот, что связано с меньшей ЭО азота. К NH-кислотам относят амины, амиды, имины и гетероциклические соединения, содержащие пиррольный азот.

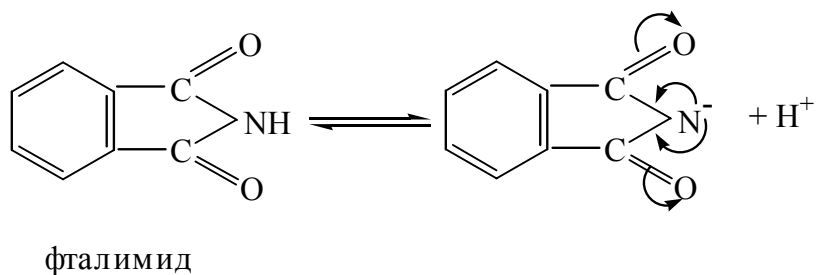
К NH-кислотам можно также отнести и аммиак ($pK_a = 34$). Щелочные металлы способны вытеснять из него водород.



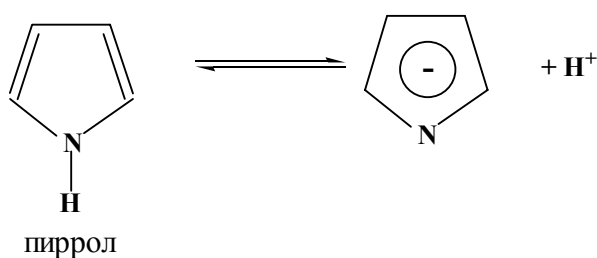
Кислотность аминов сильно зависит от природы радикала, связанного с кислотным центром.

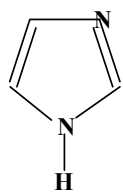


Из NH-кислот выраженными кислотными свойствами обладают имиды двухосновных кислот.

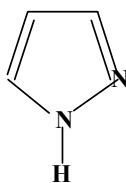


Довольно сильными NH-кислотами являются азотсодержащие гетероциклы: пиррол, пиразол, имидазол, индол, у которых отрицательный заряд в анионе делокализован по всему ароматическому циклу.

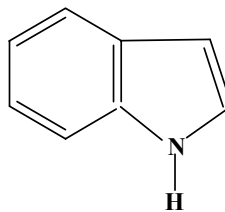




имидазол



пиразол



индол

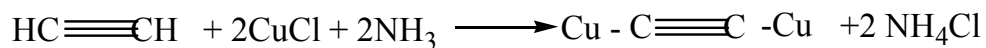
СН-кислоты

СН-кислоты являются самыми слабыми из кислот, так как ЭО sp^3 -гибридного атома углерода меньше, чем у атома азота, что и обуславливает пониженную стабильность их сопряженных оснований (карбанионов).

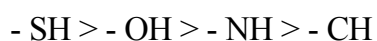
Однако и в данном случае введением в молекулу ЭА-заместителей можно повысить кислотность.

Соединение	pKa
CH ₄	40,0
C ₂ H ₆	50,0
CH ₃ - Cl	10,2

С изменением гибридизации атома углерода (от sp^3 к sp), т. е. при переходе насыщенных к ненасыщенным соединениям, увеличивается ЭО атома углерода, а следовательно и происходит увеличение кислотности СН-кислот, что можно подтвердить следующим уравнением реакции:

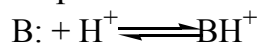


Кислотность соединений с одинаковыми радикалами падает в ряду:



6.2. Основность органических соединений

Согласно теории Бренстеда-Лоури, чтобы быть основанием, молекула органического вещества должна иметь электронную пару для принятия протона.



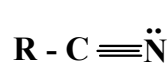
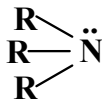
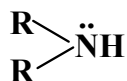
Соединения, содержащие пару электронов, называются оиевыми основаниями. Это могут быть как нейтральные молекулы, так и заряженные частицы.

Различают два типа оснований: π -основания или оиевые и π -основания (наличие двойной связи) (рисунок 6).

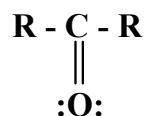
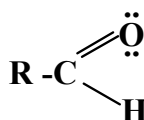
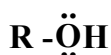


Рисунок 6 — Типы оснований

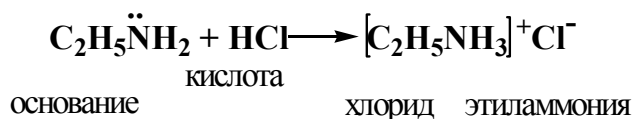
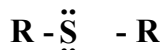
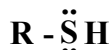
Аммониевые основания



Оксониевые основания



Сульфониевые основания

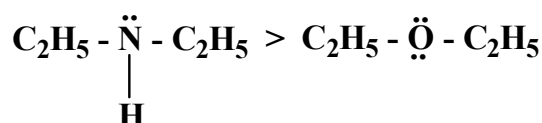


Основность органических соединений определяется устойчивостью образовавшегося катиона или величиной электронной плотности на атоме основного центра, что определяется рядом факторов.

1. Делокализация положительного заряда: чем больше делокализация положительного заряда, тем выше основность.

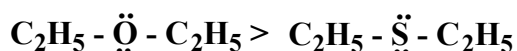
2. Чем выше электронная плотность на атоме основного центра, тем выше основность.

3. ЭО элемента в основном центре. Чем больше ЭО атома в основном центре, тем меньше основные свойства. Так, аммониевые основания проявляют более сильные основные свойства, по сравнению с оксониевыми.



4. Поляризуемость атома. Чем больше поляризуемость атома в основном центре, тем меньше основность.

Оксониевые основания более сильные, чем сульфониевые.



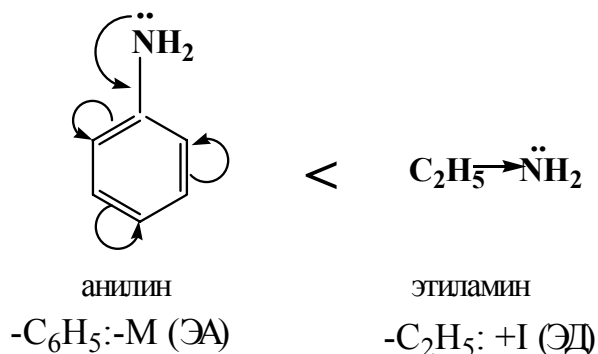
5. Существенную роль в проявлении основных свойств играет сольватация. Чем выше эффект сольватации, тем более ярко выражены основные свойства.

6. Сильное влияние на основность оказывают заместители, связанные с основным центром. ЭД-заместители усиливают основные свойства, а ЭА — уменьшают основные свойства.

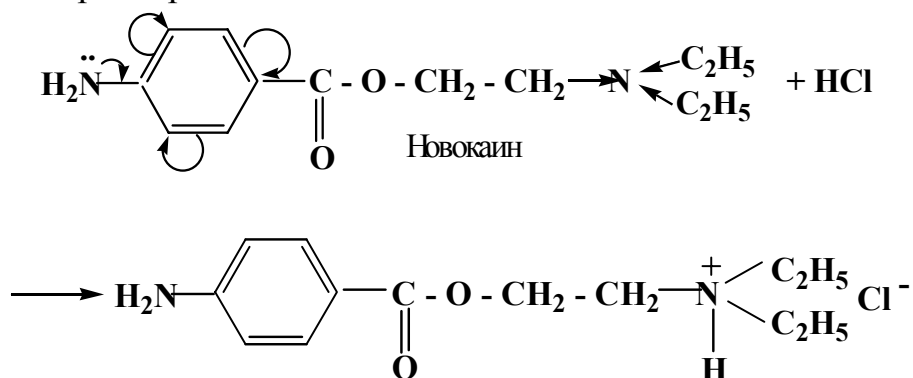


Вторичные амины более сильные основания, чем первичные.

Алифатические амины более сильные основания, чем ароматические.



Если в молекуле сложного соединения имеется несколько основных центров, то определяют наиболее сильный основной центр и именно он и будет акцептором протона.



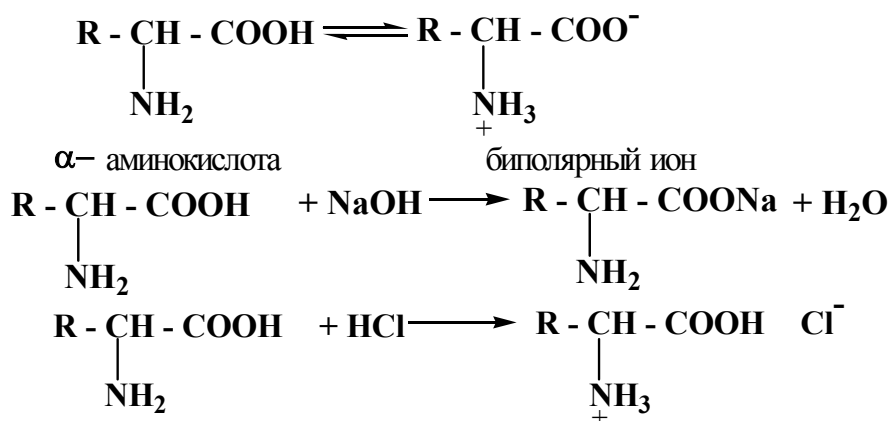
6.3. Амфотерные соединения

Кислотность и основность — понятия относительные. Многие соединения, в зависимости от условий, могут выступать и в роли кислот и в роли оснований. Такие соединения называют амфотерными.

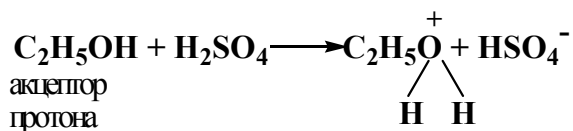
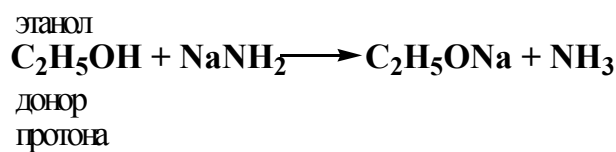
Наиболее ярко амфотерные свойства выражены у бифункциональных соединений, содержащих кислотные и основные функциональные группы.

Примерами таких соединений могут быть:

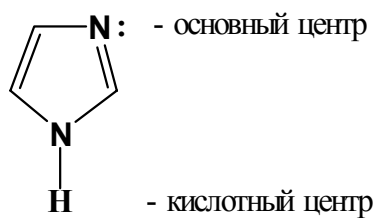
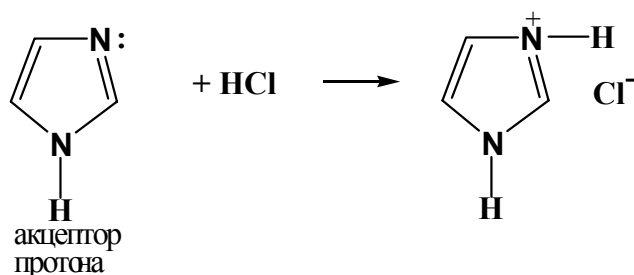
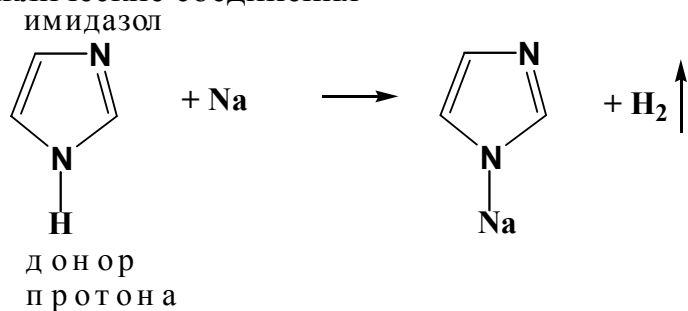
1) аминокислоты



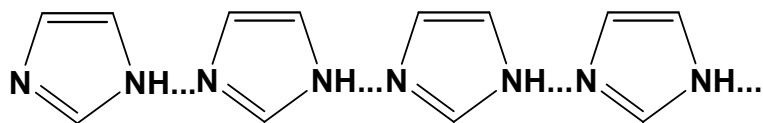
2) спирты



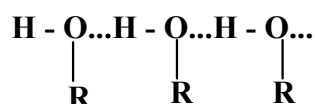
3) гетероциклические соединения



Как следствие, наличие обоих центров приводит к образованию водородных связей.



Аналогично, благодаря амфотерности, спирты образуют межмолекулярные водородные связи, что и обуславливает их высокие $t_{кип}$ в отличие от соответствующих углеводов или простых эфиров.



Соединение $t_{кип}$.

C_2H_6 газ

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 78°C

$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$ $35,5^\circ\text{C}$

Водородные связи присутствуют в пептидах, белках, нуклеиновых кислотах. Они стабилизируют структуру и поддерживают на определенном уровне конформацию молекул.

Кислотность и основность — важнейшие понятия, определяющие физико-химические и биологические свойства органических соединений. Кислотный и основной катализ — одна из распространенных ферментативных реакций. Слабые кислоты и слабые основания — обычные компоненты биологических систем, играющие важную роль в метаболизме и его регуляции.

ЛЕКЦИЯ 7

КОНКУРЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

План

7.1. Реакции нуклеофильного замещения (S_N).

7.2. Реакции элиминирования.

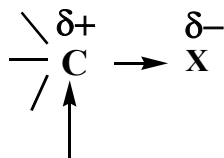
7.1. Реакции нуклеофильного замещения (S_N)

К конкурентным реакциям у насыщенного атома углерода относятся реакции нуклеофильного замещения и элиминирования.

Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода представляет собой одну из наиболее важных в синтетическом плане органических реакций и широко используется для синтеза биологически активных веществ. По типу S_N и элиминирования протекают и многие биологические реакции (алкилирование, дегидратация).

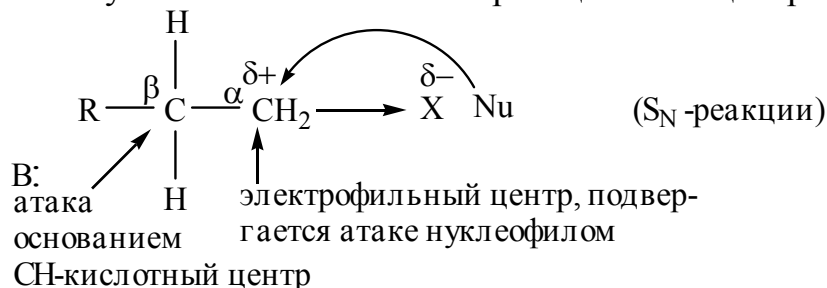
Конкурентные реакции S_N и E протекают в одной молекуле, но на разных реакционных центрах. Они протекают с участием нуклеофила у sp^3 -гибридного атома углерода, связанного полярной связью (σ -связью) с заместителем.

Нуклеофильное замещение при насыщенном атоме углерода характерно для *алкилгалогенидов, спиртов, тиолов, аминов.*



sp^3 -гибридный атом углерода

Введение в насыщенный углеводородный скелет молекулы электроакцепторной группировки X приводит к перераспределению электронной плотности в молекуле и появлению новых реакционных центров.



(E-реакции элиминирования)

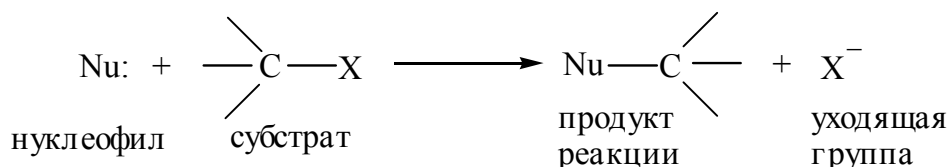
В таких соединениях атом углерода связан σ -связью с электроакцепторным атомом (Hal, O, N, S) и вследствие большей электроотрицательности ге-

тератома связь C—X поляризована. Атом углерода становится электронодефицитным (электрофильным) и может подвергаться атаке нуклеофилом.

Смещение электронной плотности соседних связей (т. е. проявление — I эффекта) приводит к увеличению подвижности атома водорода у β-углеродного атома (увеличение кислотности). Данная —CH кислота может выступать в роли донора протона по отношению к имеющемуся в среде основанию.

Остановимся только на этих двух реакционных центрах, хотя оставшаяся часть молекулы может иметь довольно сложное строение, что, как правило, и характерно для биологически активных соединений.

Схема реакции S_N



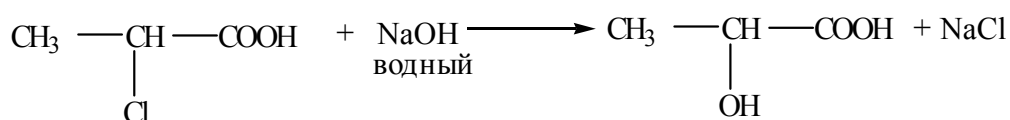
В продукте реакции новая связь образуется за счет электронной пары, которую приносит нуклеофил, а к уходящей группе переходят электроны бывшей связи C—X.

Реакция возможна, т. е. протекает вправо, когда уходящая группа более стабильна, чем нуклеофил, т. е. имеет меньшую энергию по сравнению с атакующим нуклеофилом.

Механизм реакции S_N



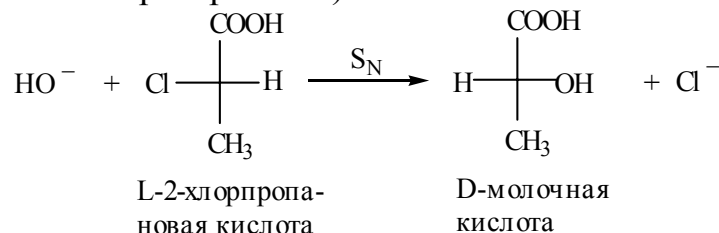
Рассмотрим образование молочной кислоты, протекающей по механизму S_N.





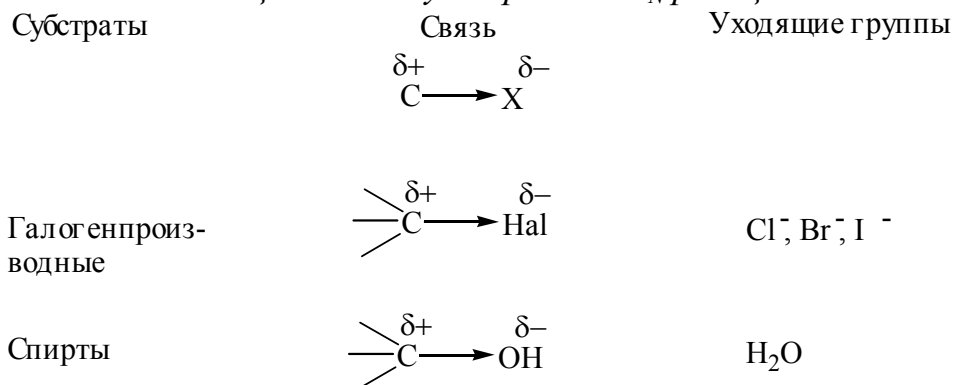
Вначале нуклеофильная частица Y^- атакует атом углерода с наиболее выгодной стороны (противоположной уходящей группе «атака с тыла»). Разрыв старой связи $\text{C}-\text{X}$ и образование новой $\text{C}-\text{Y}$ происходит синхронно, т. е. образуется переходное состояние (в этой стадии принимают участие две молекулы — реагент и субстрат). Реакция бимолекулярная, скорость реакции зависит от концентрации обоих реагентов. Переходное состояние соответствует максимуму на энергетической кривой.

Протекание реакции нуклеофильного замещения приводит к «обращению» конфигурации атома углерода (т. е. происходит изменение положения заместителей в пространстве).



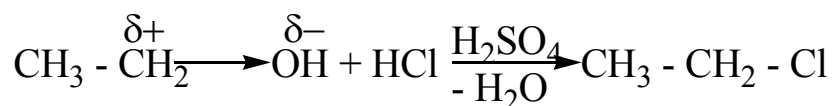
Нуклеофильное замещение в спиртах, тиолах и аминах протекает аналогично, но эти соединения содержат довольно трудноуходящие группы (OH^- , SH^- , NH_2^-) и данные реакции протекают, как правило, в условиях кислотного катализа, при этом трудноуходящая группа превращается в легкоуходящую XH .

Потенциальные субстраты в S_N реакциях

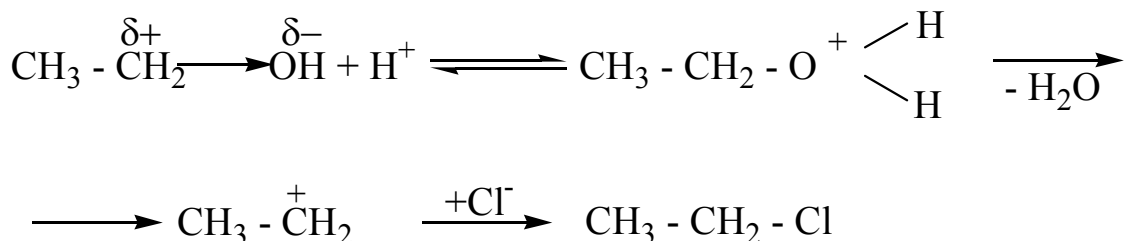


Простые эфиры	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \overset{\delta+}{\text{C}} \longrightarrow \overset{\delta-}{\text{OR}}$	R - OH
Эфиры фосфорной кислоты	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \overset{\delta+}{\text{C}} \longrightarrow \overset{\delta-}{\text{O}} - \overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\underset{\underset{\text{OH}}{ }}{\text{P}}} - \text{OH}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ ^-\text{O} - \text{P} - \text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Тиолы	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \overset{\delta+}{\text{C}} \longrightarrow \overset{\delta-}{\text{SH}}$	H ₂ S
Амины	$\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \overset{\delta+}{\text{C}} \longrightarrow \overset{\delta-}{\text{NH}_2}$	NH ₃

Например,



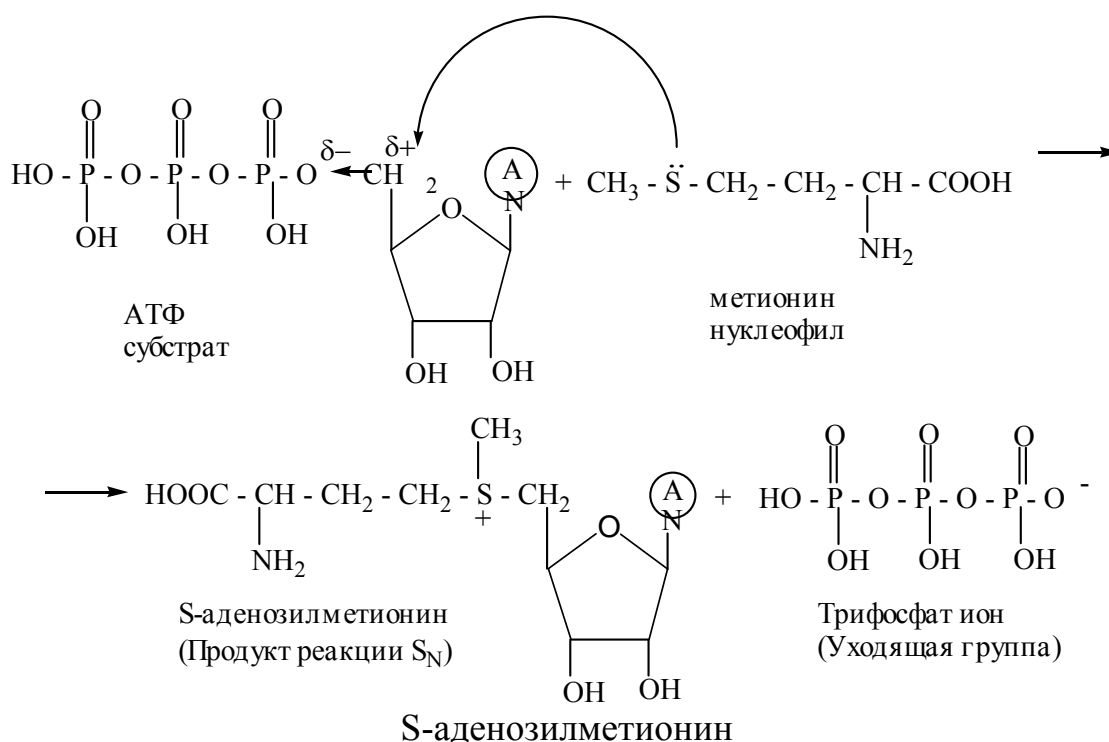
Рассмотрим механизм реакции при кислотном катализе.



В живых организмах хорошо уходящие группы – стабильные фосфат, дифосфат и трифосфатионы, в которых отрицательный заряд делокализуется на многих атомах кислорода.

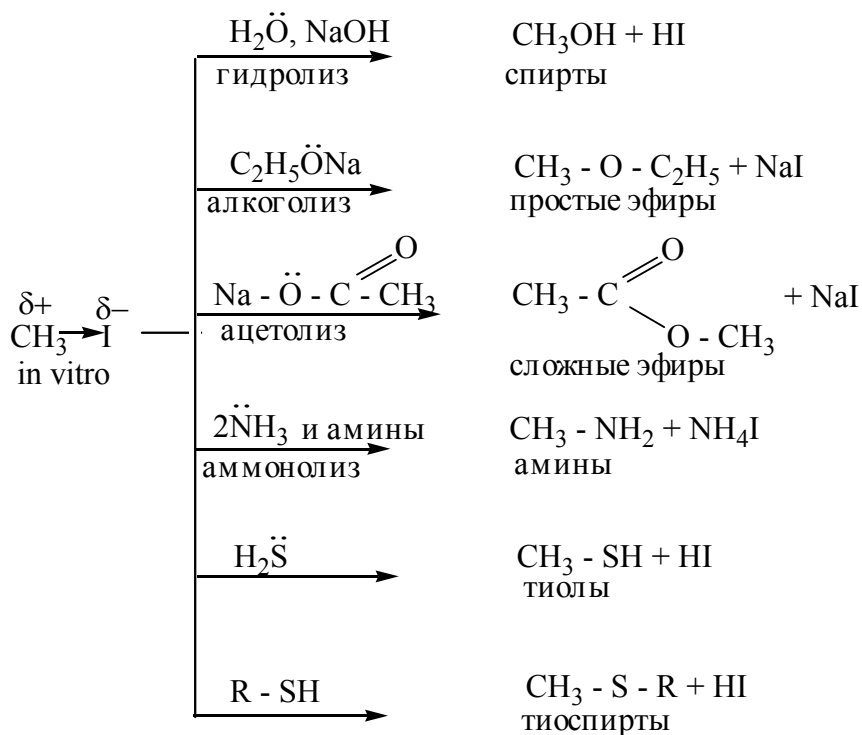
В сложной структуре биологически активных молекул всегда возникает вопрос, какой атом углерода субстрата будет атакован нуклеофилом. В первую очередь будет атакован тот атом углерода, который связан с лучшей уходящей группой.

Многие реакции, происходящие в клетках растений и животных осуществляются по типу нуклеофильного замещения. Например, биосинтез *S*-аденозилметионина из аминокислоты метионина (нуклеофил) и АТФ (субстрат).



Полученный в результате реакции S-аденозилметионин является донором метильной группы и отвечает за биологические реакции метилирования, в частности, за превращение коламина в холин, участвует в биосинтезе антибиотика тетрациклина, витамина B_{12} и т. д.

Примеры реакций S_N у sp^3 гибридного атома углерода (in vitro).



7.2. Реакции элиминирования (E)

Реакция элиминирования заключается в отщеплении двух атомов или групп, входящих в состав одной молекулы.

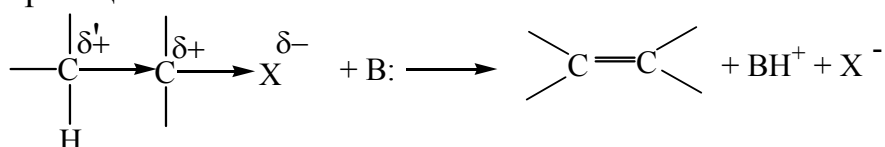
Различают α -, β - и γ -элиминирование.

α -элиминирование — отщепление двух атомов или групп атомов происходит от одного и того же атома углерода.

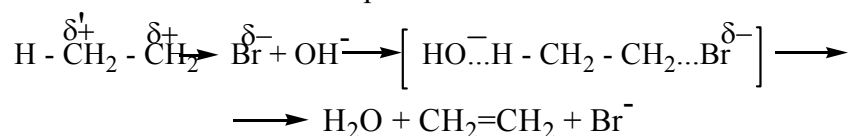
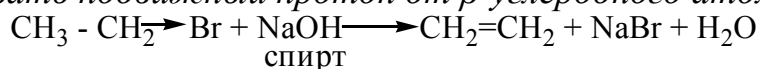
β -элиминирование — отщепление двух атомов или групп атомов происходит от соседних атомов углерода.

β -элиминирование — наиболее распространенный тип элиминирования, протекающий в живых организмах и приводящий к образованию кратной связи.

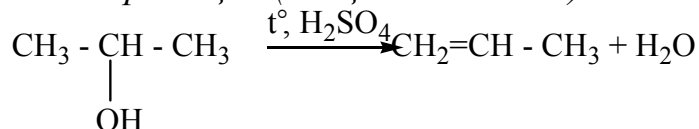
Схема реакции E.



У β -углеродного атома возникает СН-кислотный центр. Каждый нуклеофил в то же время является и основанием, и если его основные свойства значительны, он может вытолкнуть не только уходящую группу, но и оторвать подвижный протон от β -углеродного атома.



Одной из реакций элиминирования, имеющих биологическое значение, является реакция дегидратации (отщепление воды).

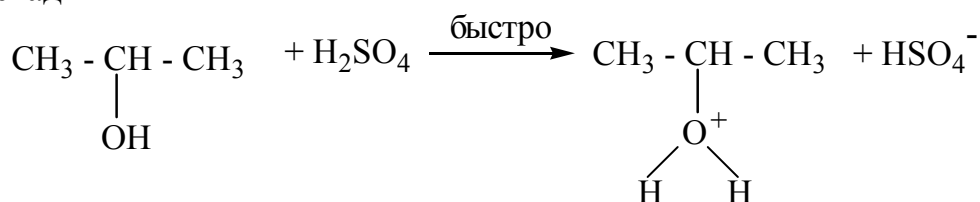


Гидроксид ион относится к плохо уходящим группам, поэтому для того, чтобы реакция протекала в прямом направлении необходимо плохо уходящую группу (OH^-) превратить в хорошо уходящую (H_2O), что осуществляется в условиях кислотного катализа.

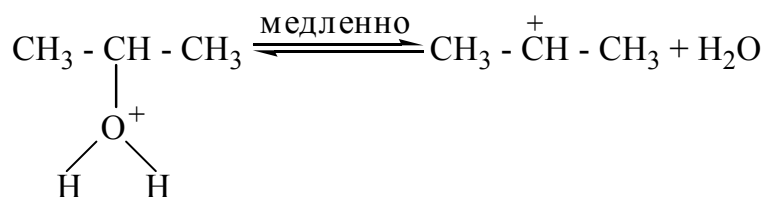
Механизм реакции:

В кислой среде не может быть сильного основания, поэтому процесс пойдет в несколько стадий.

1 стадия

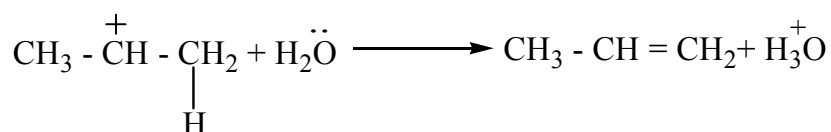


2 стадия

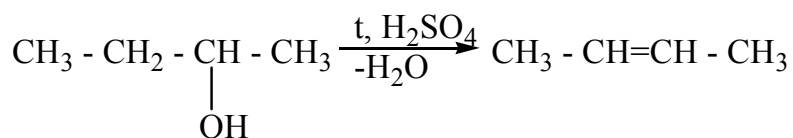


3 стадия

На третьей стадии вода выступает в роли основания и принимает протон от СН-кислотного центра.



Правило Зайцева: в реакциях дегидрогалогенирования и дегидратации, протон отщепляется от наименее гидрогенизированного атома углерода.

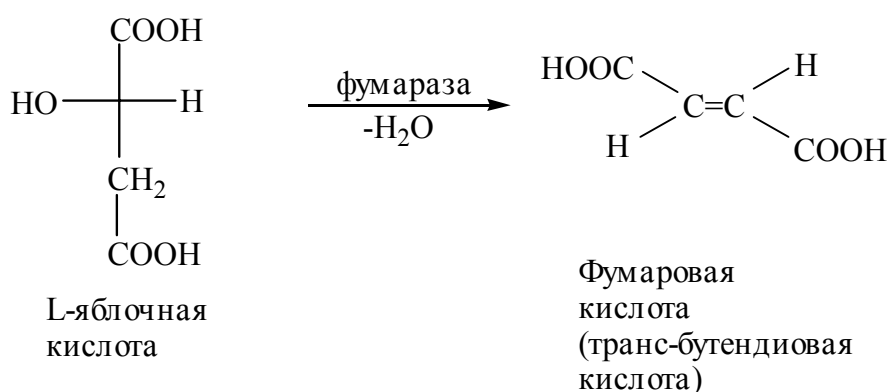


Бутанол-2

Бутен-2

Дегидратация характерна для соединений живой природы, содержащих гидроксильную группу и СН-кислотный центр.

Классический пример — дегидратация яблочной кислоты. Реакция специфична. Фермент фумараза способен катализировать только один оптический изомер яблочной кислоты — L-яблочную кислоту.



ЛЕКЦИЯ 8

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ У sp^2 -ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. ОКИСЛЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. АНТИОКСИДАНТЫ

План

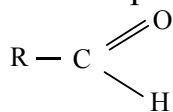
- 8.1 Общая характеристика оксосоединений (карбонильных соединений).
- 8.2 Реакции нуклеофильного присоединения в ряду альдегидов и кетонов.
- 8.3 Реакции окисления и восстановления органических соединений.

8.1. Общая характеристика оксосоединений

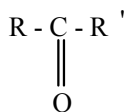
К карбонильным соединениям относят соединения, содержащие группу



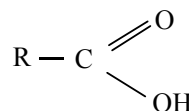
В альдегидах карбонильная группа связана по крайней мере с одним атомом водорода, в кетонах — с двумя радикалами, в карбоновых кислотах она входит в состав карбоксильной группы.



альдегиды



кетоны

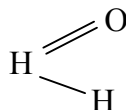


карбоновые
кислоты

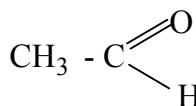
Альдегиды. Классификация.

В зависимости от радикала различают предельные, непредельные и ароматические альдегиды.

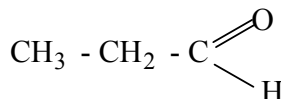
ПРЕДЕЛЬНЫЕ АЛЬДЕГИДЫ



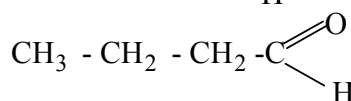
метаналь, муравьиный альдегид
формальдегид



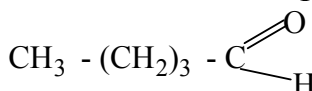
этаналь, уксусный альдегид
ацетальдегид



пропаналь, пропионовый альдегид

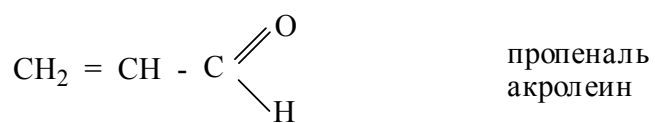


бутаналь, масляный альдегид

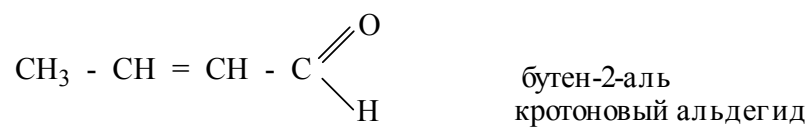


пентаналь, валериановый
альдегид

НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ АЛЬДЕГИДЫ

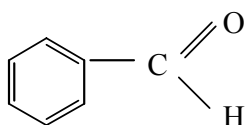


пропеналь
акролеин

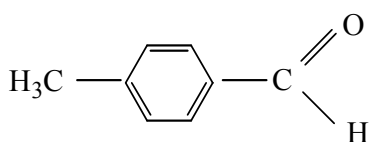


бутен-2-аль
кротоновый альдегид

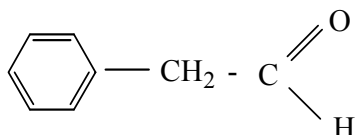
АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ



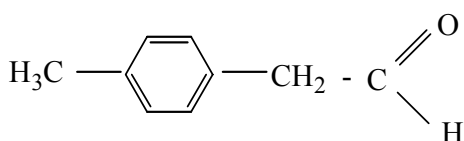
бензойный альдегид



п-толуиловый альдегид

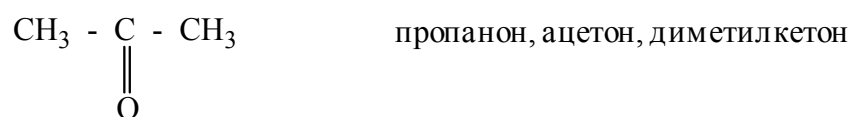


фенилуксусный альдегид

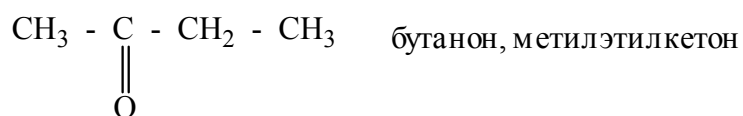


п-толилуксусный альдегид

КЕТОНЫ

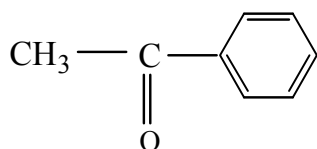


пропанон, ацетон, диметилкетон

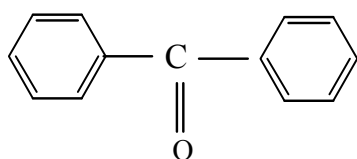


бутанон, метилэтилкетон

СМЕШАННЫЕ ЖИРНОАРОМАТИЧЕСКИЕ КЕТОНЫ



метилфенил кетон

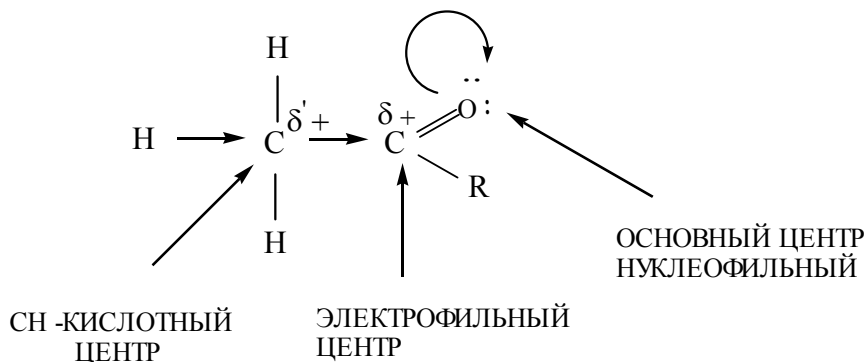


дифенилкетон

Электронное строение карбонильной группы характеризуется наличием 3δ и 1π связи. Двойная связь в оксогруппе существенно отличается от двойной связи в алкенах тем, что она сильно поляризована.

Для альдегидов и кетонов, имеющих атом углерода в sp^2 -гибридизации характерны реакции A_N .

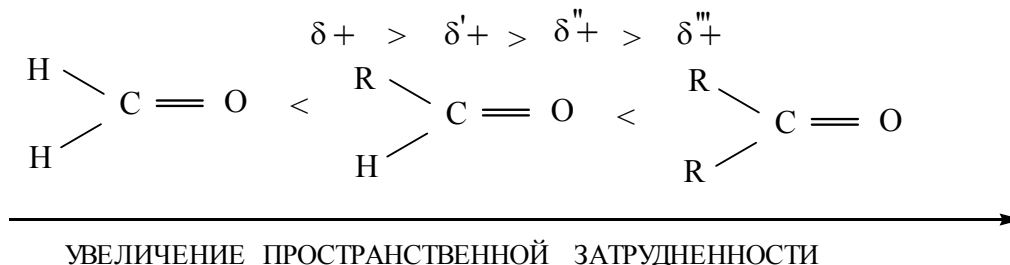
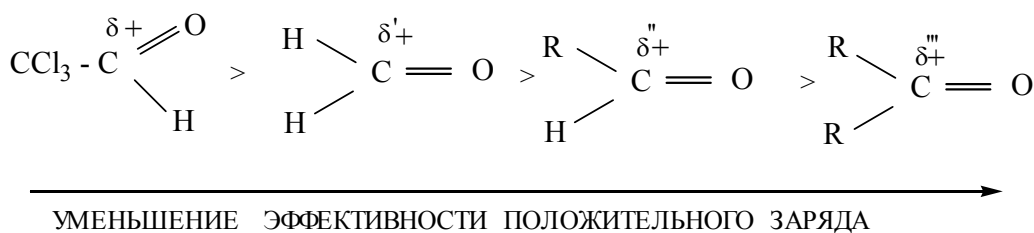
Рассмотрим реакционные центры в молекулах альдегидов и кетонов.



Атом углерода карбонильной группы является электрофильным центром и представляет собой удобный центр для атаки нуклеофилом.

Легкость нуклеофильной атаки зависит от следующих факторов:

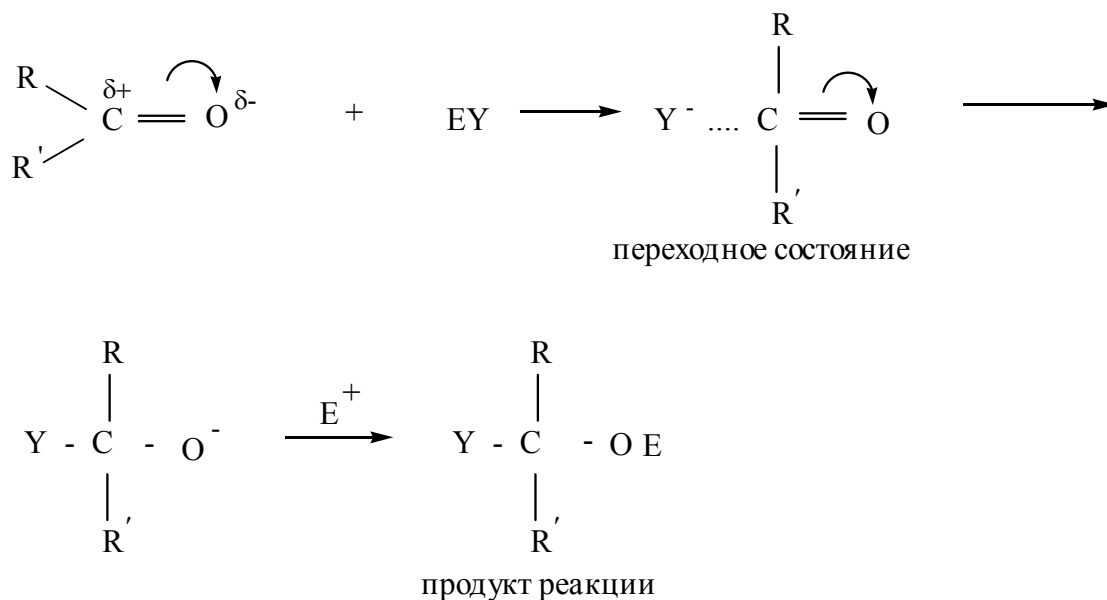
- 1) величины эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода;
- 2) пространственной доступности атома углерода в карбонильной группе;
- 3) кислотно-основных свойств среды.



Исходя из вышесказанного понятно, что легче вступают в реакции A_N альдегиды, а из них — формальдегид.

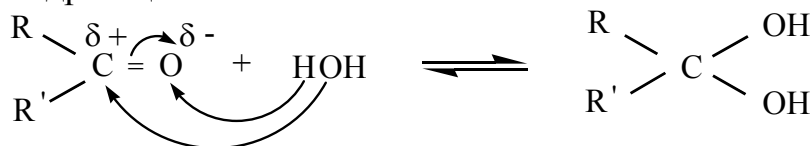
8.2. Реакции A_N в ряду альдегидов и кетонов

СХЕМА МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КАРБОНИЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ



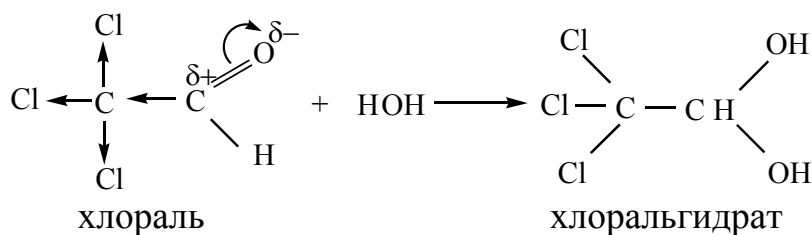
Примеры реакции A_N

1. Гидратация



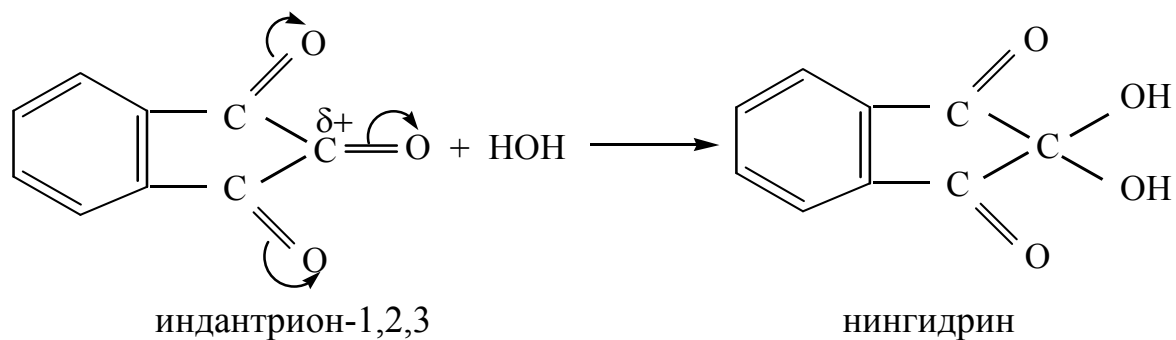
гидраты альдегидов и кетонов

Гидраты альдегидов и кетонов в свободном виде выделить, как правило, не удастся, так как равновесие этой реакции сдвинуто влево. Однако, такой альдегид, как трихлоруксусный альдегид удалось прогидратировать.

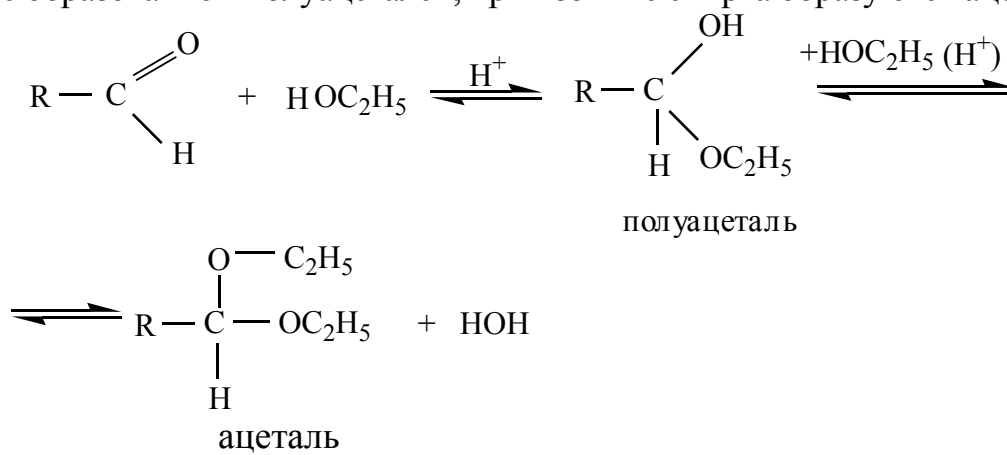


Хлораль гидрат используется в медицине в качестве успокаивающего, снотворного средства.

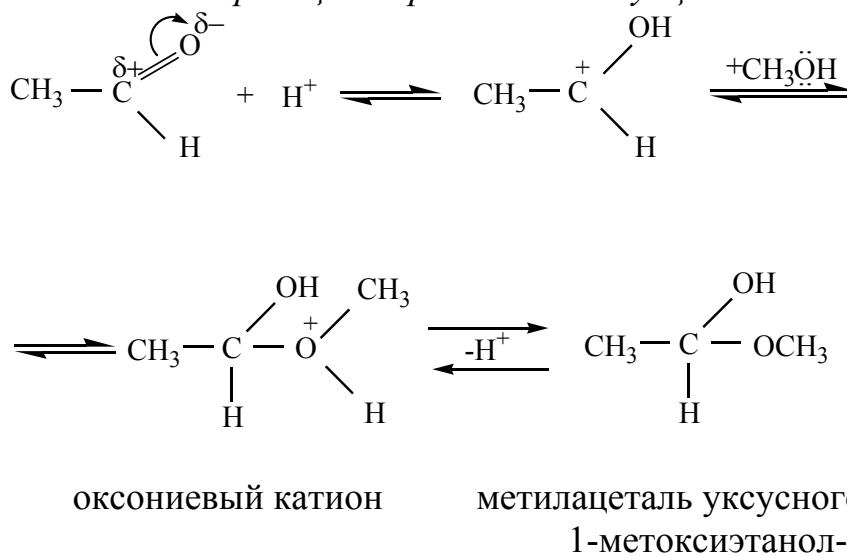
Аналогично возможно образование стабильного гидрата – нингидрина, который используется для обнаружения аминокислот, пептидов, белков в медико-биологических исследованиях.



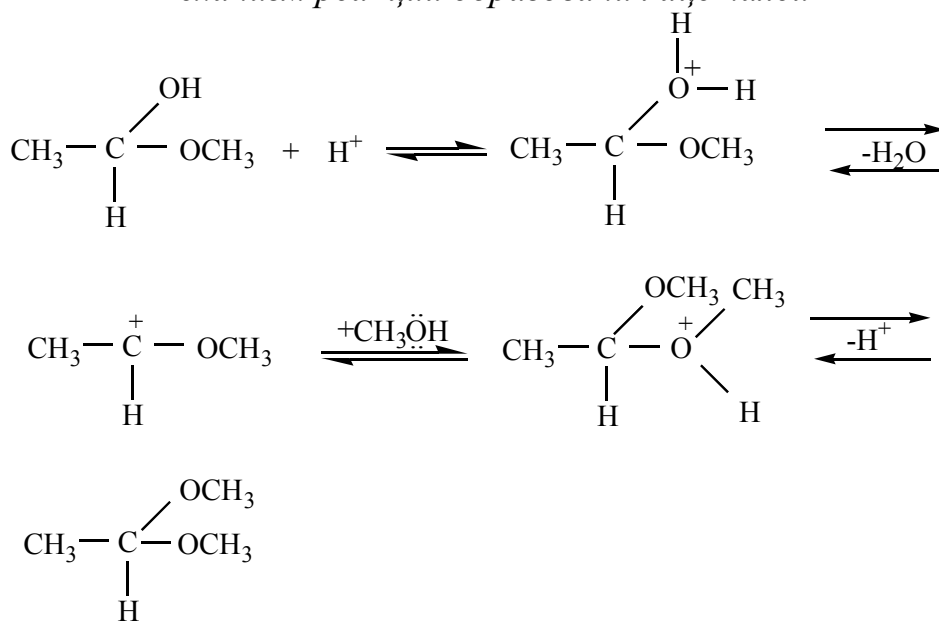
2. Ацетализация — присоединение спиртов. Реакция протекает в кислой среде с образованием полуацеталей, при избытке спирта образуются ацетали.



Механизм реакции образования полуацеталей



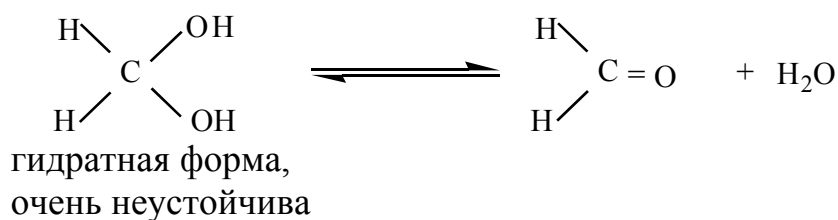
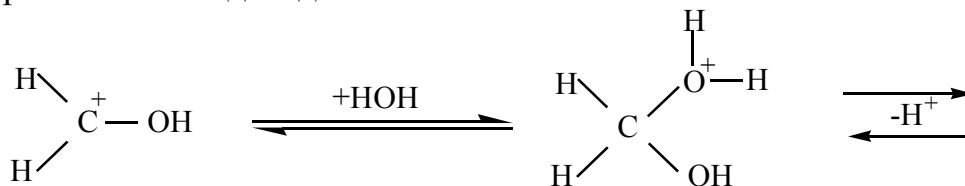
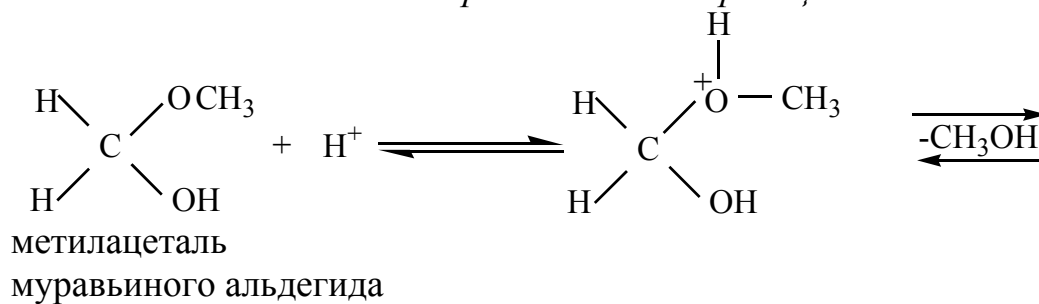
Механизм реакции образования ацеталей



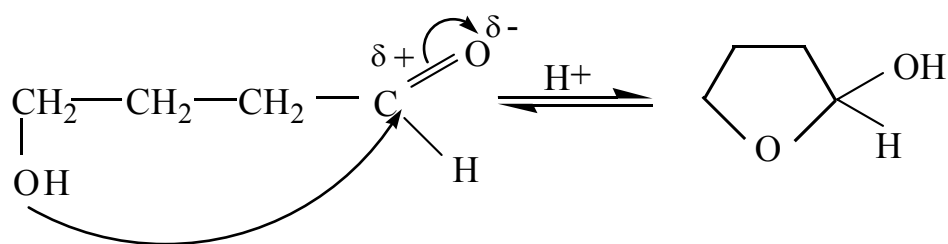
диметилацеталь уксусного альдегида
1,1-диметоксиэтан

Реакция образования полуацеталей и ацеталей обратима в кислой среде. В щелочной среде $\text{R}-\text{O}^-$ — алкоксид-ион — более трудноуходящая группа, чем гидроксид-ион.

*Гидролиз полуацеталей и ацеталей
в кислой среде. Механизм реакции*



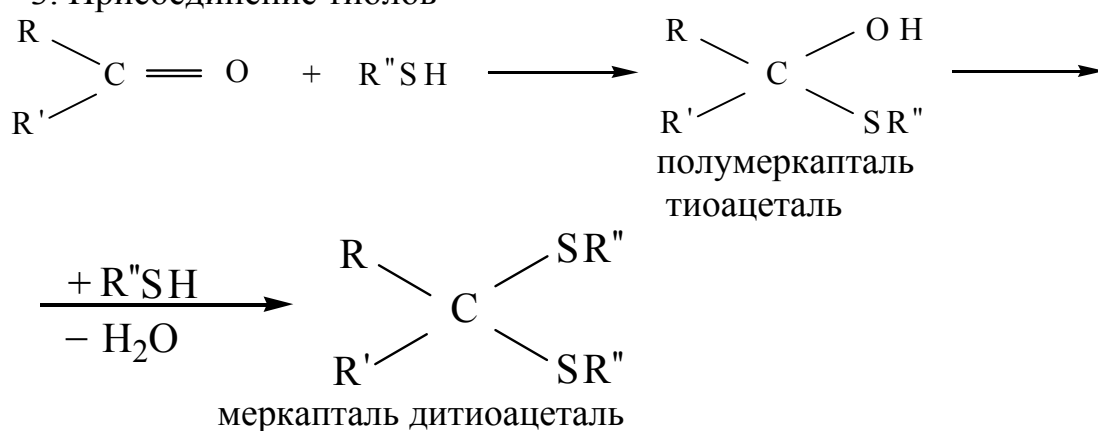
Если альдегидная и спиртовая группы находятся в одной молекуле, то за счет внутримолекулярной реакции может образовываться циклический полуацеталь.



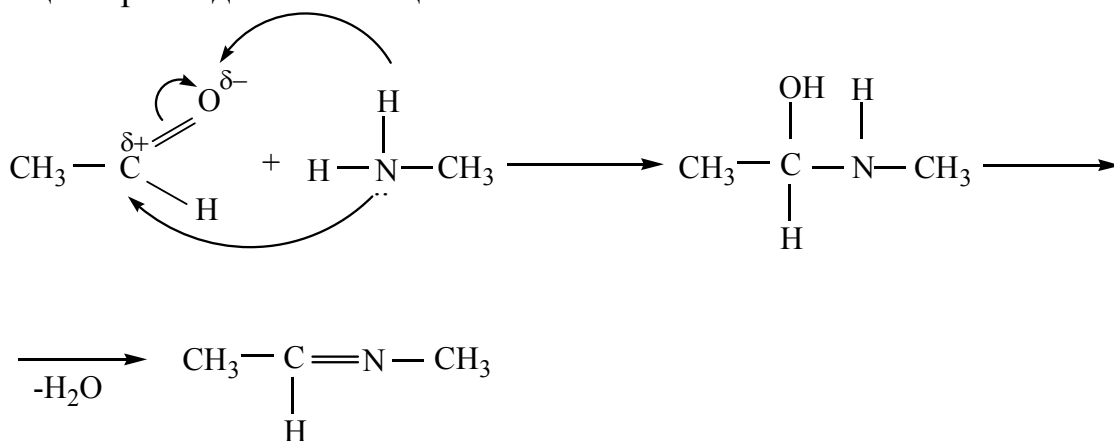
циклический полуацеталь
4-оксибутаналь

Эта реакция имеет большое значение в химии углеводов.

3. Присоединение тиолов

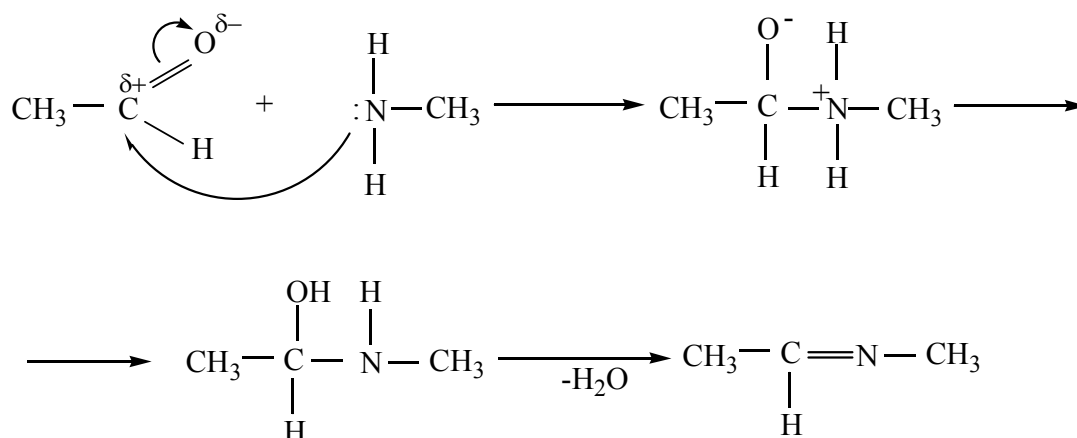


4. Присоединение аммиака, аминов и их производных протекает в 2 стадии: 1 стадия — нуклеофильное присоединение по карбонильной группе; 2 стадия — отщепление воды. Эти реакции получили название — реакции присоединения-отщепления.

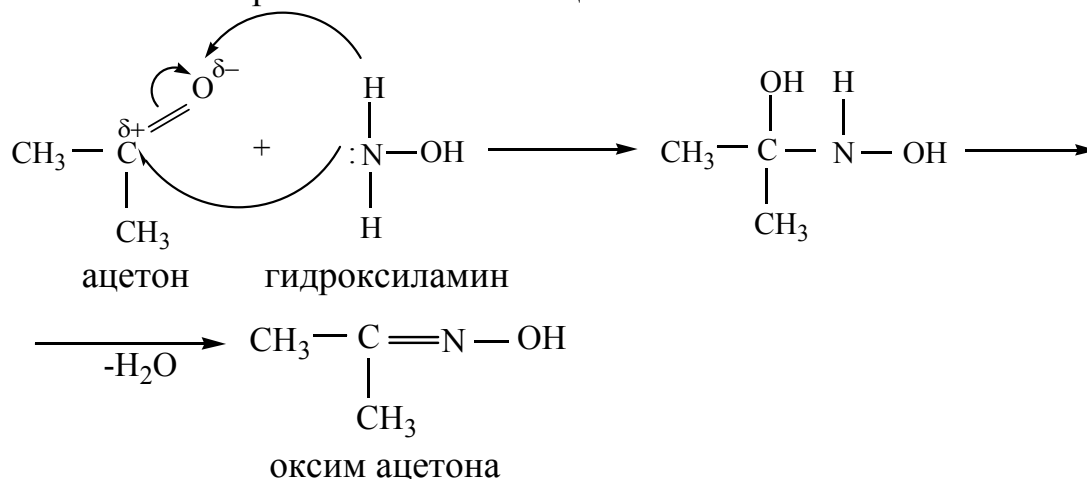


замещенный имин, метилимин
уксусного альдегида

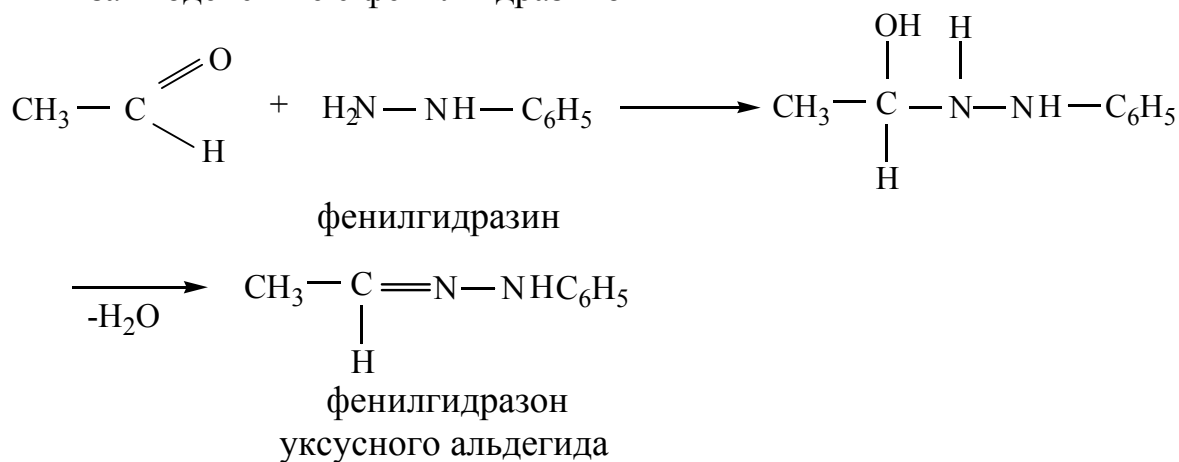
Механизм реакции



Аналогично взаимодействуют и производные аминов — гидроксилламин, гидразин, фенилгидразины и т. д. Одной из качественных реакций на ацетон является образование оксима ацетона.

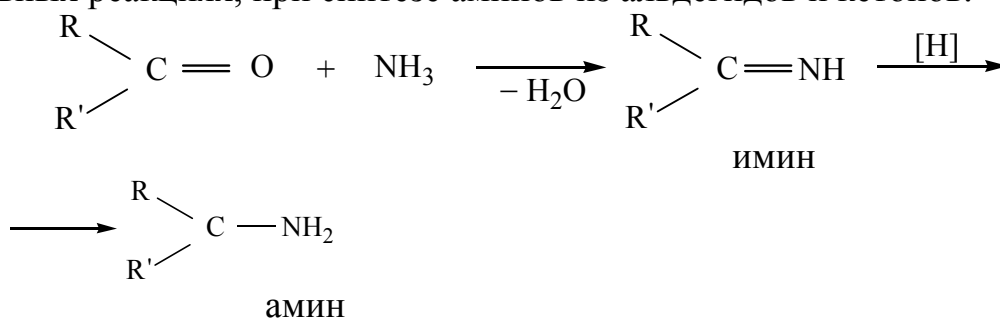


Взаимодействие с фенилгидразином



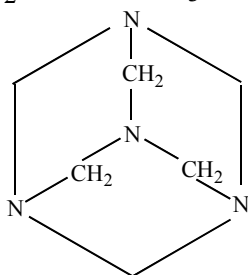
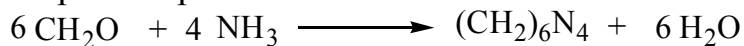
Большое значение в биологическом плане имеет реакция карбонильных соединений (альдегидов и кетонов) с аммиаком, при этом образуются имины (основания Шиффа), очень неустойчивые, легкогидролизующиеся соединения.

Имины являются промежуточными продуктами в некоторых ферментативных реакциях, при синтезе аминов из альдегидов и кетонов.



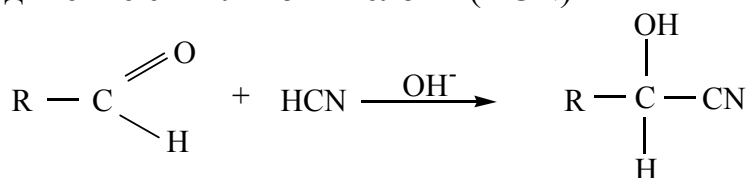
Например, в организме по такой схеме синтезируются некоторые α -аминокислоты.

Взаимодействие аммиака с альдегидами может осложняться возможной циклизацией. Так, из формальдегида А. М. Бутлеров впервые получил медицинский препарат — гексаметилентетраамин (уротропин), получивший широкое применение в качестве антисептического средства.

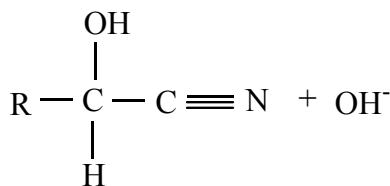
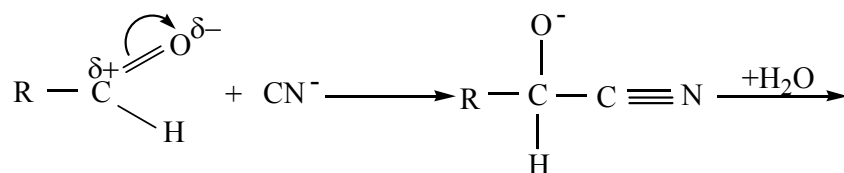
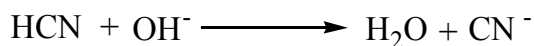


уротропин

5. Присоединение синильной кислоты (HCN)

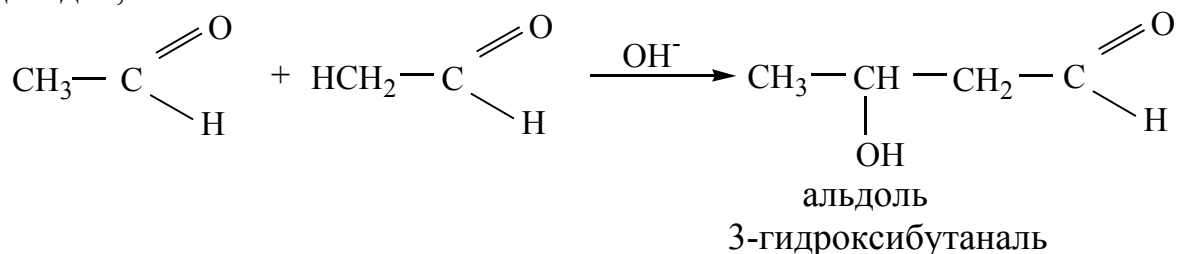


Механизм реакции

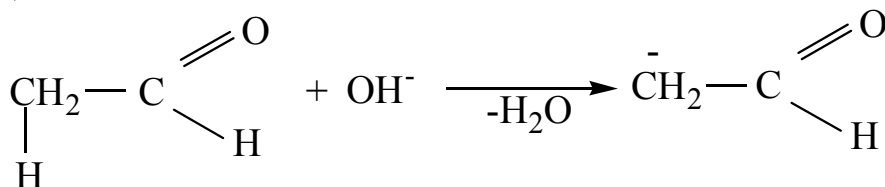


возврат катализатора

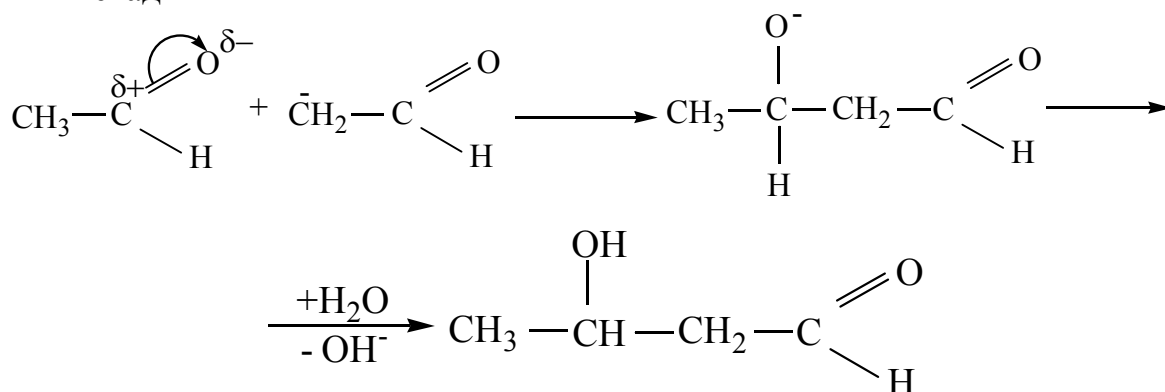
6. Реакция альдольной конденсации возможна только для тех карбонильных соединений, в молекулах которых имеется α -СН-кислотный центр (подвижный атом водорода у α -углеродного атома). В присутствии оснований на первой стадии реакции происходит кислотно-основное взаимодействие, поэтому в реакцию могут вступать две молекулы различных альдегидов, кетонов.



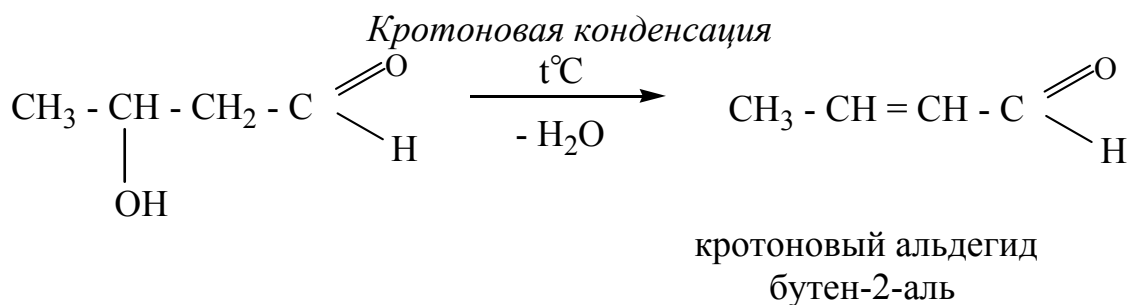
1 стадия



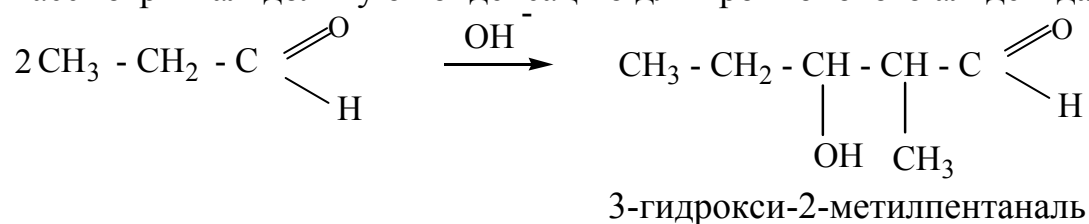
2 стадия



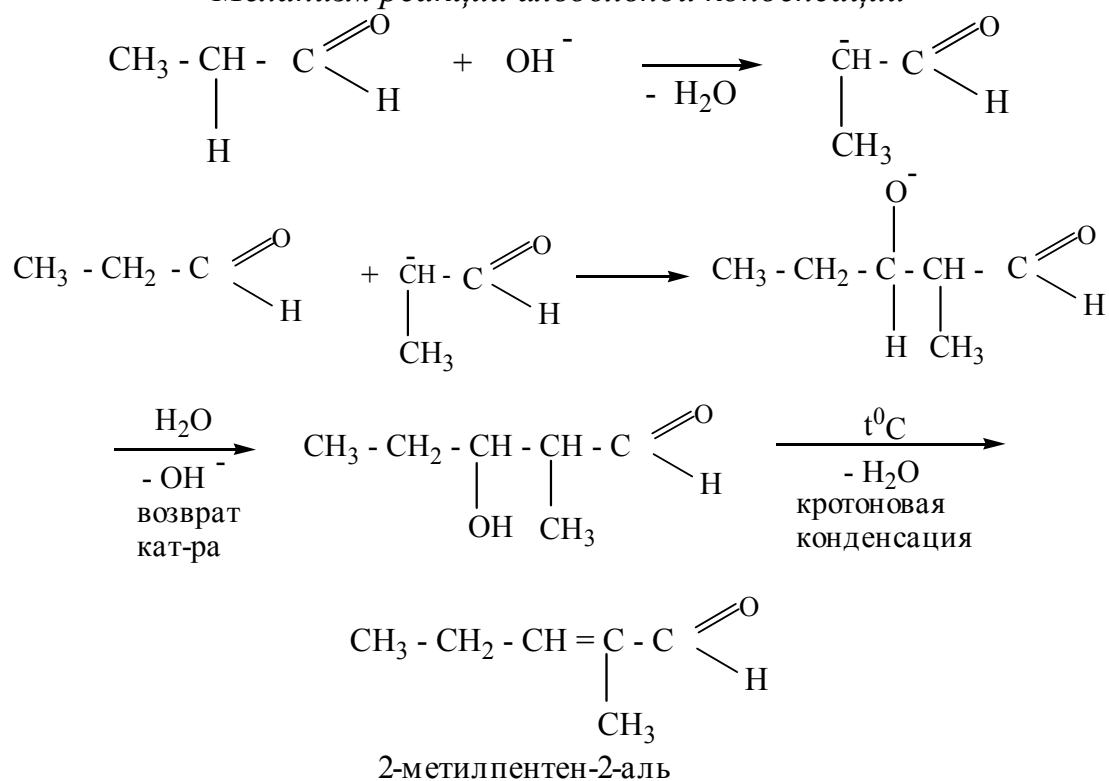
Реакция альдольной конденсации часто сопровождается дальнейшим отщеплением молекулы воды с образованием α,β -ненасыщенных карбонильных соединений (устойчивые сопряженные системы). Эта конденсация получила название кротоновой конденсации.



Рассмотрим альдольную конденсацию для пропионового альдегида.



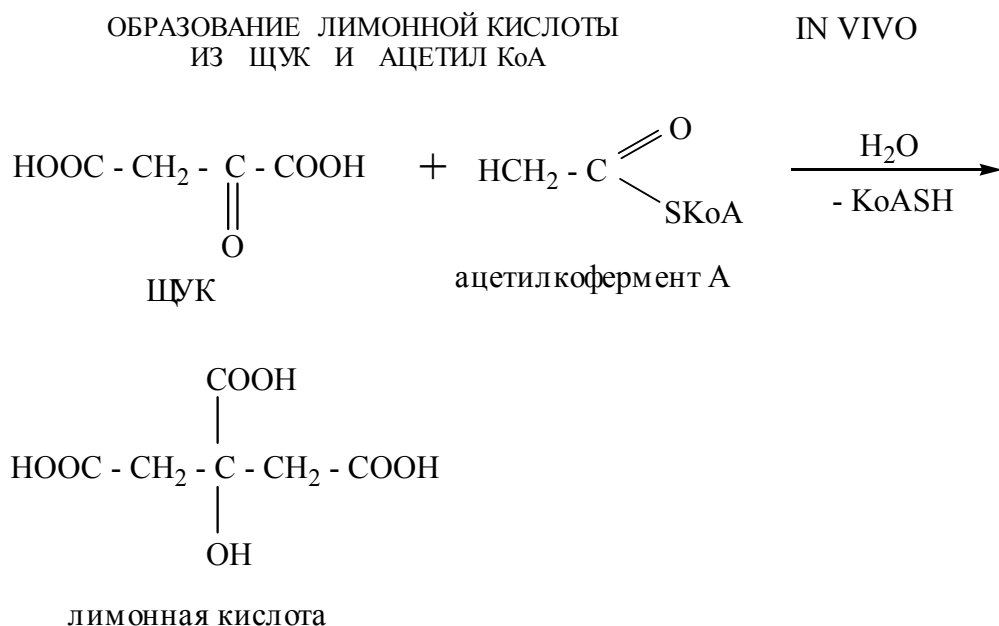
Механизм реакции альдольной конденсации



Реакция альдольной конденсации, а также обратная ей реакция — альдольное расщепление в клетках растений и животных осуществляются при участии ферментов. По типу альдольной конденсации в организме происходит взаимодействие α-кетокислот с ацетилкоферментом А.

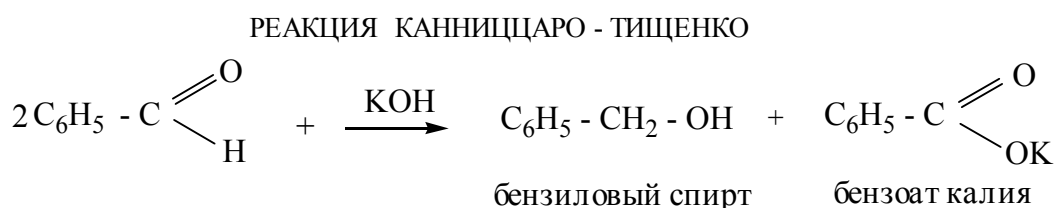


Примером такой реакции является образование лимонной кислоты из щавелевоуксусной кислоты и ацетилКоА.

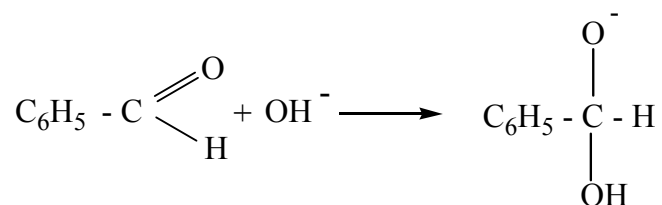


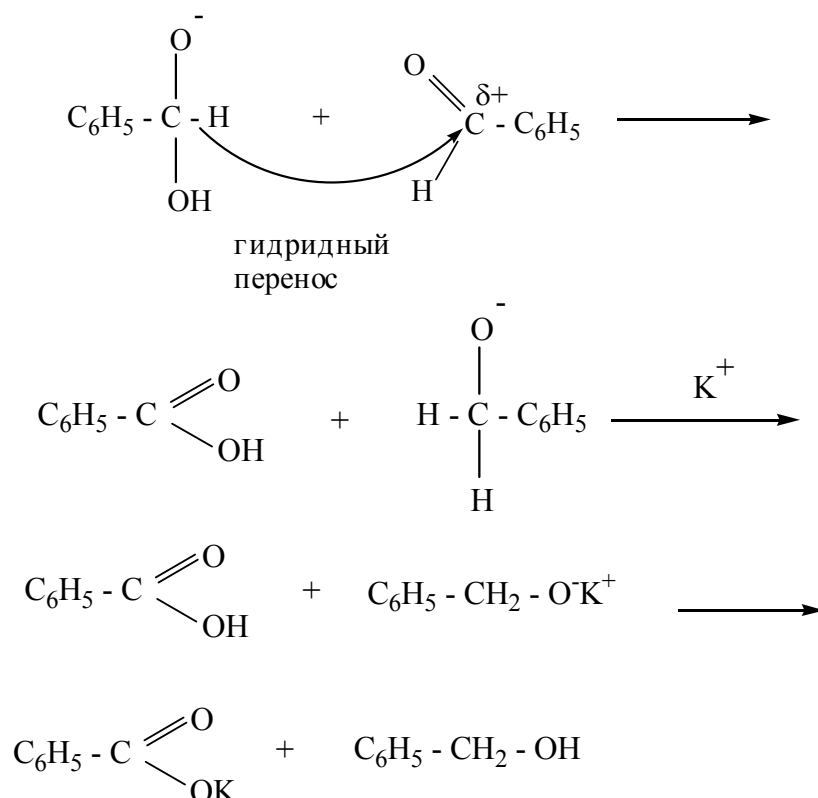
Альдольная конденсация протекает в клетках растений в процессе фотосинтеза, в присутствии основных катализаторов при взаимодействии фосфорилированного диоксиацетона и глицеринового альдегида. Результатом является образование гексозы, а далее поликонденсацией — полисахаридов.

7. Окислительно-восстановительная реакция альдегидов (реакция диспропорционирования или реакция дисмутации). В результате этой реакции одна молекула альдегида окисляется за счет восстановления другой. В органической химии эта реакция носит название Канниццаро-Тищенко.

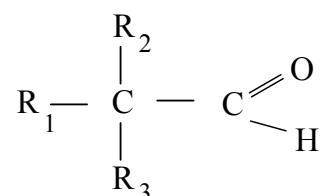


Механизм реакции



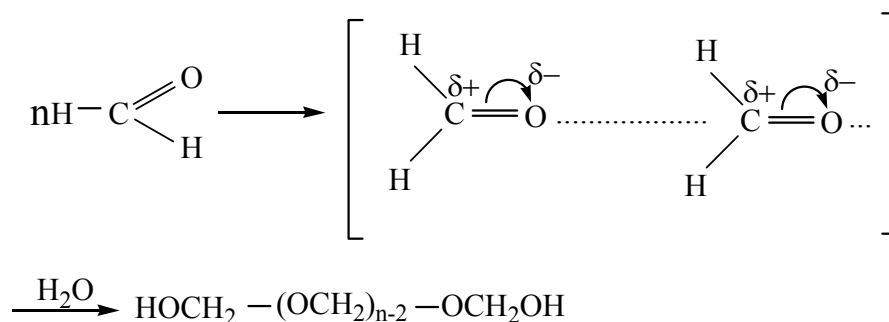


В реакцию Канниццаро-Тищенко вступают альдегиды, не имеющие водородного атома у α -углеродного атома, т. е. ароматические альдегиды, формальдегид и альдегиды, имеющие в α -положении четвертичный атом углерода типа:



8. Реакции полимеризации характерны для альдегидов. Образование полимеров можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки кислородным атомом одной молекулы альдегида карбонильного атома углерода другой молекулы альдегида.

40%-ный формалин при стоянии полимеризуется в полиформальдегид — параформ.



8.3. Реакции окисления и восстановления органических соединений

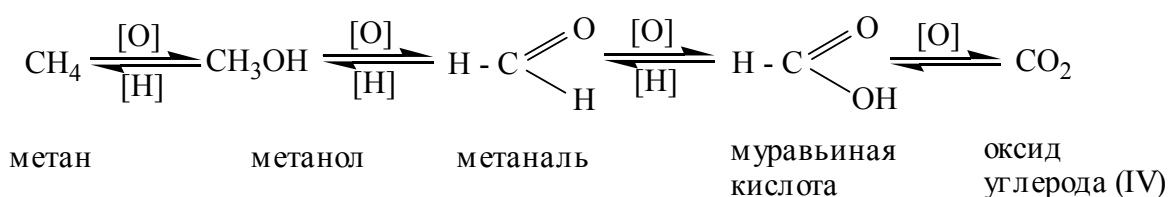
Реакции окисления и восстановления имеют большое значение в процессе метаболизма (катаболизма), в цепи переноса электронов и окислительном фосфорилировании, что составляет основу клеточного дыхания. В результате окисления веществ выделяется энергия, которая запасается в форме высокоэнергетических соединений, таких, как АТФ, а затем расходуется в процессе анаболизма. Реакция окисления способствует детоксикации и выведению ксенобиотиков.

Химические реакции, в процессе которых происходит перенос электронов от одной молекулы к другой, называются окислительно-восстановительными. Под окислением понимают процесс отдачи электронов молекулой, а под восстановлением — приобретение электронов.

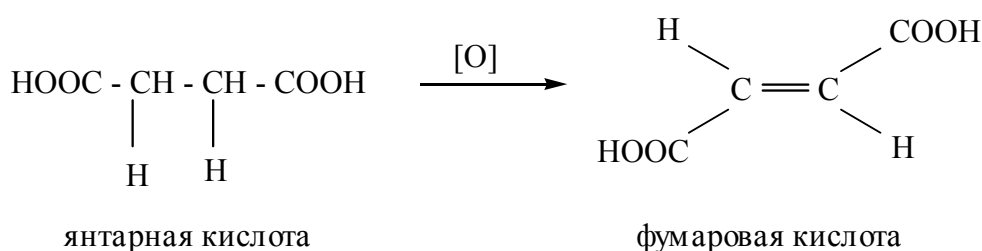
Восстановители — доноры электронов, окислители — акцепторы электронов.

В органической химии под окислением понимают реакции, при которых происходит удаление из молекулы атомов водорода или образование более полярных связей из менее полярных.

Пример такого ОВ ряда.



Примерами реакций окисления и восстановления являются реакции дегидрирования и гидрирования. Например, на одной из стадий ЦТК происходит окисление янтарной кислоты до фумаровой



Реакция катализируется ферментом, а коферментом этой реакции является флавинадениндинуклеотид (ФАД). ФАД принимает два атома водорода и превращается в ФАД·Н₂.

Механизмы окисления и восстановления

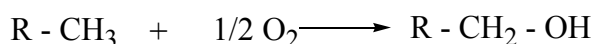
Существуют несколько способов передачи электронов от одной молекулы к другой.

1. Прямой перенос \bar{e} (одноэлектронный перенос) $\text{Fe}^{2+} - \bar{e} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$. Эта ОВ пара может отдавать свои электроны любому восстанавливаемому соединению.

2. Перенос атома водорода (свободнорадикальный разрыв связи R–H).
3. Перенос электронов от донора к акцептору в форме гидрид-иона H^- .
4. Перенос путем прямого взаимодействия органического восстановителя с кислородом, приводящего к продукту с ковалентно-связанным кислородом.

Примером последней реакции может служить алифатическое гидроксирование – один из путей биотрансформации лекарственных средств (ЛС) в организме, приводящий к повышению полярности и гидрофильности ЛС, что способствует их выведению из организма.

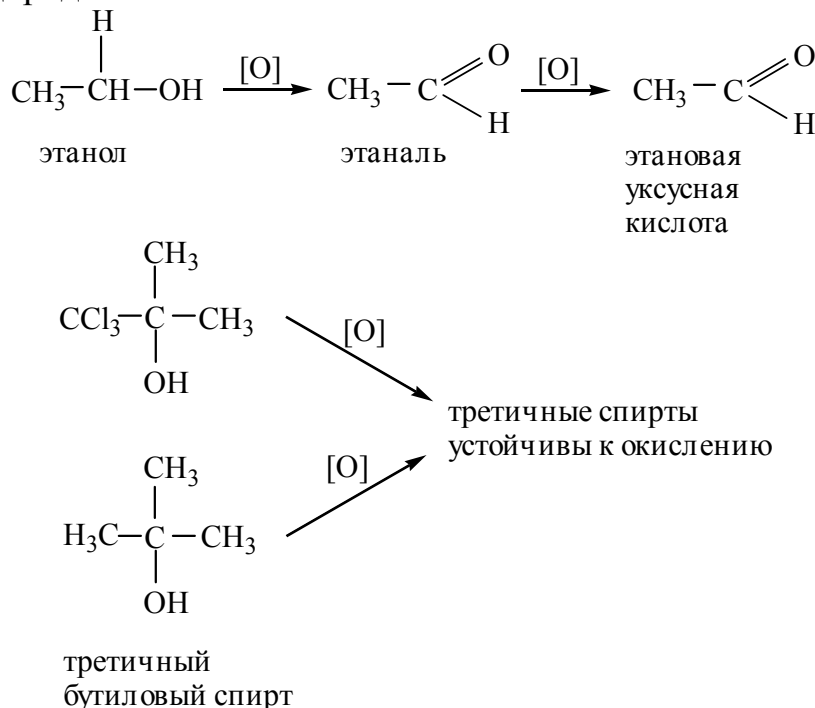
При этом происходит взаимодействие ЛС с кислородом в митохондриях.



Алифатическое гидроксирование встречается для многих ЛС: бутамида, хлорпропамида, диазепама и других ксенобиотиков.

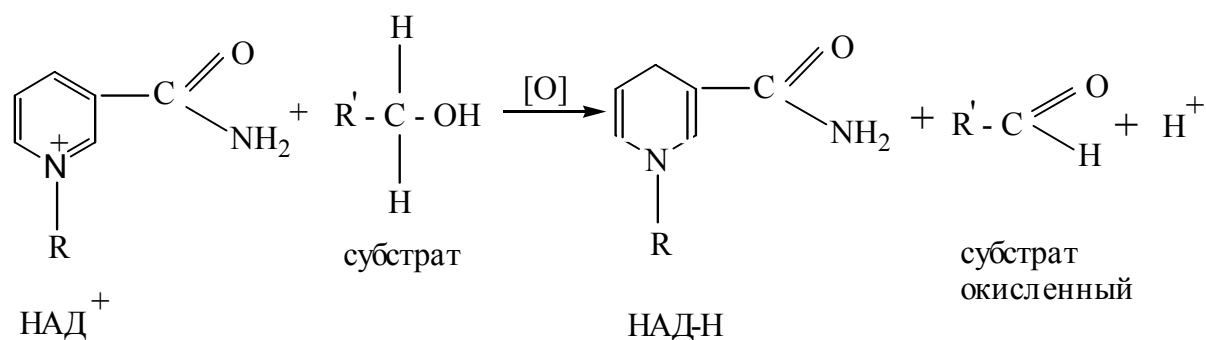
Окисление гидроксильных и оксогрупп

Спирты обладают большей способностью к окислению, чем насыщенные углеводороды.



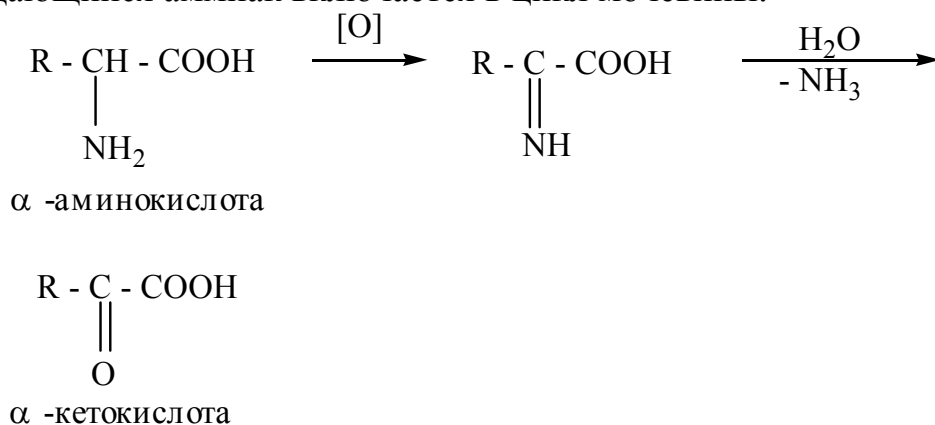
Первичные и вторичные спирты легко окисляются до альдегидов и кетонов соответственно, третичные спирты к окислению устойчивы. Альдегиды окисляются в более мягких условиях, чем спирты, реакция окисления альдегидов до соответствующих кислот является качественной на альдегиды (серебряного зеркала и с $Cu(OH)_2$).

В организме окисление спиртов — ферментативная реакция, катализируется НАД(Ф) – зависимыми дегидрогеназами, коферментом которых является $НАД^+$ или $НАДФ^+$, которые выступают в качестве акцептора электронов.



Реакция окисления с участием НАД⁺ происходит по механизму гидридного переноса. Присоединение гидрид-иона приводит к образованию восстановленной формы НАД·Н. Очевидно, что НАД·Н может, в свою очередь, выступать в роли поставщика гидрид-иона и тем самым участвовать в реакциях восстановления.

Окислительное дезаминирование — пример биологически важной реакции окисления с участием НАД⁺ зависимых ферментов оксидаз. С помощью этой реакции снижается избыток α-аминокислот в организме, высвобождающийся аммиак включается в цикл мочевины.



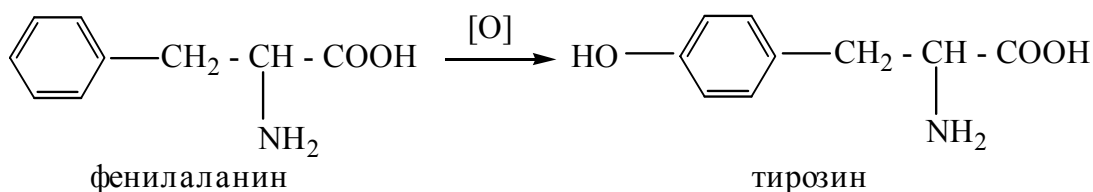
Окисление непредельных и ароматических соединений

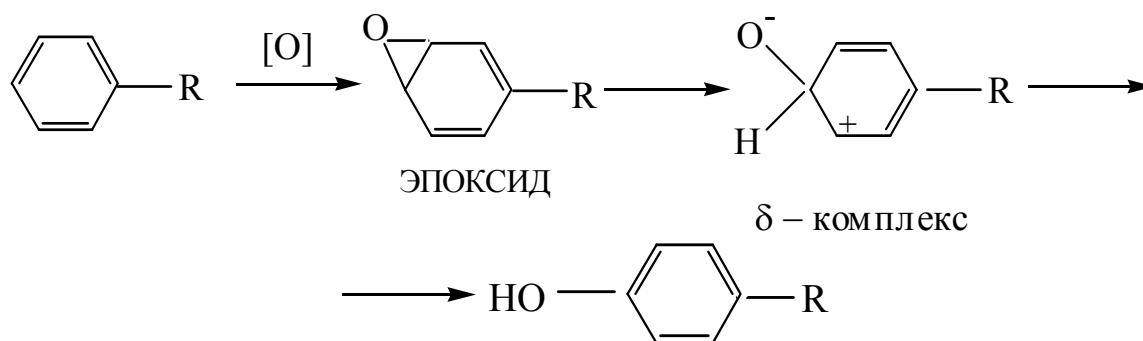
Микросомальное окисление кислородом двойных связей приводит к образованию эпоксидов. Кислород при этом восстанавливается до H₂O.

Эпоксиды конденсированных ароматических соединений канцерогенны.

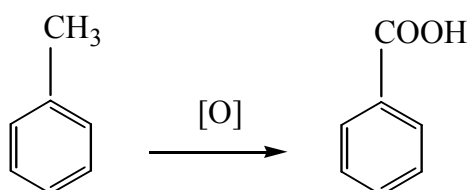
Образование эпоксидов является промежуточным этапом реакции ароматического гидроксирования.

Так, гидроксирование незаменимой α-аминокислоты — фенилаланина приводит к получению заменимой α-АМК — тирозина.





В целом ароматическое кольцо довольно устойчиво к окислению, однако у соединений, имеющих алифатические боковые цепи окислению подвергается α -углеродный атом боковой цепи.

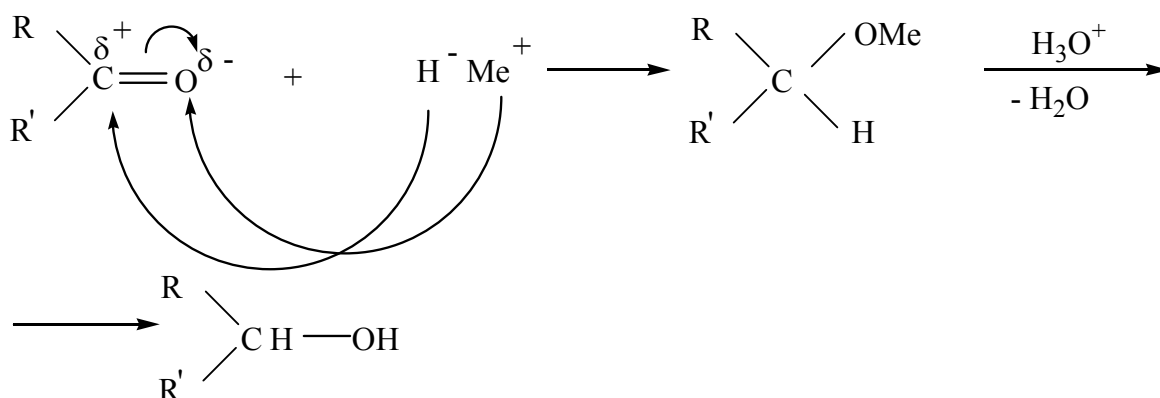


Поэтому толуол менее токсичен, чем бензол, так как в организме толуол окисляется в бензойную кислоту, которая ввиду высокой полярности сравнительно быстро выводится из организма.

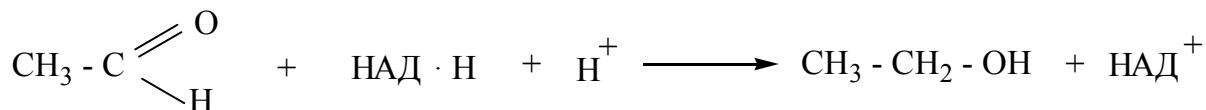
Реакции восстановления

Реакции восстановления обратны рассмотренным реакциям окисления: восстановление альдегидов приводит к образованию первичных спиртов; кетонов — вторичных спиртов.

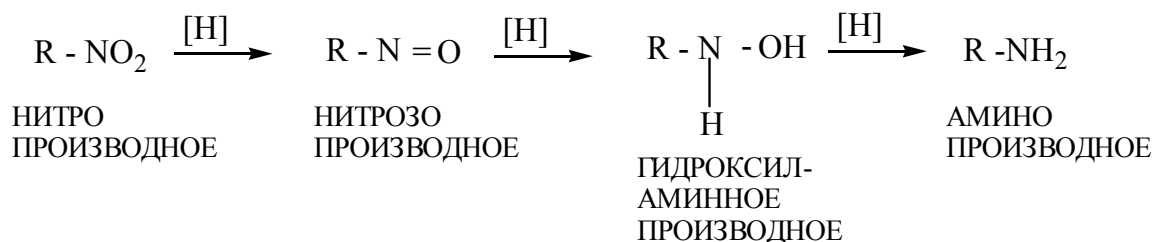
В качестве восстанавливающего агента *in vitro* используют алюмогидрид лития либо гидриды щелочных металлов.



In vivo восстановление карбонильной группы происходит с участием ферментов, коферментом которых является НАД \cdot Н, поставляющий гидрид-ион.

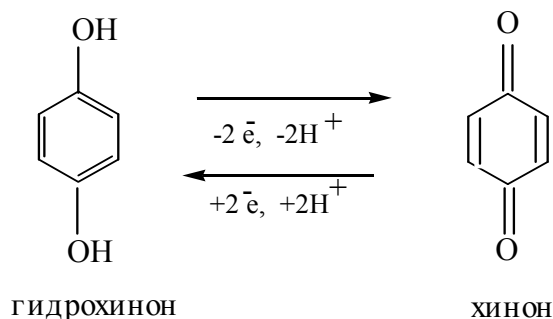


Несколько отличным путем происходит восстановление нитросоединений. Эта реакция характерна для лекарственных средств производных ряда нитрофурана, в которых, в результате биотрансформации происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы через нитрозо- и гидроксил-аминное производное.



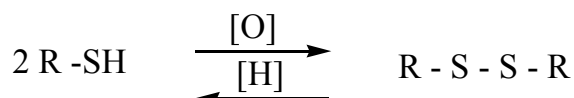
Обратимые ОВ системы организма

К обратимым ОВ системам организма относятся: гидрохинон-хинон и сульфид-дисульфид. Легкость перехода из окисленной в восстановленную форму и обратимость таких реакций служат основой для их участия в биологически важных процессах.

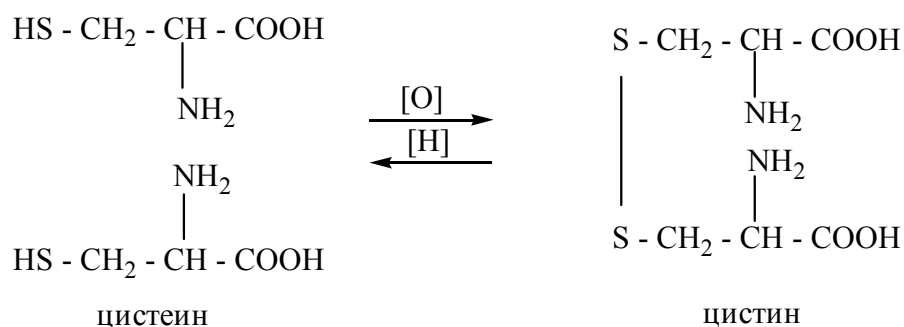


Система гидрохинон-хинон входит в состав кофермента Q-убихинон, который участвует в переносе электронов в митохондриях и дыхательной цепи.

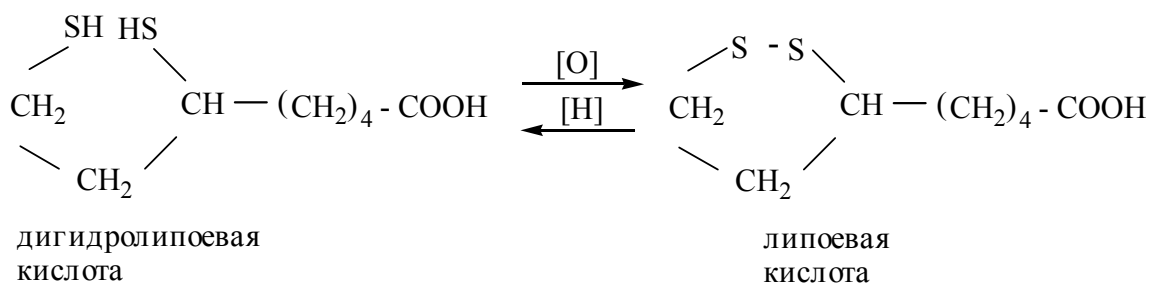
Легкость и обратимость реакций окисления-восстановления в системе тиол-дисульфид играют важную роль в формировании пространственной структуры белков. Тиолы легко подвергаются окислению, причем в отличие от спиртов расщепляется не С–Н связь, а S–H связь.



Из двух молекул цистеина образуется цистин. Дисульфидная связь содержится во многих пептидах и белках и участвует в создании третичной структуры. Особенно много цистеиновых звеньев в белке волос и шерсти — кератин.



Превращение дигидролипоевой кислоты в липоевую играет важную роль в регулировании углеводного и липидного обмена.



Радикальные реакции окисления происходят при пероксидном окислении липидов в клеточных мембранах.

ЛЕКЦИЯ 9

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. ВЫСШИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА, СВОЙСТВА. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ, ТИОЭФИРЫ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

План

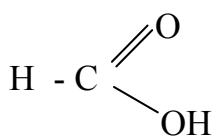
- 9.1. Классификация и номенклатура карбоновых кислот.
- 9.2. Электронное и пространственное строение карбоксильной группы.
- 9.3. Реакции нуклеофильного замещения (S_N).
- 9.4. Сложные эфиры, тиоэфиры, их биологическая роль.

9.1. Классификация и номенклатура карбоновых кислот

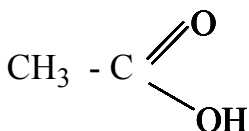
Карбоновые кислоты классифицируют по числу карбоксильных групп на одно-, двух-, трех- и многоосновные кислоты.

По природе радикала с которым связана карбоксильная группа различают предельные (жирные), непредельные и ароматические кислоты.

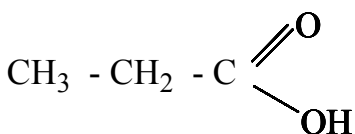
ПРЕДЕЛЬНЫЕ ОДНООСНОВНЫЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ



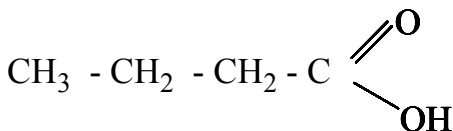
метановая, муравьиная



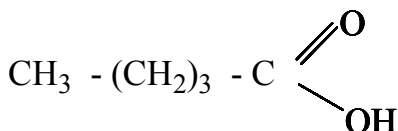
этановая, уксусная



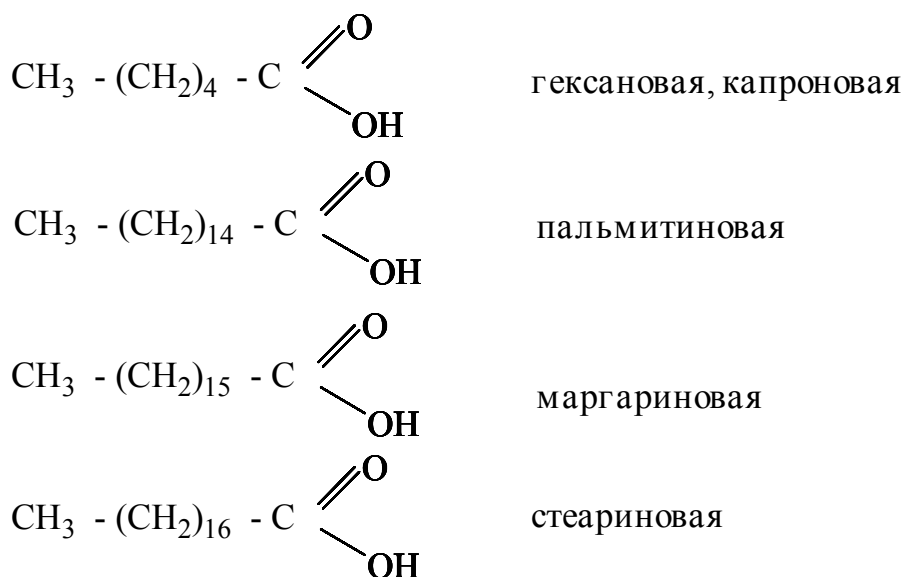
пропионовая, пропановая



масляная, бутановая



пентановая, валериановая



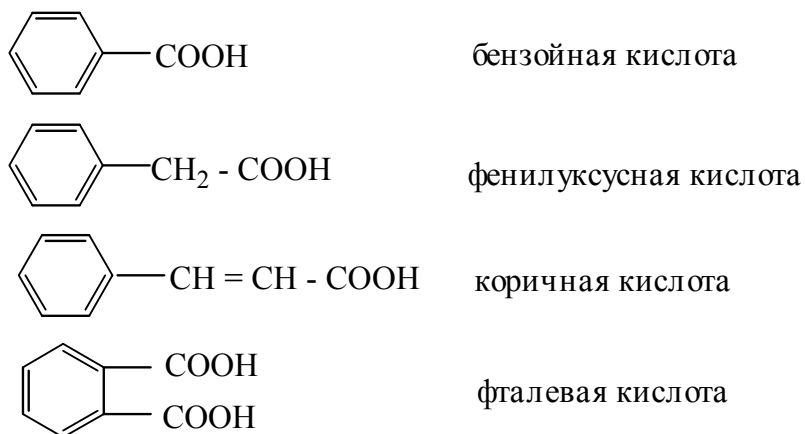
ДВУХОСНОВНЫЕ ПРЕДЕЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ

HOOC - COOH	этандиовая, щавелевая
HOOC - CH ₂ - COOH	пропандиовая, малоновая
HOOC - CH ₂ - CH ₂ - COOH	бутандиовая, янтарная
HOOC - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - COOH	пентандиовая, глутаровая

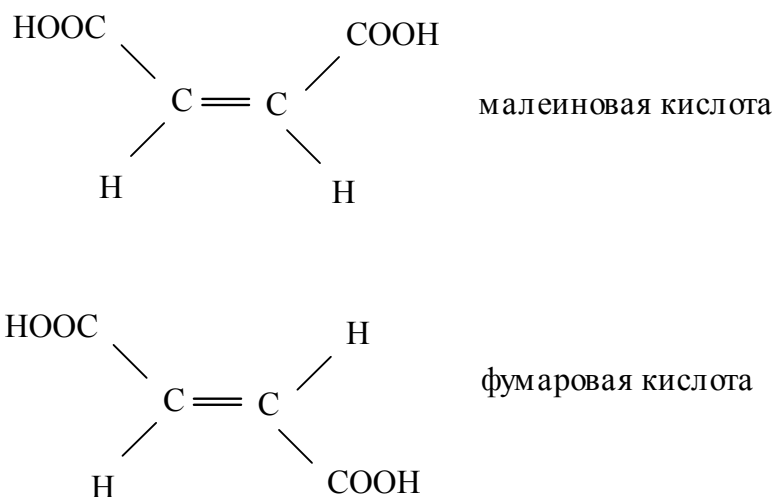
НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ ОДНООСНОВНЫЕ КИСЛОТЫ

H ₂ C = CH - COOH	пропеновая, акриловая
H ₃ C - CH = CH - COOH	бутен-2-овая, кротоновая
H ₃ C - (CH ₂) ₇ - CH = CH - (CH ₂) ₇ - COOH	олеиновая
H ₃ C - (CH ₂) ₄ - CH = CH - CH ₂ - CH = CH - (CH ₂) ₇ - COOH	линолевая
H ₃ C - CH ₂ - CH = CH - CH ₂ - CH = CH - CH ₂ - CH = CH - (CH ₂) ₇ - COOH	линоленовая
H ₃ C - (CH ₂) ₄ - CH = CH - CH ₂ - CH = CH - CH ₂ - CH = CH - CH ₂ - CH = CH - (CH ₂) ₃ - COOH	арахидоновая

АРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ



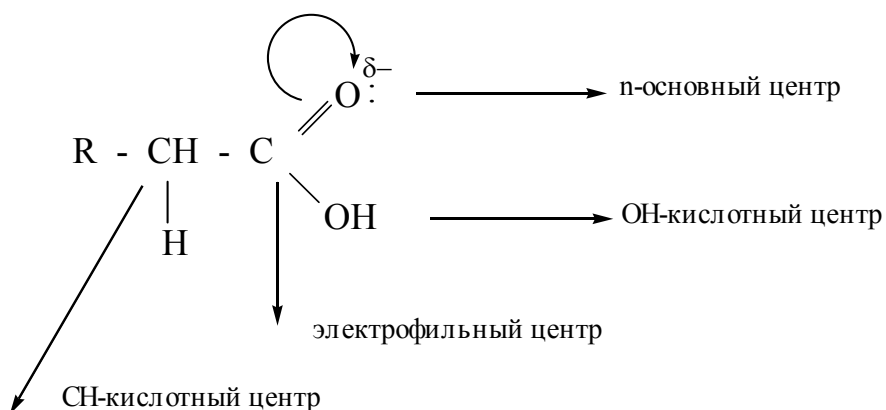
НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ ДВУХОСНОВНЫЕ КИСЛОТЫ



9.2. Электронное и пространственное строение карбоксильной группы

Карбоксильная группа состоит из карбонильной и гидроксильной групп, которые взаимно влияя друг на друга приводят к новому качеству.

Рассмотрим реакционные центры в молекулах карбоновых кислот:



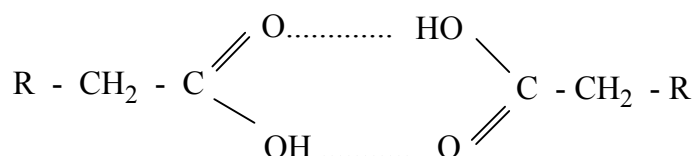
Исходя из электронного строения и электронных эффектов (индуктивного и мезомерного) можно охарактеризовать реакционную способность карбоновых кислот следующим образом.

1. У карбоновых кислот повышены основные свойства атома кислорода по сравнению с оксосоединениями.

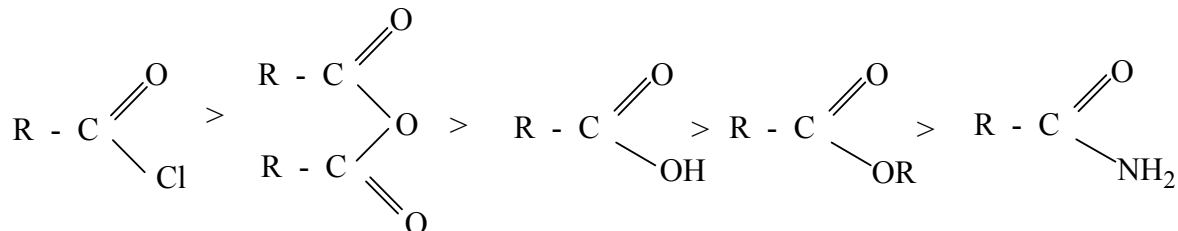
2. За счет p, π -сопряжения в карбоксильной группе кислотность по сравнению со спиртами сильно повышена.

3. У карбоновых кислот частичный положительный заряд на карбоксильном атоме углерода меньше, чем в оксосоединениях, т. е. кислоты менее активны к восприятию атаки нуклеофильным реагентом, поэтому для кислот характерны реакции S_N , а не A_N , как для оксосоединений.

4. За счет одновременного наличия и кислотных и основных центров, карбоновые кислоты способны к ассоциации и, как правило, существуют в виде димеров.



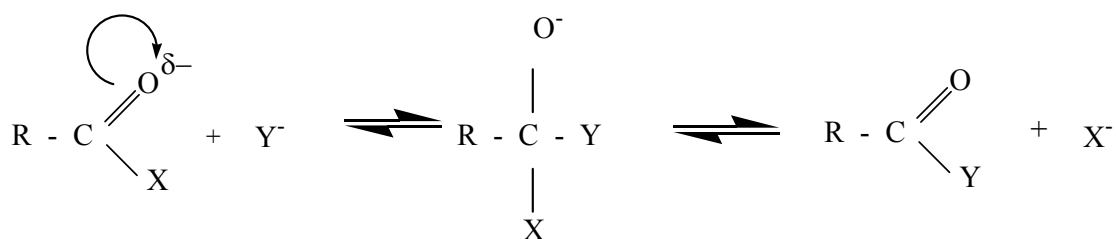
По легкости вступления в реакции S_N производные карбоновых кислот можно расположить в следующем порядке:



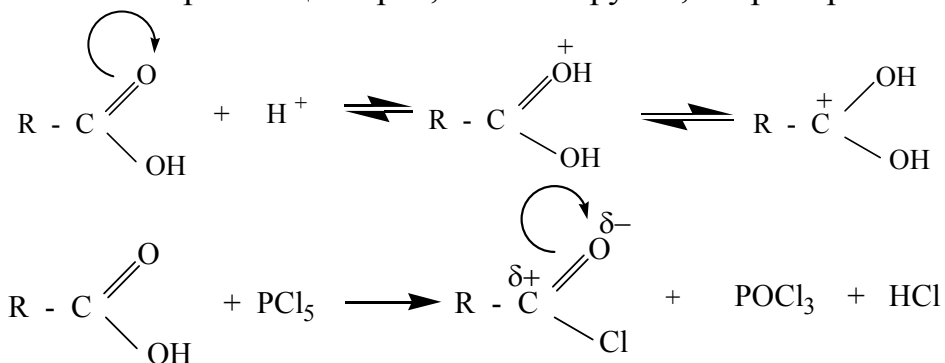
9.3 Реакции нуклеофильного замещения (S_N)

Реакции S_N характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных, что обусловлено полярностью связи $\text{C} - \text{X}$ ($\text{X} - \text{OH}$; $-\text{Hal}$; OR ; $-\text{OCOR}$; $-\text{NH}_2$ и т.д.).

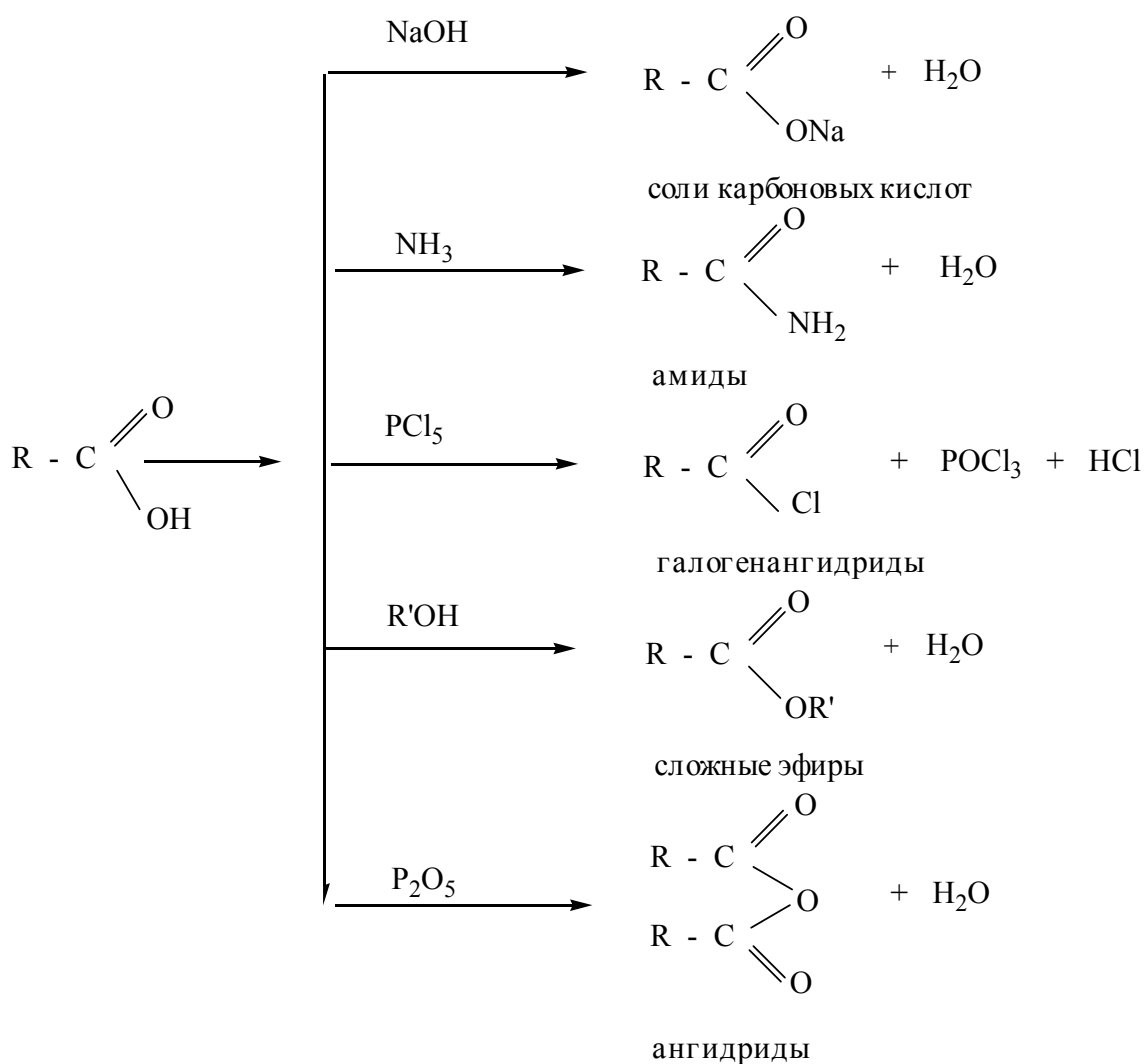
СХЕМА МЕХАНИЗМА РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У АТОМА УГЛЕРОДА В sp^2 ГИБРИДИЗАЦИИ



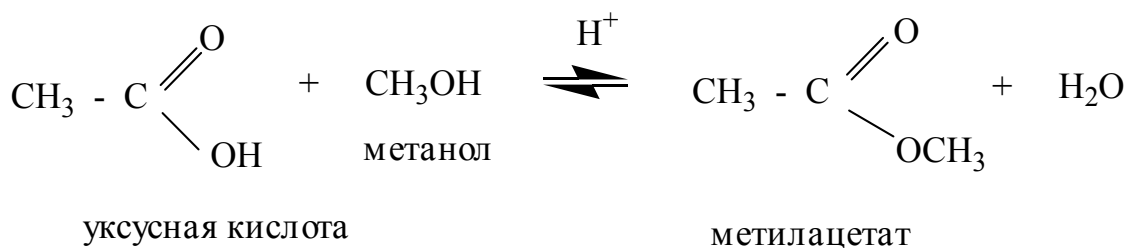
По такому механизму реакция протекает при наличии сильного нуклеофила Y^- и хорошо уходящей группы X^- . Увеличение реакционной способности карбоновых кислот в S_N реакциях осуществляется путем повышения электрофильности атома углерода карбоксильной группы, что достигается либо использованием кислотного катализа, либо введением в карбоксильную группу более сильных электроноакцепторов, чем OH-группа, например галогена:



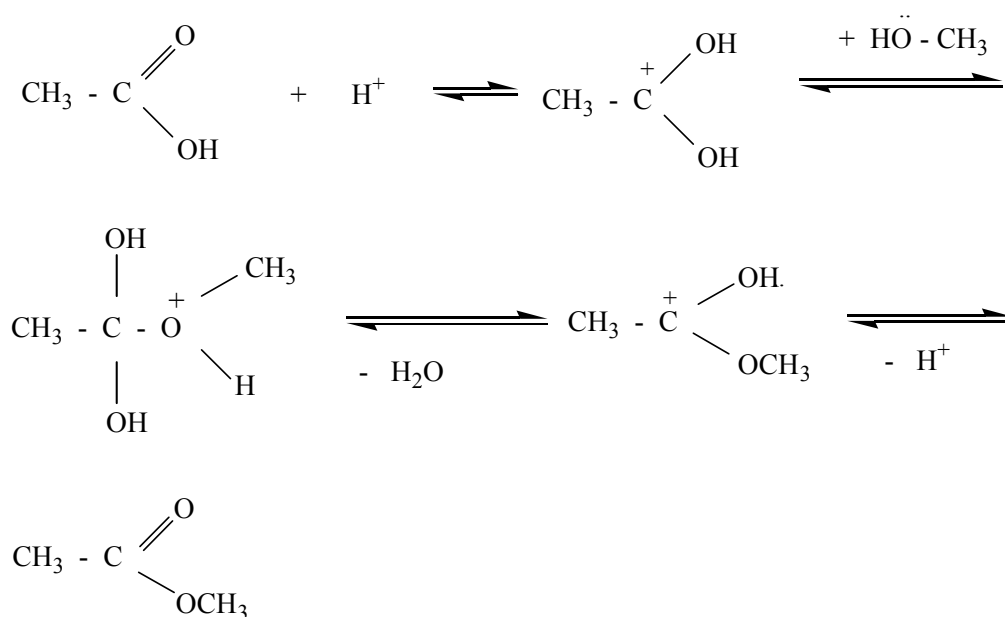
ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ S_N В РЯДУ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ



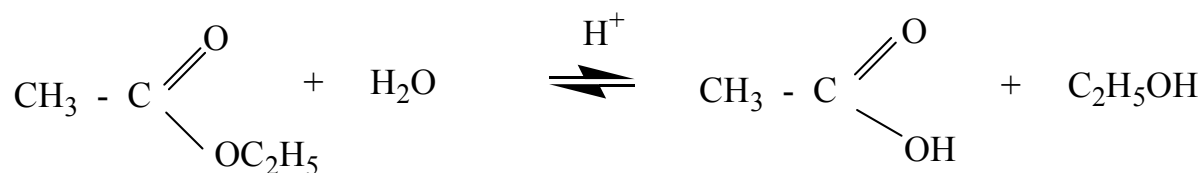
Реакция этерификации и гидролиз сложных эфиров — это наиболее важные реакции S_N , имеющие аналогии в биологических системах.



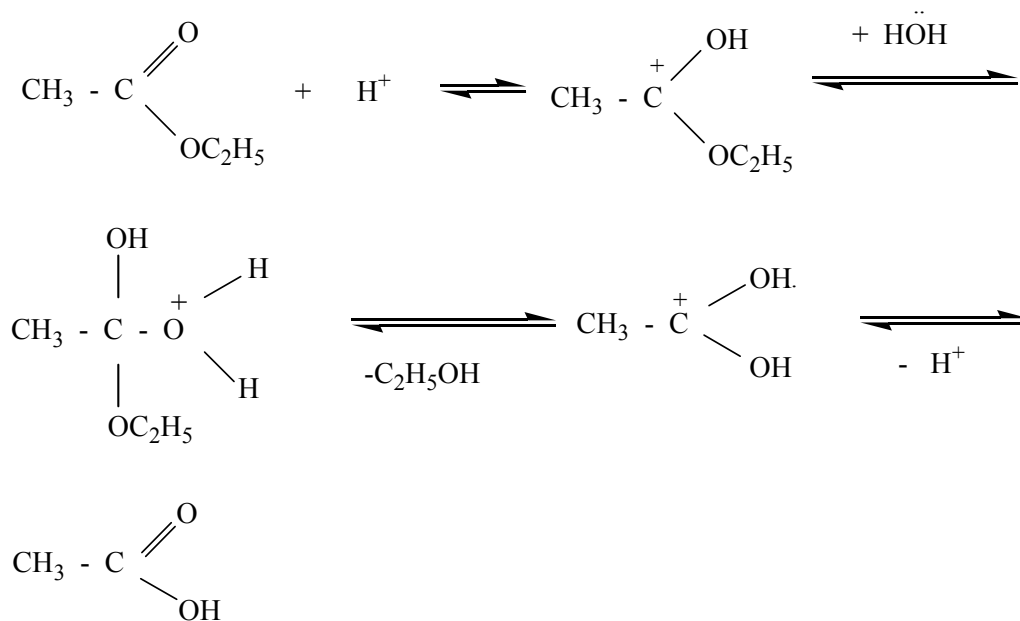
МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ



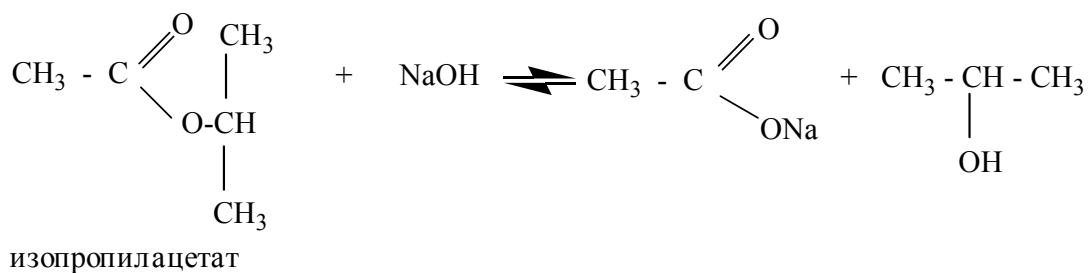
Реакция протекает в присутствии минеральных кислот, так как спирт является слабым нуклеофилом. Все стадии обратимы, поэтому образующиеся сложные эфиры являются нестойкими соединениями и гидролизуются в кислой среде.



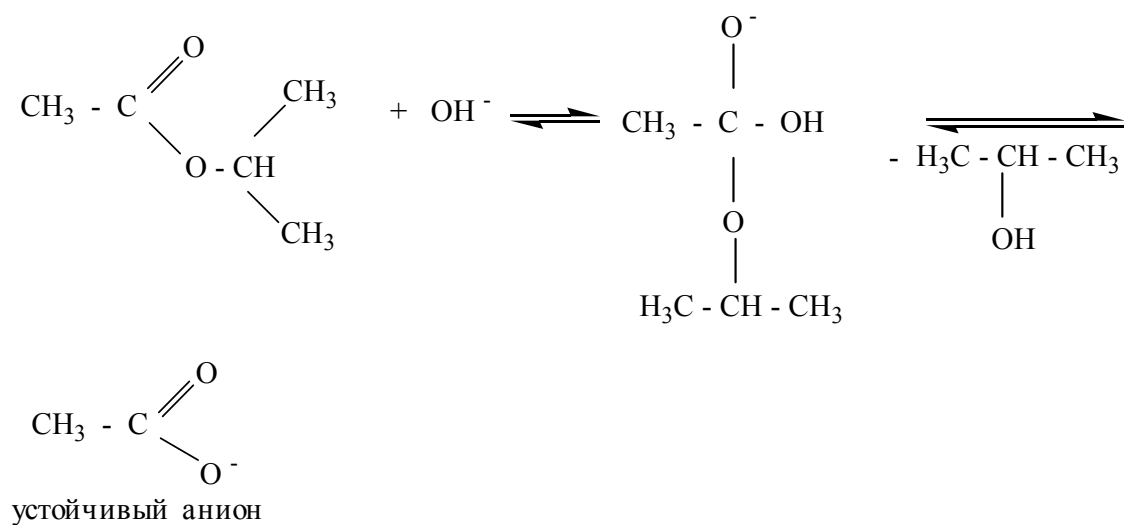
МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА



В щелочной среде гидролиз необратим, причиной этого является образование в щелочной среде стабильного ацилат-иона. Рассмотрим механизм щелочного гидролиза на примере гидролиза изопропилацетата.

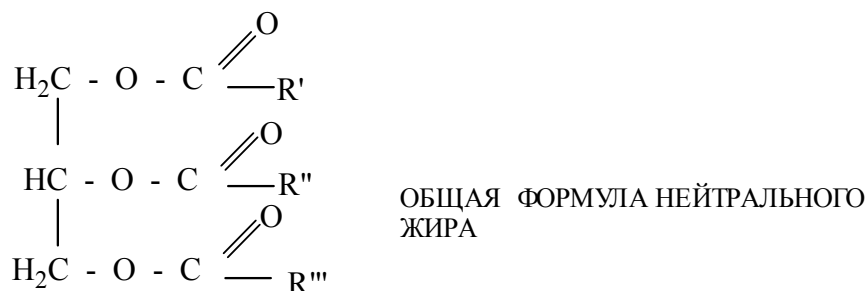


МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА

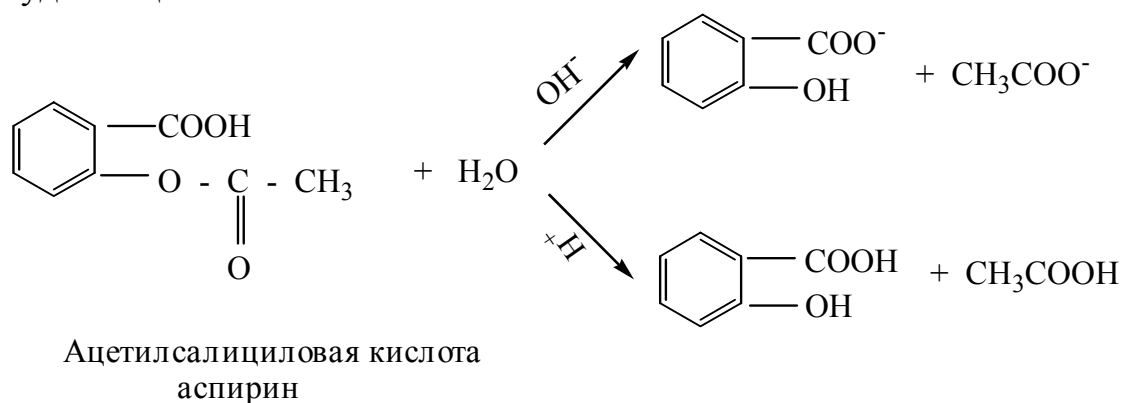


Для практического получения сложных эфиров обычно используют реакцию ацилирования спиртов галогенангидридами или ангидридами кислот, при этом выход эфиров составляет от 60 до 80% (в отличие от ацилирования кислотами, где выход составляет приблизительно 30–40%).

Сложными эфирами являются жиры и липиды, в образовании которых принимают участие многоатомные спирты и высшие жирные кислоты (ВЖК).

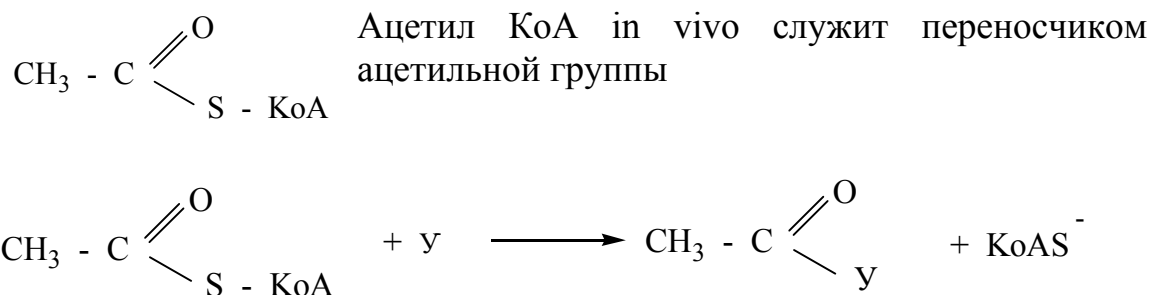


Многие лекарственные препараты являются сложными эфирами. Поэтому всегда следует учитывать возможность их гидролиза в кислой среде желудка и щелочной — кишечника.

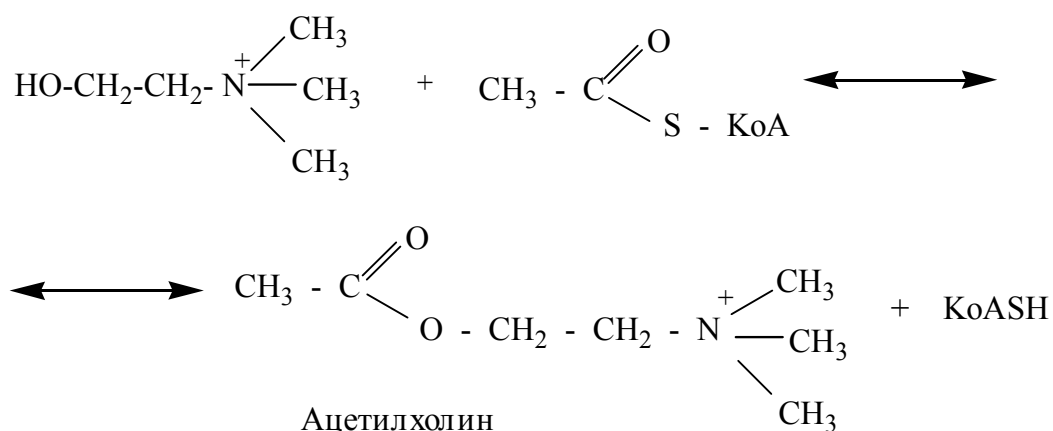


Сложные тиоэфиры $\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ | \\ \text{SR} \end{array}$ наряду со сложными эфирами являются

наиболее распространенными в природе производными карбоновых кислот. В организме таким представителем биологически-активных тиоэфиров является *ацетил КоА*.



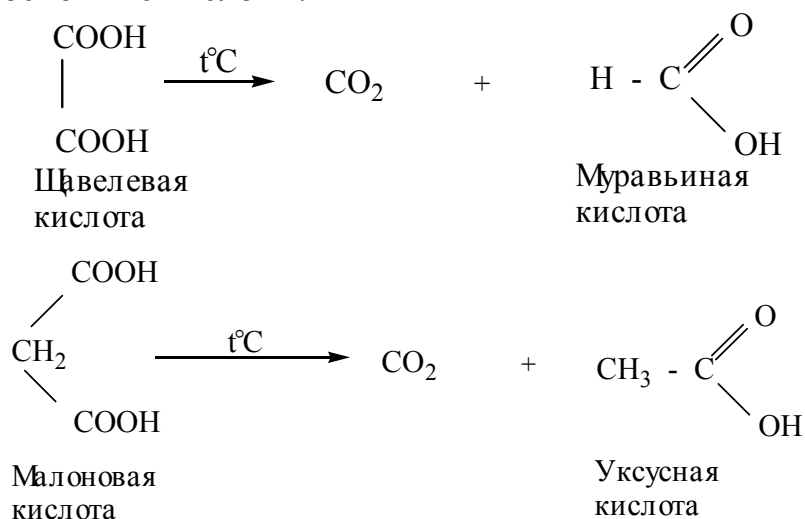
Таким образом осуществляется превращение холина в ацетилхолин – нейромедиатор, посредник при передаче нервного импульса.



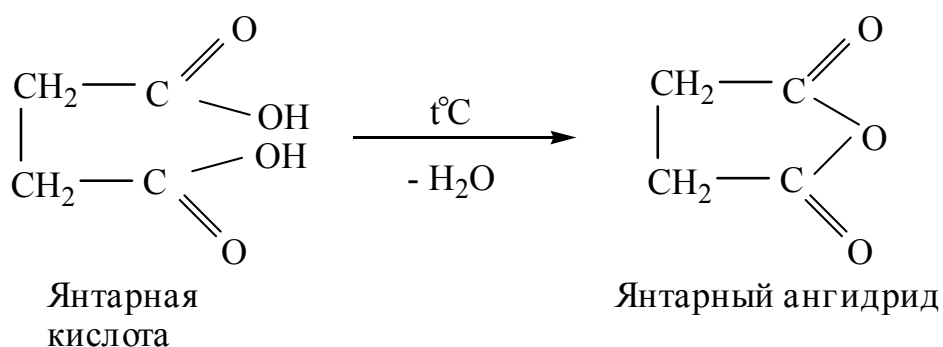
Ацетилхолин синтезируется в окончаниях нервных волокон и мигрирует к белковому рецептору следующей нервной клетки. Так происходит передача нервного импульса. Связывание ацетилхолина с белковым рецептором является причиной передачи сигнала далее, а ацетилхолин гидролизуется, оставляя клетку готовой для приема следующего сигнала.

Реакции декарбоксилирования

Реакции декарбоксилирования карбоновых кислот — энергетически выгодный процесс, т.к. в результате образуется устойчивая молекула CO_2 . Декарбоксилирование характерно для кислот у которых в α -положении имеется электроноакцепторный заместитель. Легче всего декарбоксилируются двухосновные кислоты.

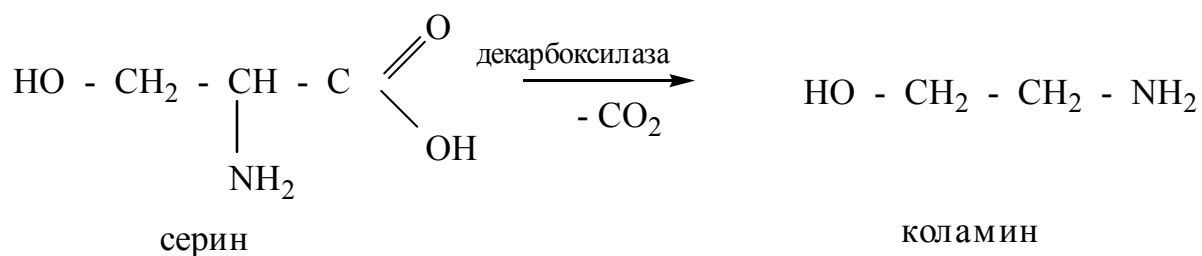


Щавелевая и малоновая кислоты легко при нагревании декарбоксилируются, а при нагревании янтарной и глутаровой кислот происходит образование циклических ангидридов, что обусловлено образованием пяти- или шестичленных гетероциклов, имеющих устойчивые конформации «полукресла» и «кресла».

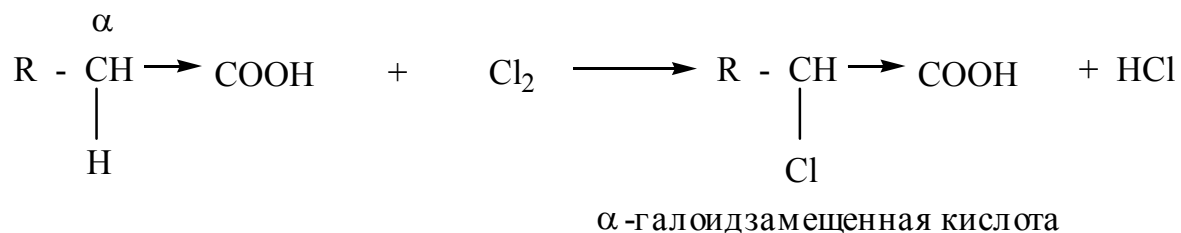


В биологических системах реакции декарбоксилирования протекают с участием ферментов — декарбоксилаз.

Декарбоксилирование аминокислот приводит к образованию биогенных аминов.



В насыщенных алифатических кислотах в результате ЭА-влияния карбоксильной группы появляется СН — кислотный центр у α -углеродного атома. Это хорошо проявляется в реакциях галогенирования.



Галоидзамещенные кислоты широко используются для синтеза биологически важных соединений — гидрокси- и аминокислот.

ЛЕКЦИЯ 10

ЛИПИДЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ. ФОСФОЛИПИДЫ КАК СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

План

- 10.1. Классификация и биологическая роль липидов.
- 10.2. Омыляемые липиды. Воска, нейтральные жиры, масла.
- 10.3. Сложные липиды. Фосфолипиды как структурные компоненты биологических мембран.
- 10.4. Свойства омыляемых липидов.

10.1. Классификация и биологическая роль липидов

К липидам относят большую группу веществ растительного и животного происхождения. Эти вещества весьма разнообразны по составу и строению. Общей характеристикой липидов является их отношение к растворителям: они нерастворимы в воде, а растворяются в неполярных и слабополярных органических растворителях (бензол, петролейный эфир, тетрахлорметан, диэтиловый эфир и т.п.). С помощью этих растворителей их экстрагируют из растительного и животного материала.

Биологическая роль липидов

1. Липиды (фосфолипиды) принимают участие в образовании клеточных мембран. Белково-липоидные мембраны окружают клетку с внешней стороны и играют важную роль в обмене веществ между клеткой и окружающей средой (функция мембраны — пропускать в клетку одни вещества и выводить другие не по законам осмоса).

2. Энергетическая функция. Липиды играют важную роль в питании, освобождая при окислении большое количество энергии (1 г жира при полном окислении выделяет 38 кДж энергии), что приблизительно в 2 раза больше чем при окислении белков и углеводов.

3. Структурная, формообразующая функция. Формы тела непосредственно связаны с данной функцией.

4. Защитная функция. Липиды в организме выполняют роль термоизоляционного материала, так как неполярная природа липидов является причиной их низкой электро- и теплопроводности. Они предохраняют организм как от охлаждения, так и от перегрева.

5. Липиды служат растворителем для жирорастворимых витаминов.

6. Липиды выполняют в организме чисто механическую функцию, защищая кровеносные сосуды и нервы от сдавливания, предохраняют

некоторые внутренние органы (почки), предохраняют плод в организме матери (жировая подушка).

7. Жиры — источники воды для организма. При окислении 100 г жира образуется 107 г воды (окисление такого же количества белков и углеводов приводит к образованию только 40–50 г воды).

8. Регуляторная функция. Липиды являются составной частью стероидных, половых гормонов, которые выполняют регуляторные функции.

9. Жиры, выделяемые кожными железами служат смазкой для кожи (придают ей эластичность), обеспечивают несмачиваемость перьев у птиц.

10.2. Омыляемые липиды. Воска, нейтральные жиры, масла

По отношению к гидролизу липиды делят на две групп – омыляемые и неомыляемые липиды.

Омыляемые липиды гидролизуются в кислой и щелочной среде. При гидролизе в щелочной среде образуются соли высших карбоновых кислот (мыла), глицерин и другие компоненты.

Неомыляемые липиды гидролизу не подвергаются.

Основу строения омыляемых липидов составляют высшие одноатомные спирты, трехатомный спирт глицерин, двухатомный непредельный аминспирт — сфингозин. Спирты ацилированы высшими карбоновыми кислотами. В случае глицерина и сфингозина один из спиртовых гидроксильных может быть этерифицирован замещенной фосфорной кислотой.

Высшие жирные кислоты (ВЖК)

В состав омыляемых липидов входят различные карбоновые кислоты от C_4 до C_{28} . Это в основном монокарбоновые кислоты с неразветвленной цепью и четным числом атомов углерода, что определяется особенностями их биосинтеза. Наиболее распространены кислоты с числом атомов углерода 16–18.

ВЖК, входящие в состав липидов подразделяют на следующие виды:

Предельные ВЖК

$CH_3(CH_2)_{14}COOH$ $C_{15}H_{31}COOH$ пальмитиновая кислота

$CH_3(CH_2)_{15}COOH$ $C_{16}H_{33}COOH$ маргариновая кислота

$CH_3(CH_2)_{16}COOH$ $C_{17}H_{35}COOH$ стеариновая кислота

Непредельные ВЖК

$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$

$C_{17}H_{33}COOH$ олеиновая кислота

$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$

$C_{17}H_{31}COOH$ линолевая кислота



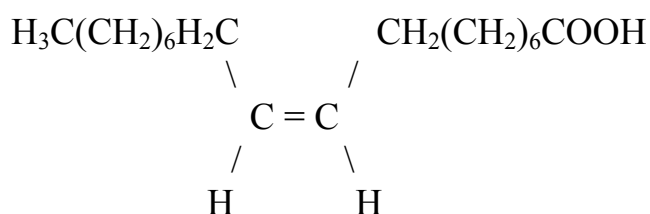
$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ линоленовая кислота



$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$ арахидоновая кислота

Насыщенные кислоты — твердые воскообразные вещества, ненасыщенные — жидкие.

Ненасыщенные ВЖК входят в состав липидов только в цис-форме.

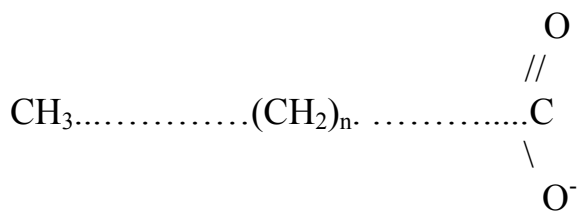


Олеиновая кислота

Олеиновая кислота является самой распространенной в природных липидах. В некоторых жирах она составляет около половины от общей массы кислот. Из насыщенных ВЖК наиболее распространены пальмитиновая и стеариновая кислоты.

Человеческий организм способен синтезировать насыщенные жирные кислоты, а также ненасыщенные с одной двойной связью. Ненасыщенные ВЖК с двумя и более двойными связями типа линолевой, линоленовой, арахидоновой кислот должны поступать в организм с пищей, в основном с растительными маслами. Эти кислоты называют *незаменимыми*. Они выполняют ряд важных функций, в частности арахидоновая кислота является предшественником в синтезе простагландинов — важнейших гормональных биорегуляторов. Простагландины впервые обнаружены в семенной жидкости баранов. Они вызывают понижение артериального давления и сокращение мышц, обладают широким спектром биологической активности, в частности вызывают болевые ощущения. Анальгетики уменьшают боль, так как подавляют биосинтез простагландинов. Ненасыщенные ВЖК и их производные применяются в качестве лекарственных препаратов для предупреждения и лечения атеросклероза (препарат линетол — смесь ненасыщенных ВЖК и их эфиров).

ВЖК нерастворимы в воде, так как их молекулы содержат большой неполярный углеводородный радикал, эта часть молекулы называется гидрофобной. Однако их натриевые, калиевые и аммониевые соли (мыла), будучи гидролизованы в воде, обладают хорошей растворимостью, так как содержат высокополярный гидрофильный анион карбоксильной группы.



Неполярный «хвост»

Полярная «головка»

Высшие жирные кислоты обладают химическими свойствами карбоновых кислот, ненасыщенные к тому же и свойствами алкенов (характерны реакции присоединения и окислительного расщепления по двойным связям).

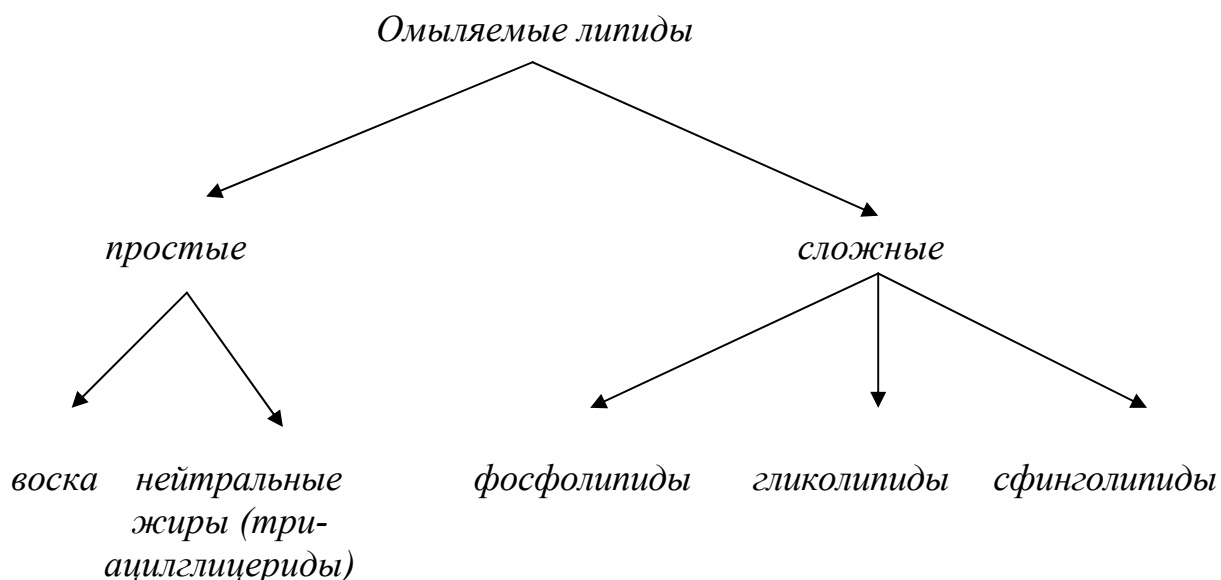


Рисунок 7 — Классификация омыляемых липидов

Простые липиды. К ним относятся воска, жиры и масла. Воска представляют собой сложные эфиры высших одноатомных спиртов и высших жирных кислот. Они практически нерастворимы в воде. Синтетические и природные воска широко применяются в быту, медицине (например, в стоматологии).

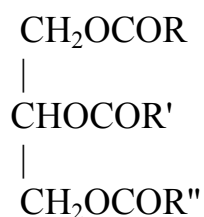
Природные воска являются конечными продуктами метаболизма, основная роль которых сводится к образованию защитных покрытий. Пчелиный воск — мирицилпальмитат представляет собой сложный эфир, образованный мирициловым спиртом и пальмитиновой кислотой $\text{C}_{31}\text{H}_{63}\text{O}\text{COC}_{15}\text{H}_{31}$.

Главным компонентом спермацета является цетиловый эфир пальмитиновой кислоты $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}\text{COC}_{15}\text{H}_{31}$.

Воска выполняют защитную функцию, покрывая поверхность кожи, меха, перьев, листьев и плодов. Восковое покрытие листьев и плодов растений уменьшает потерю влаги и снижает возможность инфекции. Воска широко

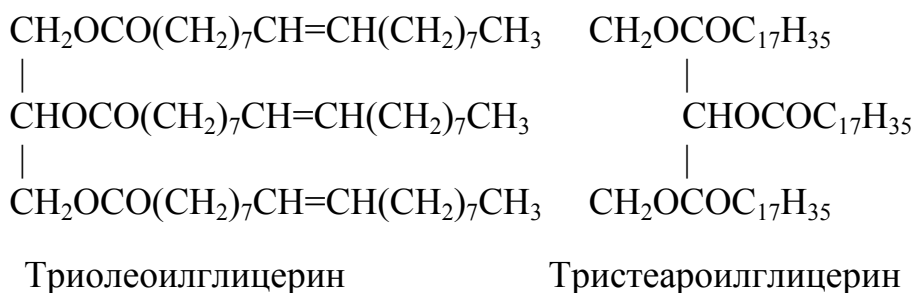
используют в качестве основы кремов и мазей. Для этой цели широко применяют ланолин — очищенное воскоподобное вещество, получаемое из промывных вод овечьей шерсти. Он хорошо смягчает кожу и легко проникает в нее, способствуя резорбции лекарственных веществ из мазовой основы.

Нейтральные жиры и масла представляют собой сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот. Их относят к триацилглицеринам (триглицеридам). Общая формула триацилглицеринов:

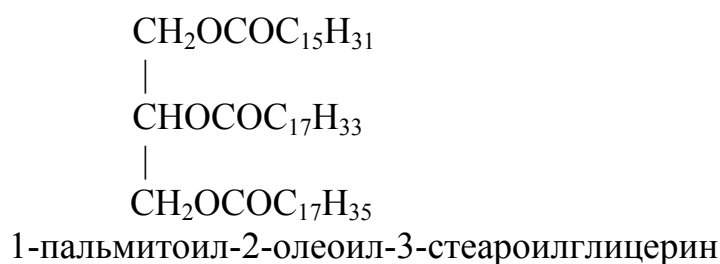


Различают простые и смешанные триацилглицерины. Простые содержат остатки одинаковых ВЖК, а смешанные — остатки различных кислот.

Простые триацилглицерины



Сложный триацилглицерин

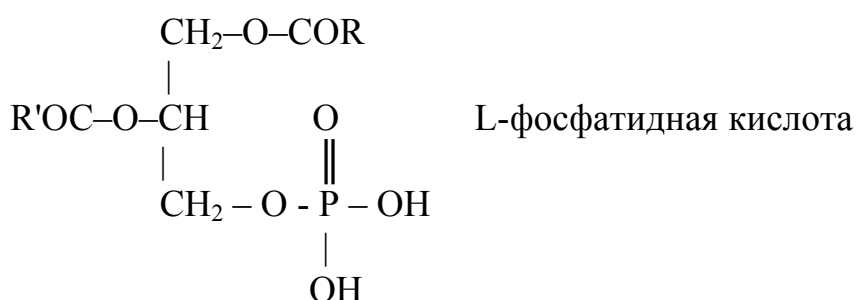


Все природные жиры не являются индивидуальными соединениями, а представляют собой смесь различных (как правило, смешанных) триацилглицеринов. По консистенции различают твердые жиры, содержащие главным образом остатки насыщенных ВЖК (жиры животного происхождения) и жидкие жиры (масла) растительного происхождения, содержащие главным образом остатки ненасыщенных ВЖК.

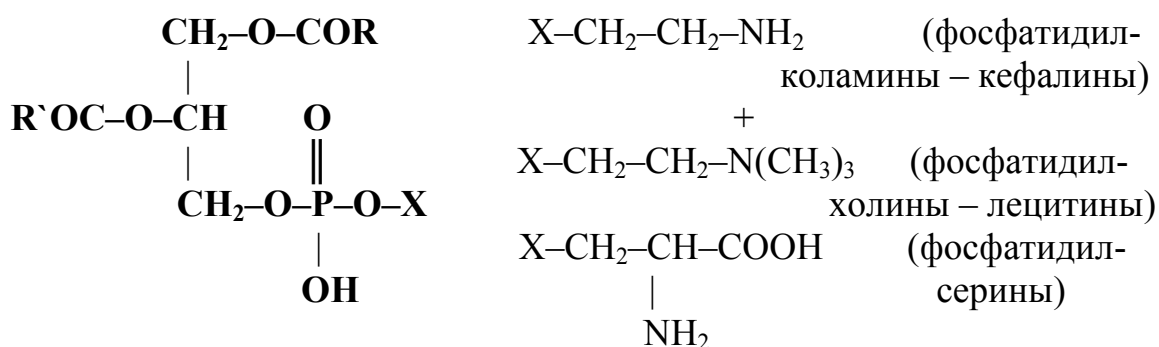
10.3. Сложные липиды. Фосфолипиды как структурные компоненты биологических мембран

К сложным липидам относят липиды, имеющие в молекуле фосфор, азотсодержащие фрагменты или углеводные остатки.

Фосфолипиды или фосфатиды — производные L-фосфатидной кислоты. Они входят в состав мозга, нервной ткани, печени, сердца. Содержатся в основном в клеточных мембранах.



Общая формула фосфолипидов имеет вид:

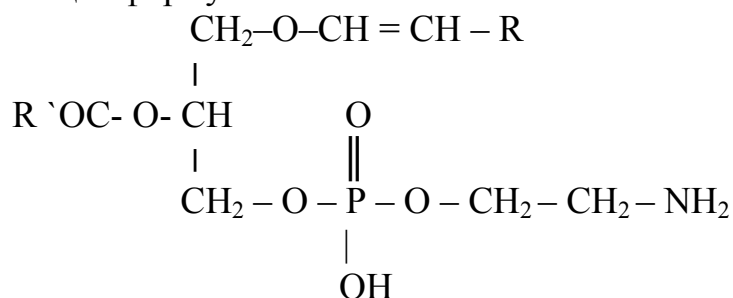


Фосфатидилхолины (или лецитины; в переводе «лецитин» — желток) содержат в своем составе аминокислот — холин. Впервые их строение было изучено русским исследователем Дьяконовым в 1867 г. Из жирных кислот в 1-м положении (R) — стеариновая или пальмитиновая кислоты, а во 2-м положении (R') — олеиновая, линолевая или линоленовая кислоты.

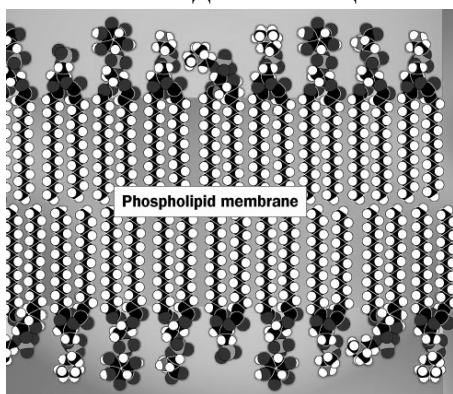
Кефалины в качестве азотсодержащих соединений содержат аминокислот — коламин. Кефалины обычно встречаются вместе с лецитинами, принимают участие в образовании внутриклеточных мембран и процессах, протекающих в нервной ткани.

К фосфолипидам относят также и **плазмалогены**. Они содержатся во всех тканях, но особенно много в мембранах клеток, мышцах, эритроцитах. В составе плазмалогенов содержится остаток непредельного спирта вместо остатка ВЖК в 1-м положении.

Общая формула плазмалогенов:



Характерной особенностью молекул фосфолипидов является их амфифильность: один конец молекулы гидрофобный, другой — гидрофильный (фосфатный остаток с присоединенным к нему азотистым основанием: холином, коламином, серином и т.д.).

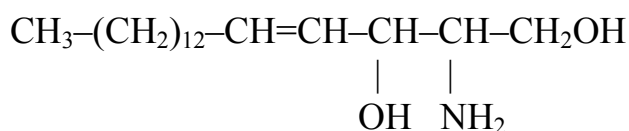


Вследствие амфифильности эти липиды в водной среде образуют многомолекулярные структуры с упорядоченным расположением молекул. Гидрофобные части вытесняются из водной среды и взаимодействуют друг с другом, а гидрофильные контактируют с водой.

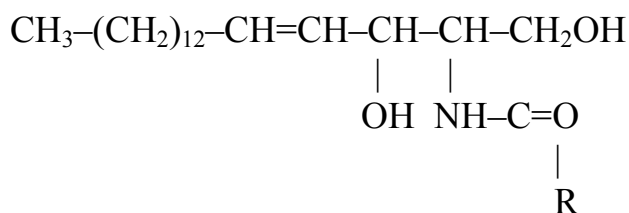
Именно эти особенности строения и физико-химических свойств определяют роль фосфолипидов в построении биологических мембран.

Основу мембран составляет бимолекулярный липидный слой.

Сфинголипиды содержат вместо глицерина двухатомный непредельный аминспирт — *сфингозин*:



К сфинголипидам относятся *церамиды* — аминогруппа в сфингозине ацилирована ВЖК и сфингомиелины. Сфингомиелины в основном находятся в мембранах животных и растительных клеток, особенно богаты ими нервная ткань, печень и почки. Сфингомиелины состоят из сфингозина, ацилированного по амино-группе ВЖК, остатка фосфорной кислоты и азотистого основания (холин).

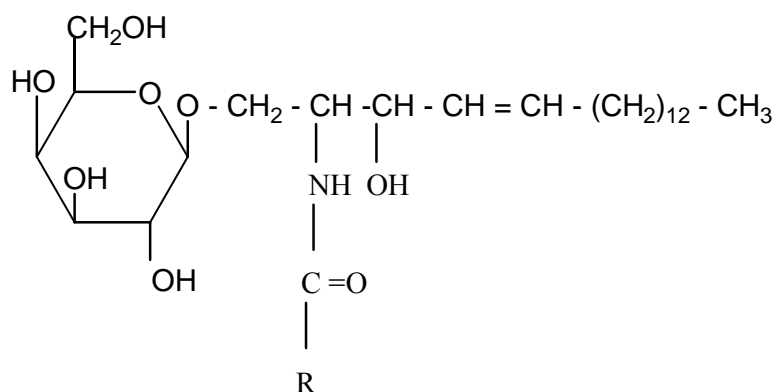


Церамид

Гликолипиды — цереброзиды и ганглиозиды включают в свой состав углеводные остатки, чаще всего галактозу (цереброзиды) или олигосахариды (ганглиозиды), не содержат остатков фосфорной кислоты и связанных с ней азотистых оснований.

Цереброзиды входят в состав оболочек нервных клеток, ганглиозиды содержатся в сером веществе мозга.

Гликолипиды выполняют в организме структурную функцию, участвуют в формировании антигенных химических маркеров клетки, регуляции нормального роста клетки, принимают участие в транспортировке ионов через мембрану.

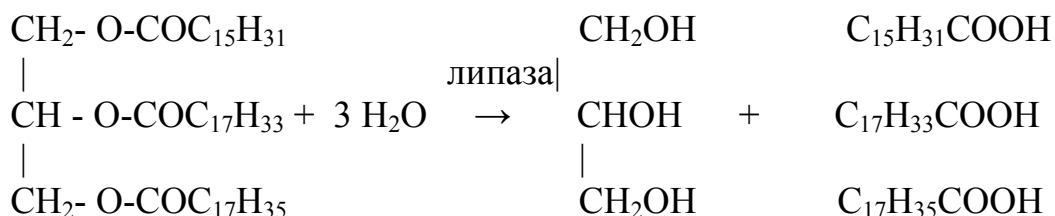


Цереброзид, R — остаток ВЖК

10.4. Химические свойства омыляемых липидов

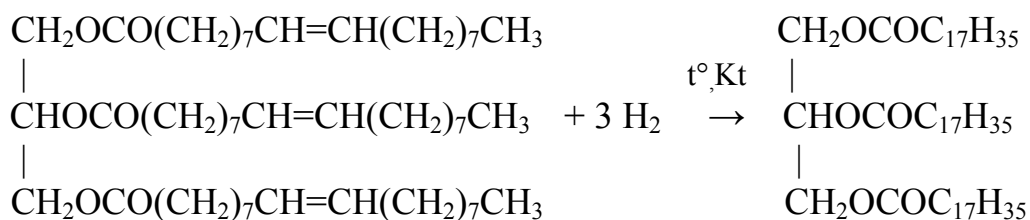
1. Гидролиз протекает как в кислой, так и в щелочной среде и представляет собой обычную реакцию гидролиза сложного эфира. Гидролиз в кислой среде обратим, катализируется в присутствии кислот. Гидролиз в щелочной среде необратим, получил название «омыление», так как в результате гидролиза образуются соли высших жирных карбоновых кислот — мыла. Натриевые соли — твердые мыла, а калиевые соли — жидкие мыла.

В организме жиры подвергаются ферментативному гидролизу под действием ферментов липаз.



2. Реакции присоединения протекают по двойным связям остатков ненасыщенных ВЖК. Большое значение имеет процесс гидрирования (гидрогенизации). В каталитических условиях происходит присоединение водорода к двойным связям, при этом жидкие масла превращаются в твердые жиры. Маргарин — гидрогенизированное растительное масло, с добавлением веществ, придающих маргарину запах и вкус.

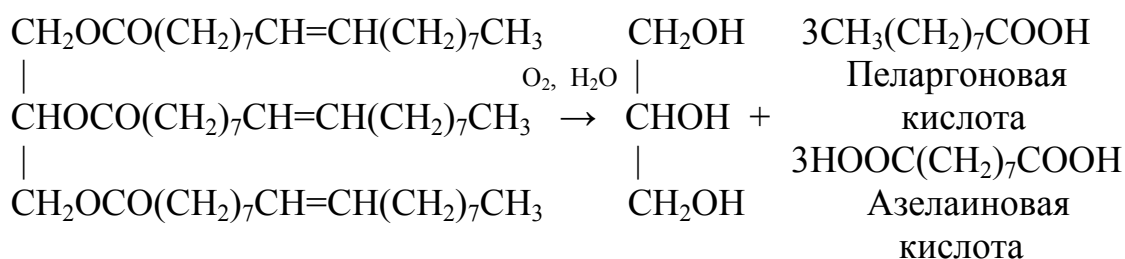
Процесс гидрирования можно представить следующей схемой:



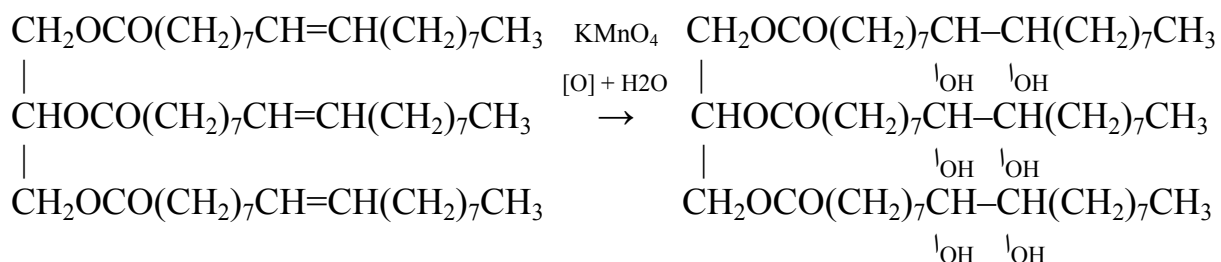
Интересна реакция присоединения йода. Эта реакция протекает легко, является одной из характеристик жиров. Йодное число — число граммов йода, которые может присоединить 100 грамм жира. Йодное число характеризует степень насыщенности остатков ВЖК, входящих в состав жира. Если йодное число > 70 — масла, < 70 — жиры.

3. Реакции окисления также протекают с участием двойных связей.

Окисление кислородом воздуха сопровождается гидролизом триацилглицеринов и приводит к образованию глицерина и различных низкомолекулярных кислот, в частности масляной, а также альдегидов. Процесс окисления жиров на воздухе носит название «прогоркание».



В мягких условиях, например окисление калия перманганатом приводит к образованию гликолей.

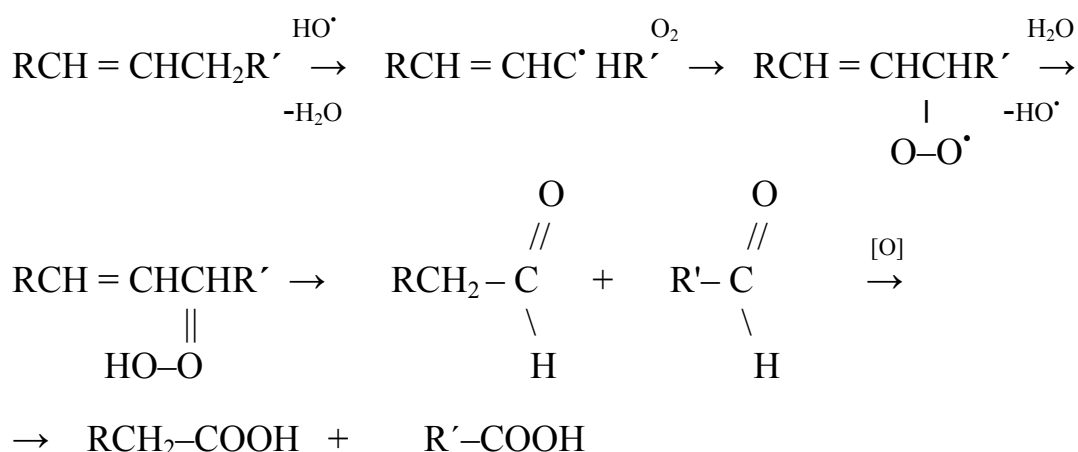


Пероксидное окисление липидов (ПОЛ) — реакция, происходящая в клеточных мембранах, является основной причиной повреждения клеточных мембран. При перекисном окислении липидов затрагиваются атомы углерода, соседние с двойной связью. Реакция ПОЛ протекает по свободно-радикальному цепному механизму. Процесс образования гидроперекисей является гомолитическим и поэтому инициируется γ -излучением. В организме инициируется $\text{HO}\cdot$ или $\text{HO}_2\cdot$, которые образуются при окислении Fe^{2+} в водной среде кислородом. ПОЛ — нормальный физиологический

процесс. Превышение нормы ПОЛ — показатель патологических процессов, связанных с активацией гомолитических превращений.

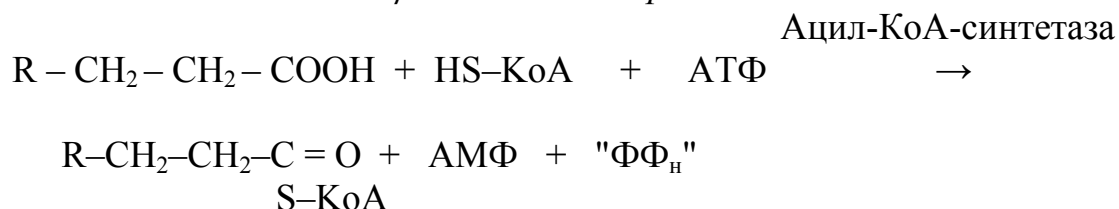
С помощью процессов ПОЛ объясняют старение организма, мутагенез, канцерогенез, лучевую болезнь.

Схему пероксидного окисления фрагмента ненасыщенной ВЖК можно представить следующим образом:

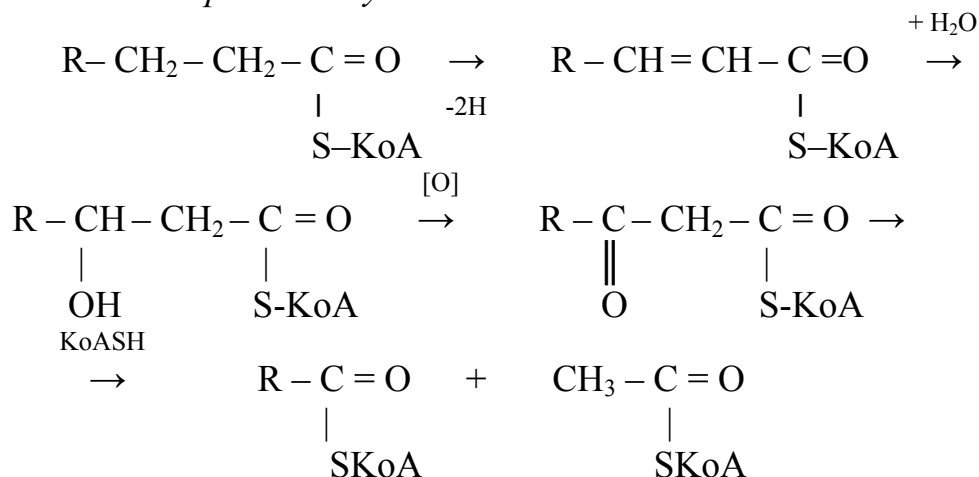


β -окисление насыщенных кислот впервые было изучено в 1904 г. Ф. Кнопом, который показал, что β -окисление жирных кислот происходит в митохондриях. Первоначально жирные кислоты активируются при участии АТФ и HS-KoA.

Схема β -окисления жирных кислот



Окислению предшествует гликолиз



Процесс β -окисления энергетически выгодный процесс. В результате его окисления за один цикл образуется 5 молекул АТФ. Рассчитаем энергетический баланс β -окисления 1 молекулы пальмитиновой кислоты. Для пальмитиновой кислоты возможно 7 циклов β -окисления, в результате которых образуется 35 (7×5) молекул АТФ и 8 молекул ацетил КоА (CH_3COSCoA), которые далее окисляются в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК). При окислении 1 молекулы ацетил-КоА выделяется 12 молекул АТФ, а при окислении 8 молекул — $8 \times 12 = 96$ молекул АТФ. Следовательно, в результате β -окисления пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ ($35 + 96 - 1$ (затрачена на первой стадии)).

ЛЕКЦИЯ 11

ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ КАК ПРИЧИНА ПОЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ У ГИДРОКСИ-, АМИНО- И КЕТОКИСЛОТ. ТАУТОМЕРИЯ

План

- 11.1. Stereoisomerism of compounds with one center of chirality.
- 11.2. Stereoisomerism of compounds with two centers of chirality.
- 11.3. Stereoisomerism of compounds with double bond (π -diastereoisomerism).
- 11.4. Reaction ability of heterofunctional compounds.

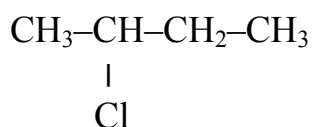
11.1. Stereoisomerism of compounds with one center of chirality

Атом углерода в sp^3 -гибридизации имеет тетраэдрическую конфигурацию. Если из 4 заместителей, хотя бы 2 одинаковые, то для такой молекулы существует плоскость симметрии, если же все заместители различные, то симметрия исчезает. Это обстоятельство рождает новое явление *хиральность* — свойство молекулы соединения не совмещаться со своим зеркальным отображением.

Хиральность присуща миру материальных объектов — руки, левые и правые спирали.

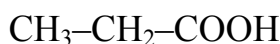
Существует 2 типа соединений: 1 — соединения, которые не могут быть совмещены со своим зеркальным отражением, называются хиральными, 2 — соединения, которые могут быть совмещены со своим зеркальным отражением — ахиральные.

Хиральная молекула 2-хлорбутана





Ахиральная молекула пропановой кислоты



Термин хиральность (от древнегреческого «hîr» — рука) ввел английский физик Кельвин в 1884 году для обозначения объектов, которые подобно правой и левой руке не совмещаются друг с другом.

Для установления хиральности молекулы используют построение моделей молекул и их зеркальных отражений с последующим их совмещением.

Простейший случай возникновения хиральности — наличие асимметрического атома углерода, т.е. такого атома, который связан с четырьмя различными атомами или группами, хотя это и не единственное достаточное условие появления хиральности. Характерное свойство хиральных соединений — способность вращать плоскость поляризации поляризованного света. Хиральные молекулы всегда оптически активны.

Геометрическое свойство молекул — хиральность лежит в основе деления конфигурационных и конформационных стереоизомеров на энантиомеры и диастереомеры.

Энантиомеры или оптические антиподы — это два хиральных стереоизомера, которые являются зеркальным изображением друг друга. Энантиомеры относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение. Основное условие возникновения энантиомеров — хиральность молекул. *Энантиомеры* — оптические изомеры, оптические антиподы, имеющие одинаковые физические и химические свойства; температуры кипения, плавления, растворимость, показатели преломления, спектральные характеристики, ИК- и УФ-спектры. Тем не менее, они представляют собой различные соединения с характерными отличающимися свойствами.

1. Энантиомеры вращают плоскость поляризации поляризованного света на один и тот же угол вращения (α), но в противоположных направлениях. Энантиомер, отклоняющий плоскость поляризации поляризованного света влево (против часовой стрелки) называют левовращающим, ему приписывают знак (–), по часовой стрелке — правовращающим, ему приписывают знак (+).

2. Энантиомеры реагируют с другими хиральными соединениями с различной скоростью, что имеет большое значение для биохимических процессов, так как многие реагенты природного происхождения (ферменты) обычно вступают в реакции только с одним из энантиомеров.

3. При смешении равных количеств двух энантиомеров образуется опти-чески неактивная смесь (рацемат). Процесс превращения одного из энантиомеров в рацемическую форму называют рацемизацией, а перевод одного из энантиомеров в другой — инверсией.

Стереои́зомеры, не являющиеся зеркальным изображением один другого и имеющие различные физические и химические свойства называются *диастереомерами*. В связи с тем, что диастереомеры имеют различные физические и химические свойства их можно отделить друг от друга с помощью обычных методов разделения органических соединений: кристаллизацией, перегонкой, адсорбцией и т. д.

Диастереомеры делятся на две группы — σ - и π -диастереоизомеры. Стереои́зомеры, у которых хиральный центр связан с заместителями σ -связями называют σ -диастереоизомерами, а стереои́зомеры, содержащие в качестве стерического центра π -связь — π -диастереоизомеры.

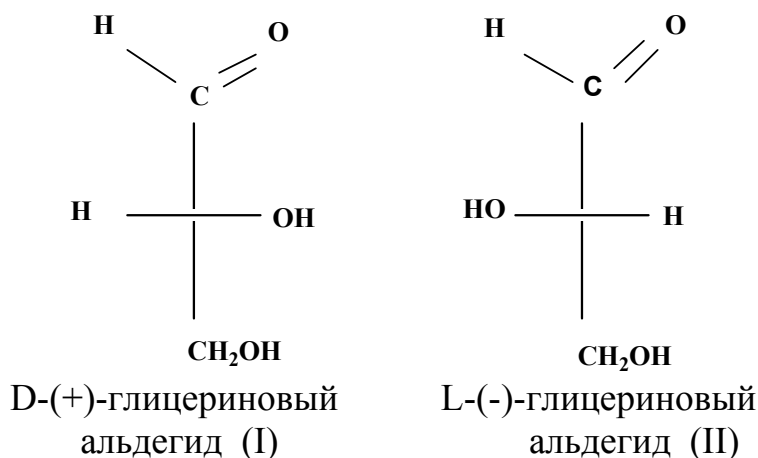
Стереои́зомеры с одним центром хиральности. Молекулы, имеющие центры хиральности на плоскости принято изображать в виде проекционных формул Фишера: в точке пересечения горизонтальных и вертикальных линий подразумевается нахождение асимметрического атома углерода (без написания его символа), вверху располагают самую старшую характеристическую группу (она же имеет наименьший номер). Поскольку такими группами чаще всего бывает карбоксильная или альдегидная, то говорят, что вверху располагают наиболее окисленную группу. По горизонтали располагают неуглеродные заместители: атом водорода, гидроксильную группу, амино-группу и т.д.

Молекулы с одним центром хиральности существуют в виде двух энантиомеров, которые относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

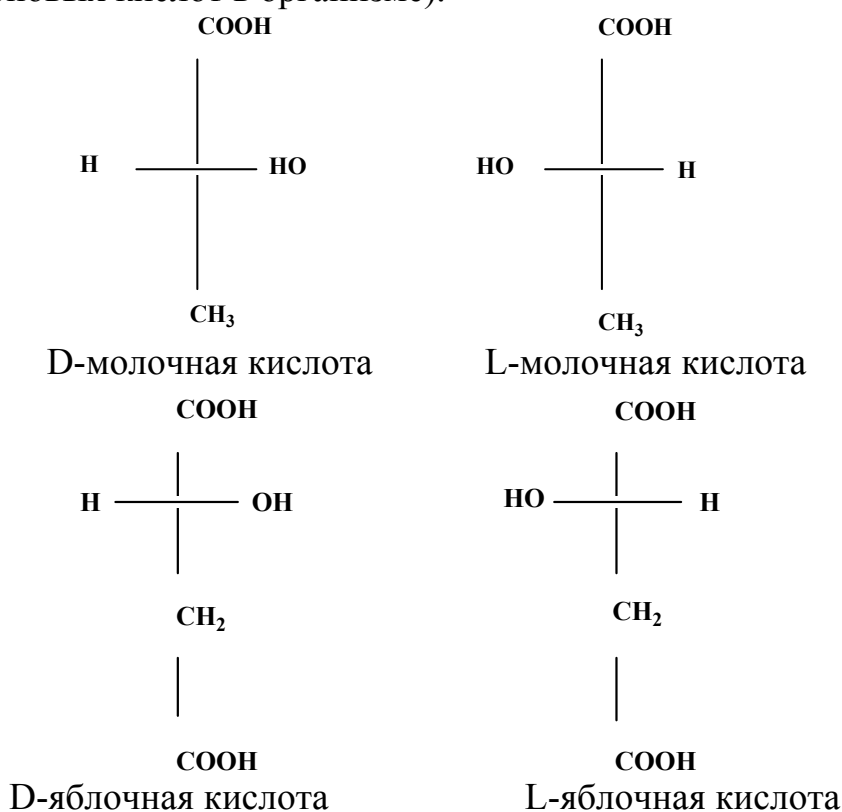
Абсолютную конфигурацию, отражающую истинное расположение заместителей в пространстве впервые определили в 1951 г. с помощью рентгеноструктурного анализа для (+)-винной кислоты, однако это дорогостоящий метод.

В начале века из-за отсутствия высокоразрешающих физико-химических методов установить абсолютную конфигурацию было невозможно, поэтому

использовали путь определения *относительной конфигурации*, т. е. сравнения с известным стандартом. В качестве конфигурационного стандарта был избран глицериновый альдегид. Условно, правовращающему глицериновому альдегиду была приписана конфигурация (I) и обозначена "D", а левовращающему энантиомеру — конфигурация (II), обозначенная "L". Эти обозначения стали первой системой стереохимической номенклатуры, которая отчасти используется и сейчас, например, в области углеводов. В настоящее время действует R,S-номенклатура (R-ректус, правый; S-синистер, левый).



Соединениями с одним центром хиральности являются некоторые гидроксикислоты, участвующие в биохимических процессах: молочная кислота (продукт метаболизма глюкозы), яблочная кислота (участник цикла трикарбоновых кислот в организме).



Отнесение хиральных соединений к стереохимическим рядам производится сравнением конфигурации хирального центра с глицериновым альдегидом (в написании формул сравнивается расположение атомов у хирального центра).

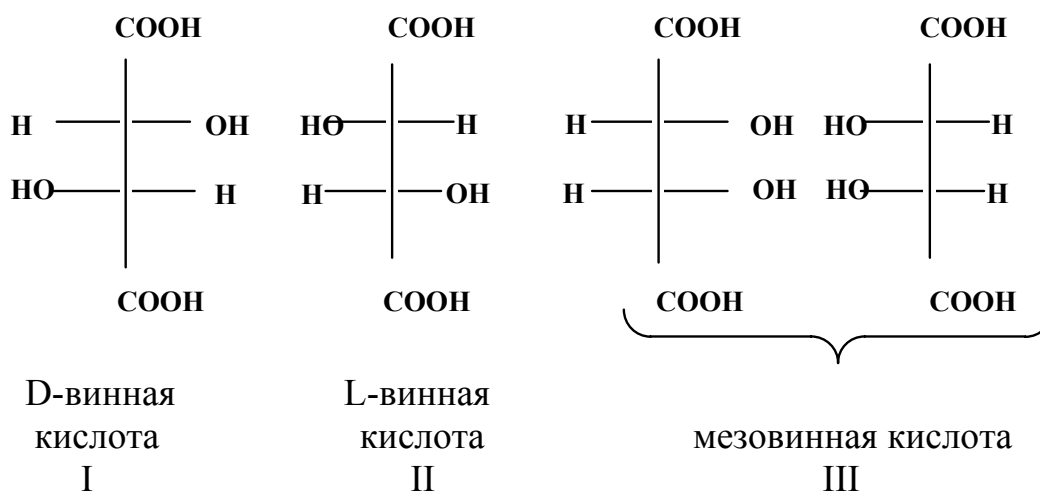
11.2. Стереизомерия соединений с двумя центрами хиральности

Молекулы природных соединений часто содержат не один, а несколько центров хиральности. Например, в глюкозе 4 асимметрических атома углерода, а представитель стероидов — холестерин содержит 8 асимметрических атомов углерода. Возрастание числа центров хиральности и приводит к появлению нового вида стереоизомерии — диастереомерии. Общее число стереоизомеров соответствует формуле 2^n , где n — число асимметрических атомов.

Особый случай встречается в диастереомерии соединений, у которых центры хиральности содержат одинаковые заместители. Это приводит к тому, что у молекулы может появиться плоскость симметрии (именно из-за одинаковых заместителей) и тогда такая молекула перестает быть хиральной; ее называют мезоформой. Мезоформы оптически неактивны. Примером служит мезовинная кислота.



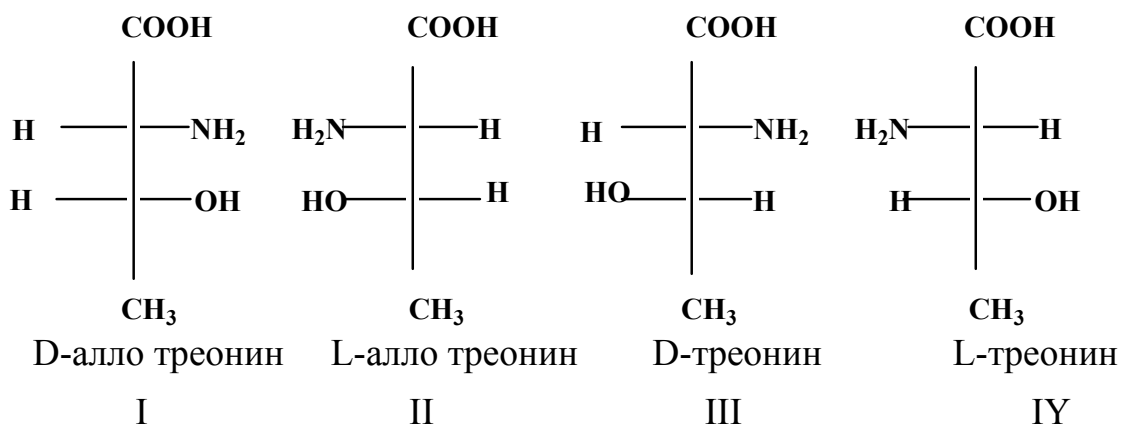
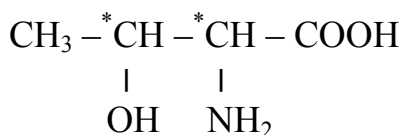
Стереизомеры винной кислоты:



I и II — энантиомеры, I и III, II и III — диастереомеры.

В молекуле мезовинной кислоты появилась плоскость симметрии, поэтому она оптически неактивна.

К соединениям с двумя центрами хиральности относят также и некоторые аминокислоты, участвующие в биосинтезе белков. Примером такой аминокислоты служит треонин:



Энантиомеры — I и II; III и IV.

Диастереомеры — I и III; I и IV; II и III; II и IV.

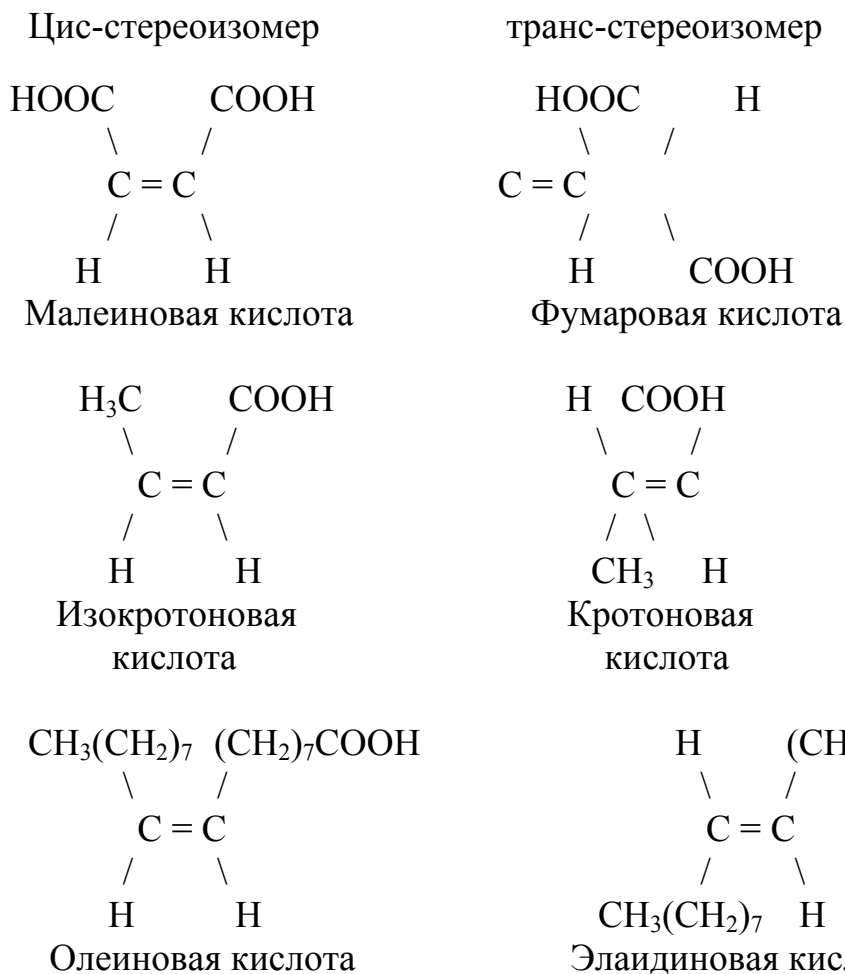
Приставка алло- используется для той пары энантиомеров, L-изомер которой не является структурным элементом белков.

11.3. Стереоизомерия соединений с двойной связью (π-диастереоизомерия)

π-диастереомеры относятся к конфигурационным стереоизомерам. Их название обусловлено содержанием в структуре органических соединений π-связи как стерического центра. Этот вид изомерии наблюдается у соединений с двойными связями ($>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-$), строение которых исключает свободное вращение вокруг двойной связи.

Диастереомеры, имея одинаковую последовательность связей атомов в молекуле, различаются между собой конфигурацией, т. е. пространственной ориентацией атомов или групп атомов по отношению к плоскости двойной связи. Молекулы π-диастереомеров — ахиральны, поэтому для них не может быть энантиомеров. π-диастереомеры также обозначают как цис- и транс-стереоизомеры.

Не все соединения, содержащие двойную связь, образуют π-диастереомеры. При наличии в молекуле двух одинаковых заместителей при одном атоме углерода с двойной связью существование цис- и транс-изомеров невозможно.



Для проявления биологической активности органических соединений имеет значение не только структура вещества, но и их конфигурация.

Пространственное строение органических молекул тесно связано с проявлением ими биологической активности или возможностью участия в биологических процессах.

В биохимический процесс, как правило, вводится только один из двух энантиомеров, либо только один диастереомер. Вещества с различной конфигурацией могут иметь разный вкус, неодинаковую, а иногда и противоположную биологическую активность.

Следствием стереоселективности взаимодействия живого с оптическими изомерами является, в частности, различие в терапевтической активности энантиомеров оптически активных лекарственных веществ.

Так холестерин содержит 8 хиральных центров, т. е. 256 оптических изомеров, между тем природный холестерин — единственный из всех возможных стереоизомеров.

Из двух энантиомеров более физиологически активный — называют эвтомер, второй (менее или физиологически неактивный) — дистомер.

В настоящее время приблизительно 40% лекарственных веществ являются хиральными и только ничтожная часть этих соединений

представлена индивидуальными энантиомерами. А энантиомеры обладают и различающимся фармакологическим действием.

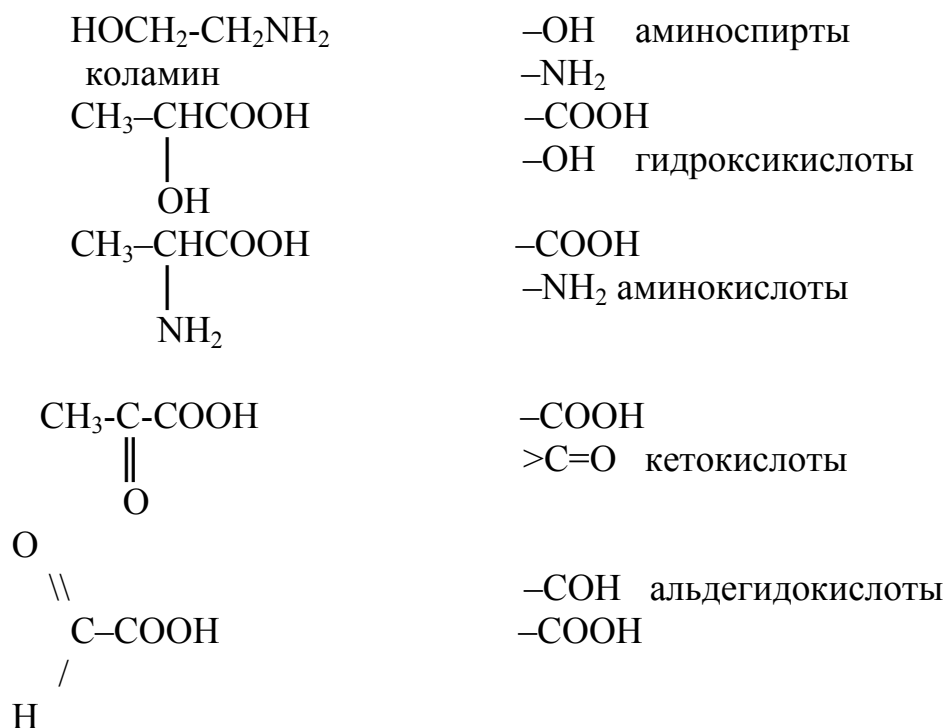
Так, анальгетический препарат дарвон — это эвтомер, а его дистомер — лекарство против кашля.

Существует проблема хиральной чистоты окружающей среды. В настоящее время производится масса хиральных соединений без их разделения и очистки, что приводит к загрязнению окружающей среды обитания такими препаратами, последствия чего пока даже трудно предугадать.

11.4. Реакционная способность гетерофункциональных соединений

К гетерофункциональным производным, участвующим в процессах жизнедеятельности относят аминоспирты, гидрокси- и аминокислоты, альдегидо- и кетокислоты, а также некоторые полигетерофункциональные соединения: двух- и трехосновные гидроксикислоты, полигидрокси- альдегиды и кетоны (углеводы), которые будут рассмотрены в теме «Углеводы».

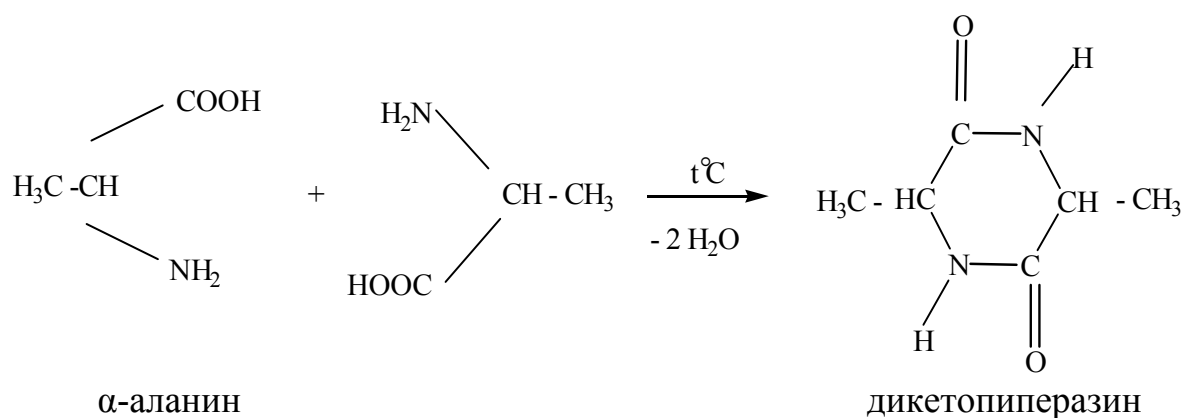
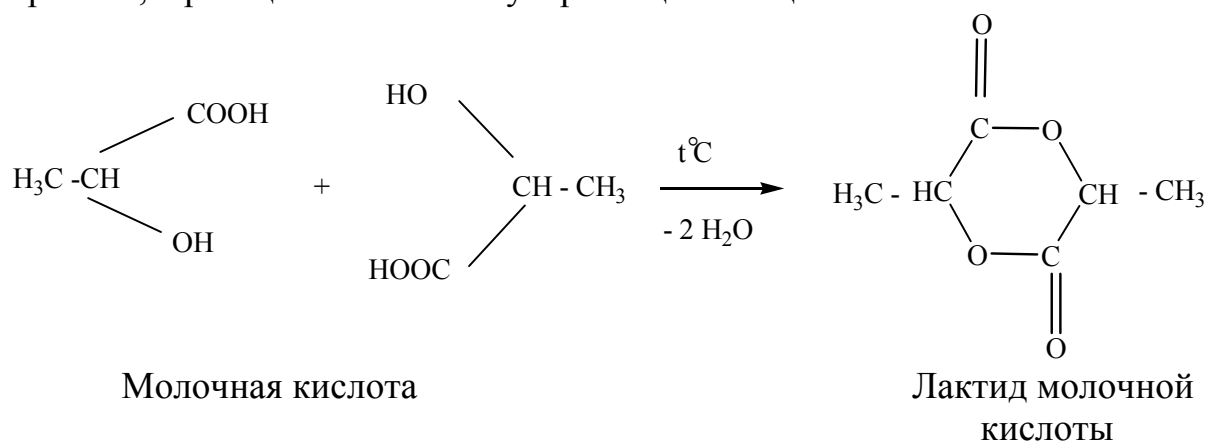
Химические свойства этих соединений определяются свойствами соответствующих монофункциональных производных, однако наличие нескольких функциональных групп ведет к появлению специфических химических свойств, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций.



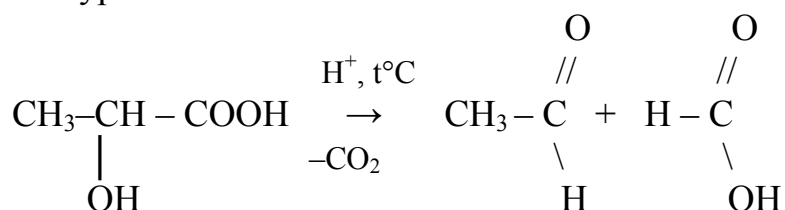
В алифатических соединениях, приведенных на схеме, функциональные группы проявляют электроноакцепторный характер. За счет влияния друг на друга у них взаимно усиливается реакционная способность, что связано с отрицательным индукционным эффектом гетерофункциональ-

ных групп. Поскольку индукционный эффект затухает через 3–4 связи, важным обстоятельством является близость расположения функций в углеродной цепи. Различают α -, β -, γ -расположение. Каждая гетерофункциональная группа сохраняет свойственную ей реакционную способность, но происходит и взаимное усиление реакционной способности. В зависимости от расположения заместителей эти реакции могут протекать как внутри одной молекулы (внутримолекулярные), так и между молекулами (межмолекулярные).

α -расположение гетерофункциональных заместителей приводит, как правило, к реакциям межмолекулярной циклизации.

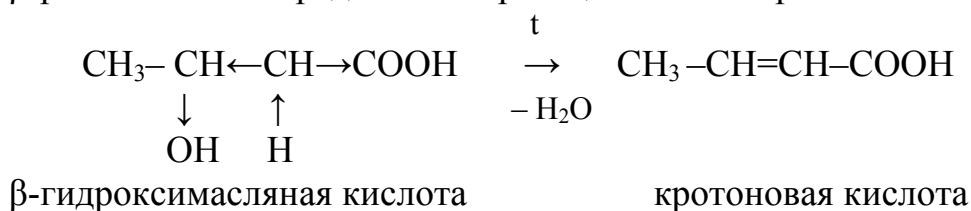


При нагревании в кислой среде α -гидроксикислоты разлагаются с образованием муравьиной кислоты

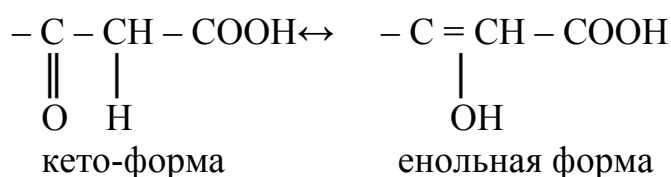


β -расположение гетерофункциональных групп предопределяет нахождение между ними метиленовой группы CH_2 , которая испытывая влияние электроноакцепторных групп с двух сторон превращается в CH -кислотный центр, за счет повышения подвижности атома водорода.

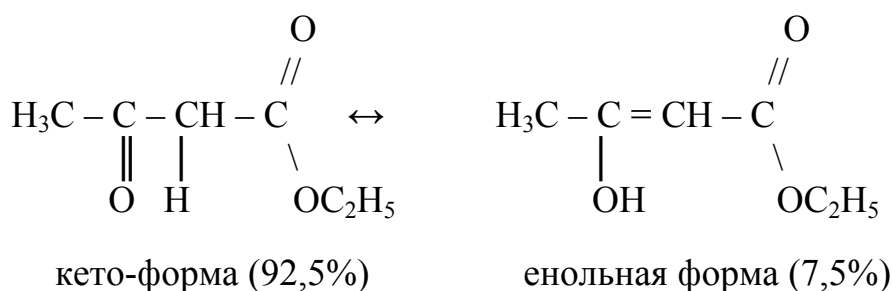
β-расположение предполагает реакции элиминирования.



У β-оксокислот появление СН-кислотного центра служит причиной таутомерии, т. е. динамической изомерии, когда одновременно сосуществуют две таутомерные кето- и енольная формы.



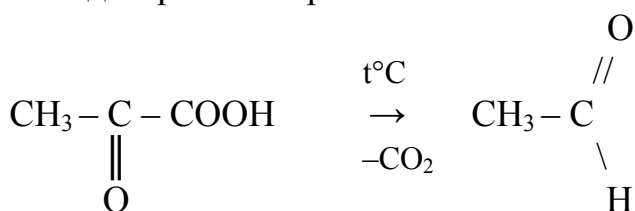
Кето-енольная таутомерия характерна для β-оксокислот. Наиболее удобно рассмотреть кето-енольную таутомерию на примере ацетоуксусного эфира:



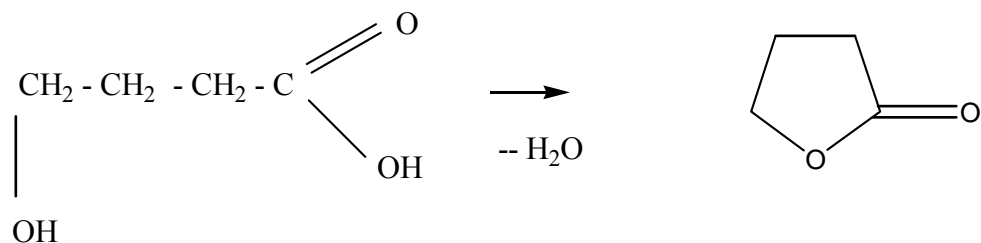
Правило Ельтекова: соединения, в которых гидроксильная группа находится при атоме углерода с двойной связью неустойчивы, легко изомеризуются в соответствующие оксо-соединения.

Ацетоуксусный эфир используется для синтеза кетонов, карбоновых кислот, гетерофункциональных соединений, лекарственных препаратов, причем при действии на него какого либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров и т.к. равновесие постоянно будет смещаться в его сторону, то таутомерная смесь реагирует как единое целое.

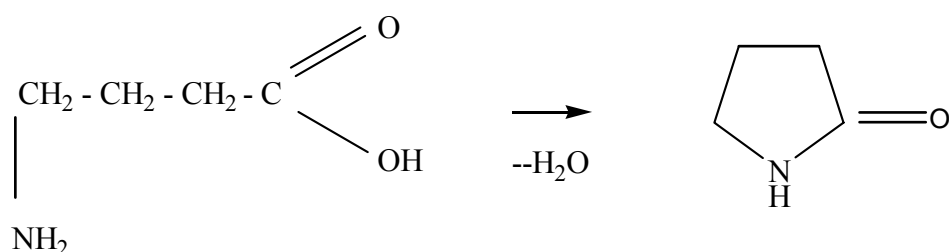
Если по отношению к карбоксильной группе в α- или β-положении находится сильная электроноакцепторная группа, то такие соединения способны к декарбоксилированию.



γ-расположение способствует реакциям внутримолекулярной циклизации, в результате образуются циклические сложные эфиры или амиды. Определяющим фактором становится термодинамическая устойчивость образуемого цикла. В связи с этим образующийся цикл, как правило, пяти- или шестичленный. Продуктами циклизации гидроксикислот являются лактоны, а аминокислот — лактамы:

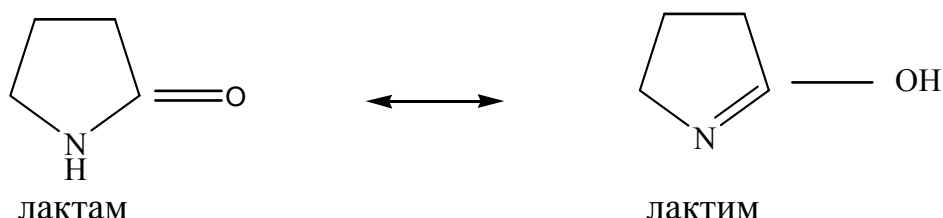


γ - бутиролактон



γ-бутиролактам
(пирролидон-2)

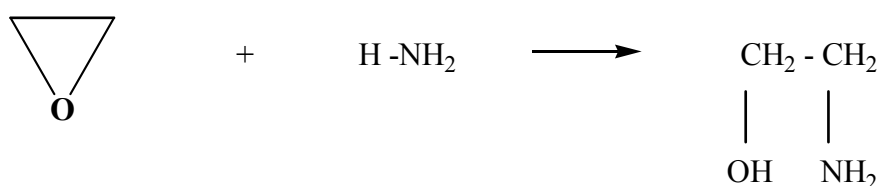
Для незамещенных по азоту лактамов возможна лактам-лактимная таутомерия:



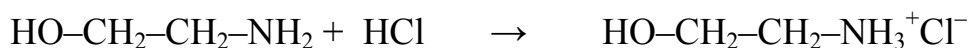
Стремление к образованию термодинамически выгодных пяти- и шестичленных циклов лежит в основе явления, свойственного полигетерофункциональным соединениям, а именно к образованию хелатных комплексных соединений (реакция хелатообразования).

Аминостирты: коламин, димедрол, холин, катехоламины.

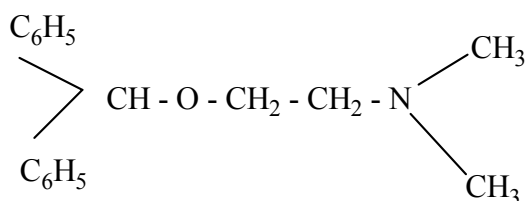
Коламин в лаборатории получают при действии аммиака на оксид этилена:



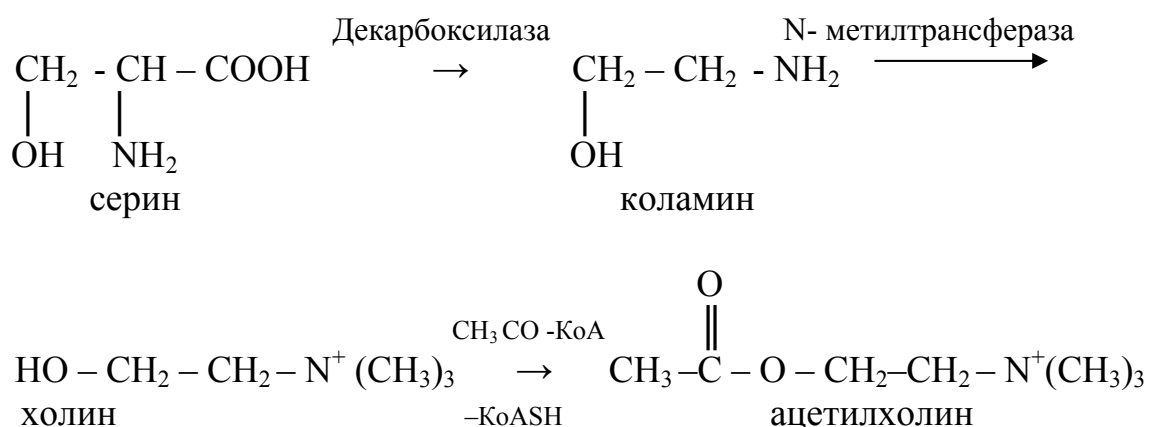
Коламин представляет собой густую жидкость, смешивающуюся с водой с характерным запахом аминов. Коламин обладает хорошо выраженными основными свойствами, легко образует соли при взаимодействии с сильными кислотами.



Димедрол относится к производным коламина, применяется в качестве противоаллергического лекарственного препарата со слабым снотворным эффектом.



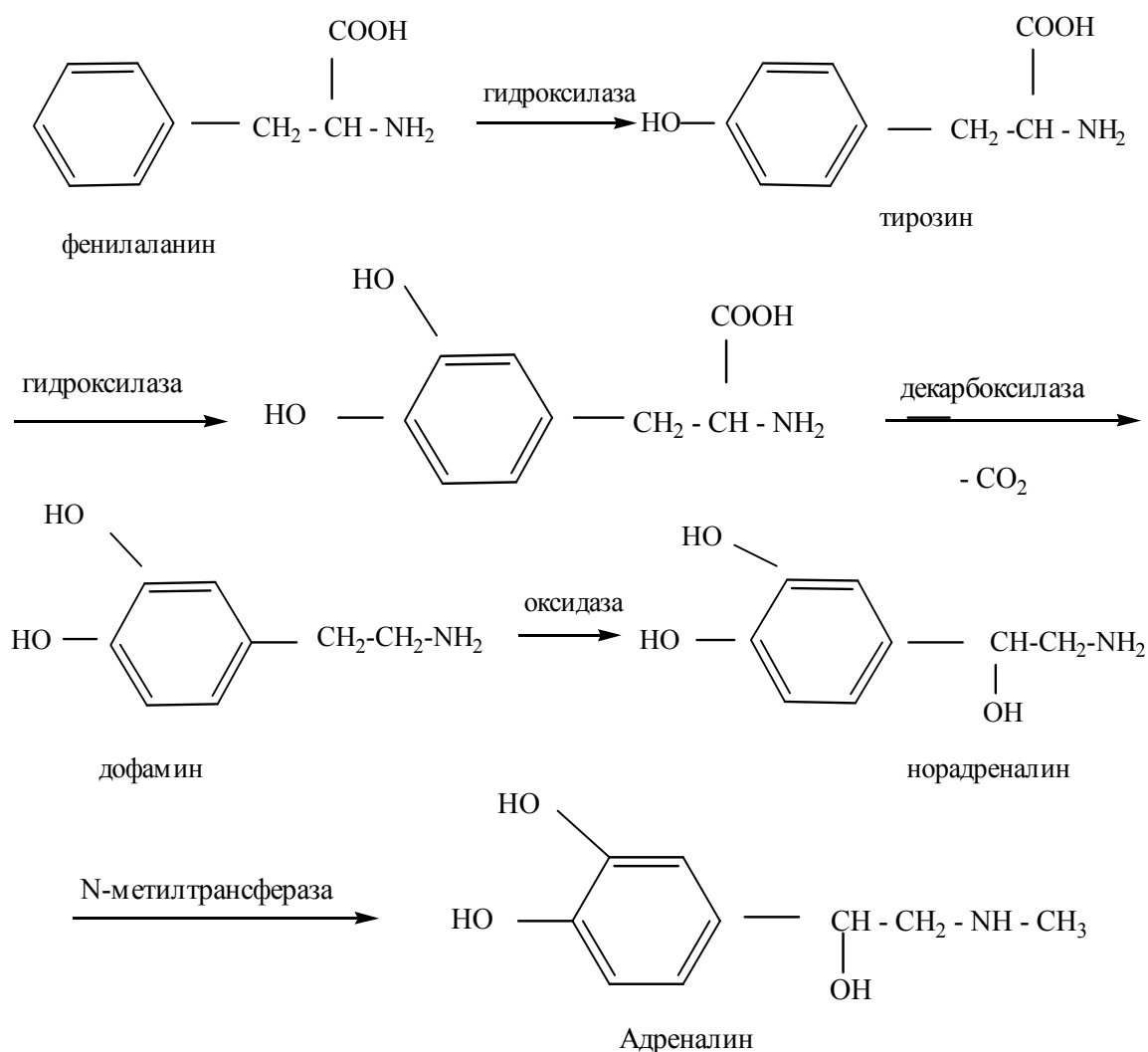
Холин $[\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_3]^+\text{OH}^-$ – гидроксид триметил-2-гидроксиэтиламмония входит в состав сложных липидов, используется как витаминоподобное вещество, регулирует жировой процесс, понижает кровяное давление. В организме холин образуется из аминокислоты серина.



Ацетилхолин — нейромедиатор, действует на мускулатуру кишечника, вызывая его перистальтику. На основе ацетилхолина осуществлен синтез его производных, применяющихся в медицинской практике.

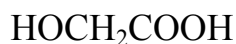
Катехоламины. К ним относят дофамин, норадреналин и адреналин, являющиеся биогенными аминами, которые образуются в организме из незаменимой аминокислоты фенилаланина.

Схема биосинтеза катехоламинов

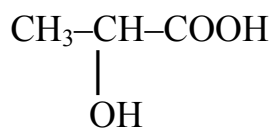


Адреналин (метиламиноэтанолпирокатехин) образуется в надпочечниках, является гормоном, обладающим способностью сужать кровеносные сосуды, применяется в качестве кровоостанавливающего. При стрессах в больших количествах выделяется в кровь (гормон страха). Активен только левовращающий природный изомер.

Гидроксикислоты — соединения, содержащие —OH с —COOH группы. Различают α -, β -, и γ -гидроксикислоты.



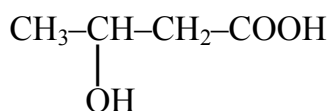
2-гидроксиэтановая кислота ,
гликолевая кислота (α -кислота)



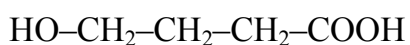
2-гидроксипропановая кислота
молочная кислота (α -кислота)



3-гидроксипропановая кислота,
гидракриловая кислота (β -кислота)



3-гидроксипропановая кислота,
β-гидроксимасляная кислота

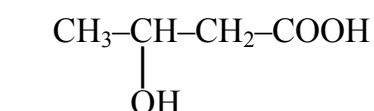


4-гидроксипропановая кислота,
(ГОМК) (γ-кислота)

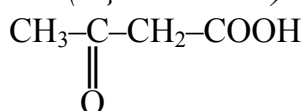
Гидроксикислоты проявляют общие свойства кислот и спиртов, кроме этого для них характерны специфические свойства, связанные с взаимным расположением спиртовой и карбоксильной групп.

Кетоновые (ацетоновые) тела — продукты окисления высших жирных кислот, накапливаются в организме у больных сахарным диабетом. К ним относятся — β-гидроксимасляная, ацетоуксусная кислоты и ацетон.

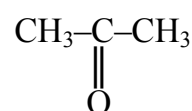
Кетоновые (ацетоновые) тела



β-гидроксимасляная
кислота

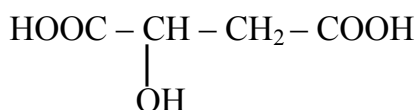


ацетоуксусная
кислота

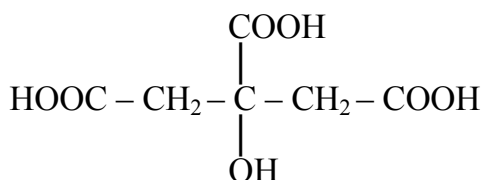


ацетон

Из многоосновных кислот биологически наиболее важны:



Яблочная кислота

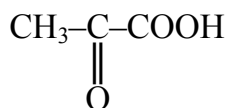


Лимонная кислота, образуется в
цикле ЦТК по типу альдольной
конденсации из ЩУК и ацетил-КоА.

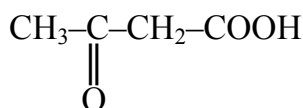
Оксокислоты. Различают альдегидо- и кетокислоты.



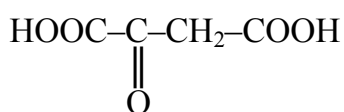
Глиоксиловая кислота, содержится в незрелых фруктах



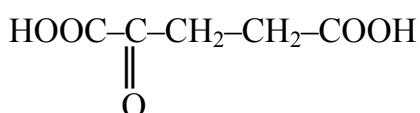
Пировиноградная кислота



Ацетоуксусная кислота



ЩУК, образуется в цикле ЦТК



α-КТГ

ЛЕКЦИЯ 12

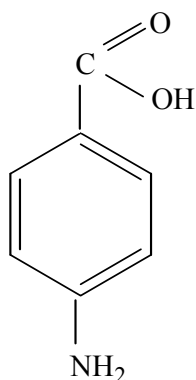
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДОВ, МЕТАБОЛИТЫ И БИОРЕГУЛЯТОРЫ

План

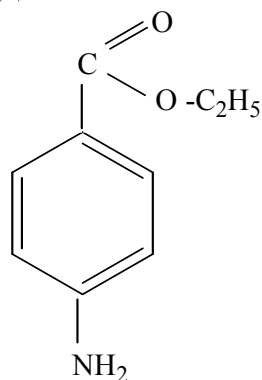
- 12.1. Биологически активные производные ароматического ряда.
- 12.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом азота.
- 12.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота.
- 12.4. Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота.
- 12.5. Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота.
- 12.6. Понятие об алкалоидах.

12.1. Биологически активные производные ароматического ряда

ПРОИЗВОДНЫЕ П-АМИНОСЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ПАБК)

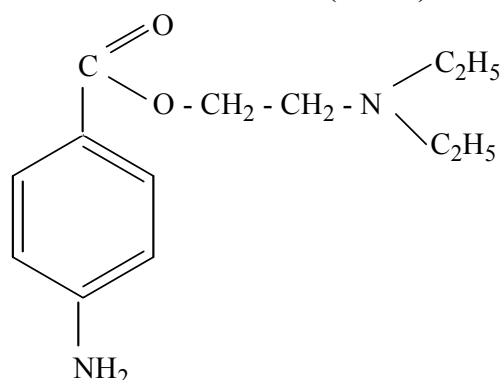


ПАБК



АНЕСТЕЗИН

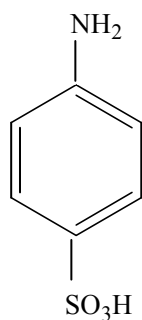
ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР
ПАБК



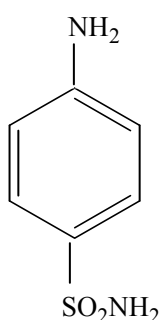
НОВОКАИН

β-ДИЭТИЛАМИНО ЭТИЛОВЫЙ
ЭФИР ПАБК

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

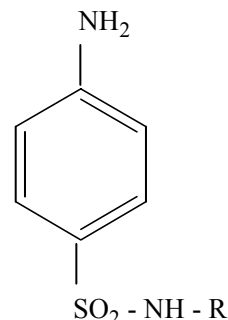


СУЛЬФАНИЛОВАЯ
КИСЛОТА



СУЛЬФАНИЛАМИД
СТРЕПТОЦИД

ОБЩАЯ ФОРМУЛА



СУЛЬФАНИЛ
АМИДЫ

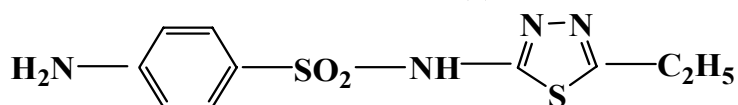
Стрептоцид обладает антибактериальной активностью.

На основе сульфаниламида создана целая группа сульфаниламидных препаратов, все они обязательно имеют сульфаниламидную группу в положении NH_2 .

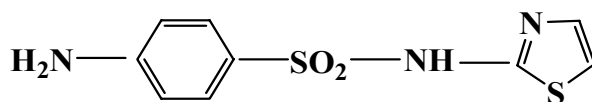
Впервые сульфаниламид синтезирован в 1906 году, как полупродукт в производстве красителей, только в 1935 году было обнаружено его антибактериальное действие.

В настоящее время производится более 100 сульфаниламидных препаратов, в том числе и пролонгированного действия.

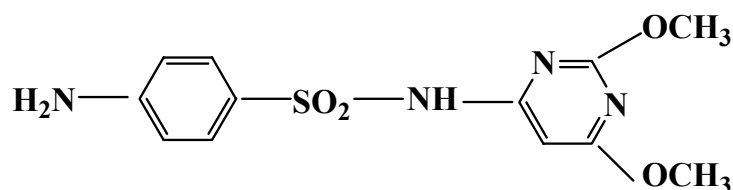
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДЫ



ЭТАЗОЛ

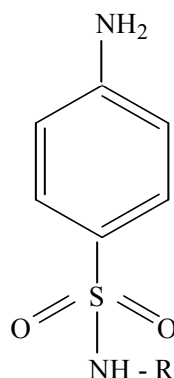
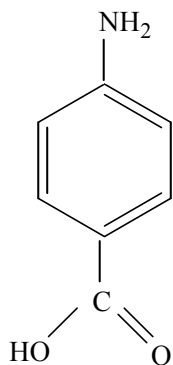


НОРСУЛЬФАЗОЛ ТИАЗОЛ

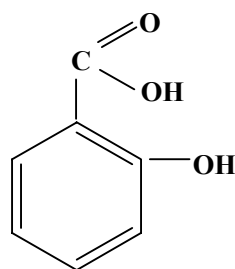


СУЛЬФАДИМЕТОКСИН

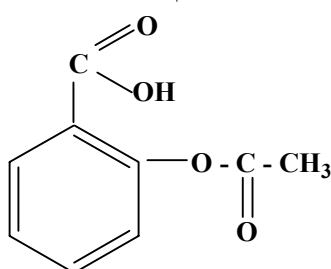
Антибактериальное действие основано на том, что *все сульфаниламиды являются антиметаболитами по отношению к p-аминобензойной кислоте, которая участвует в биосинтезе фолиевой кислоты — ростового фактора для микроорганизмов.*



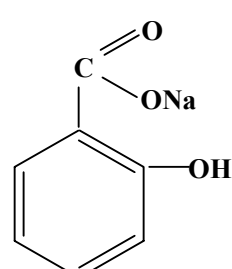
ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



САЛИЦИЛОВАЯ
КИСЛОТА



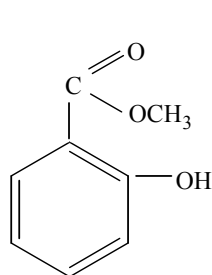
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ
КИСЛОТА
АСПИРИН



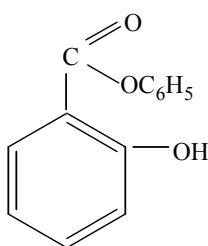
САЛИЦИЛАТ
НАТРИЯ

Ацетилсалициловая кислота — один из наиболее крупнотоннажных препаратов, выпускаемых фармацевтической промышленностью.

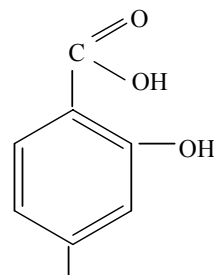
Аспирин обладает анальгетическим, жаропонижающим противовоспалительным действием, улучшает реологические свойства крови.



МЕТИЛСАЛИЦИЛАТ



ФЕНИЛСАЛИЦИЛАТ
САЛОЛ

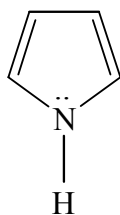


П-АМИНОСА-
ЛИЦИЛОВАЯ
КИСЛОТА
ПАСК

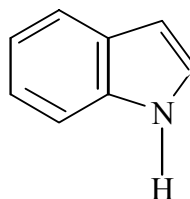
Метилсалицилат — жаропонижающее средство, применяется наружно, в мазях. Фенилсалицилат применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях, п-аминосалициловая кислота обладает противотуберкулезным действием.

12.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом азота

Преимущественное положение среди биологически активных веществ занимают соединения, структурную основу которых составляют азотсодержащие гетероциклы.



ПИРРОЛ

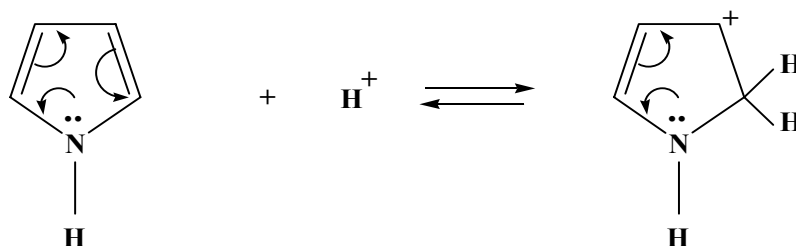


БЕНЗПИРРОЛ
ИНДОЛ

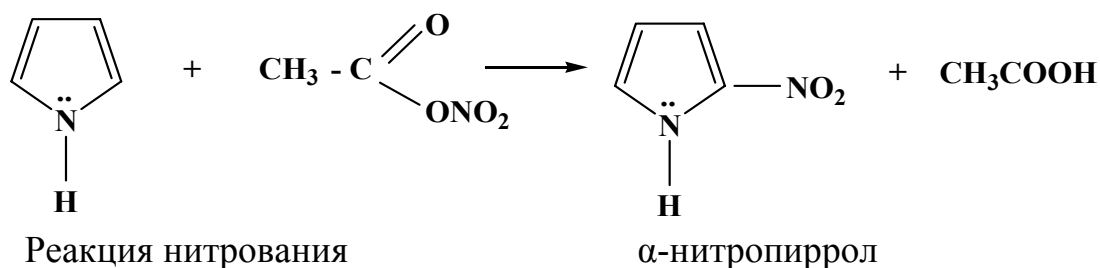
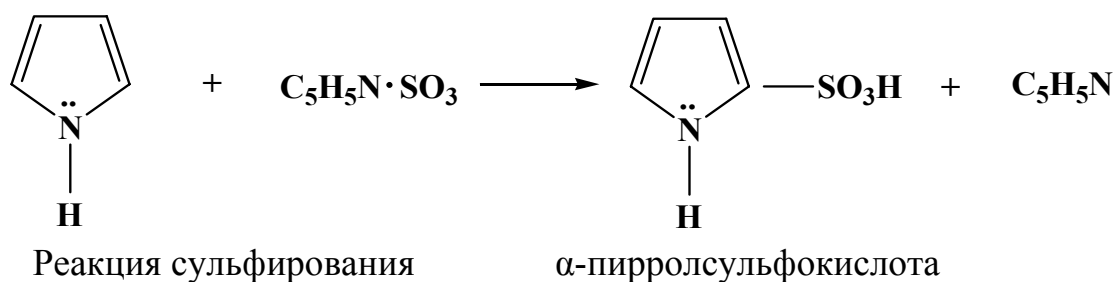
Пиррол и индол — ароматические соединения.

12.2.1. *Пиррол* — π -избыточное ароматическое соединение, для него в большей степени характерны реакции S_E , которые протекают легче, чем у бензола, заместитель направляется преимущественно в α -положение.

Пиррол ацидофобен, в присутствии сильных минеральных кислот легко протонируется в α -положение, что приводит к потере ароматичности, дальнейшему осмолению или полимеризации.

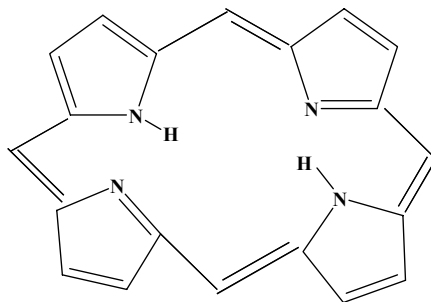


Ацидофобность пиррола учитывается при выборе реагентов для реакций S_E , их проводят либо в щелочной среде, либо используют комплексы электрофильных реагентов с основаниями.



Пиррол и его производные представляют интерес в виду того, что соединения, содержащие пиррольные ядра синтезируются в процессе жизнедеятельности животных и растений, применяются в медицине и фармацевтической промышленности.

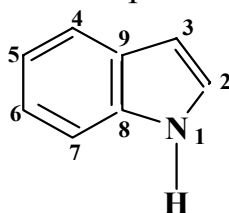
Циклическую сопряженную систему *порфина* образуют 4 пиррольных кольца. Порфин входит в состав хлорофилла, гемоглобина и цитохромов. Порфиновое кольцо обладает высокой термодинамической устойчивостью, его энергия сопряжения ≈ 840 кДж/моль. Порфиновый цикл может содержать различные заместители.



Порфин — плоскостная ароматическая система. В сопряжении участвуют 26 π -электронов.

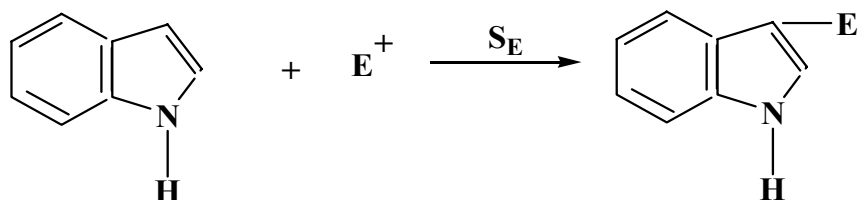
12.2.2. Индол

Пиррол входит в состав конденсированной системы — бензопиррола.



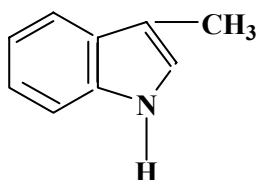
Индол — бесцветное кристаллическое вещество, его циклическая система входит в состав многих природных веществ — аминокислот, алкалоидов и т.д.

Индол — ароматическое соединение, содержит 10 π -электронов, по химическим свойствам сходен с пирролом, но в отличие от него, реакции S_E протекают по β -положению.



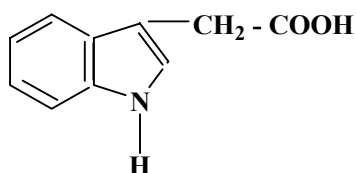
Индол относят как и пиррол к NH-кислотам, однако его кислотность выше, чем у пиррола, что связано с электроноакцепторными свойствами бензольного ядра.

Биологически важные производные индола



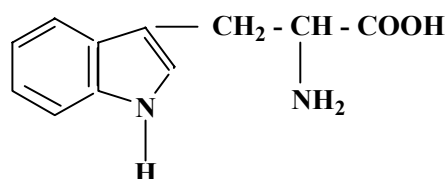
3-метилиндол (скатол)

В живом организме скатол образуется как конечный продукт азотистого обмена веществ.



Индолил-3-уксусная кислота (гетероауксин)

Гетероауксин — кристаллическое вещество, природный гормон. Гетероауксин является стимулятором роста растений, оказывает стимулирующий эффект в малых дозах (обычно замачивают семена для увеличения всхожести).

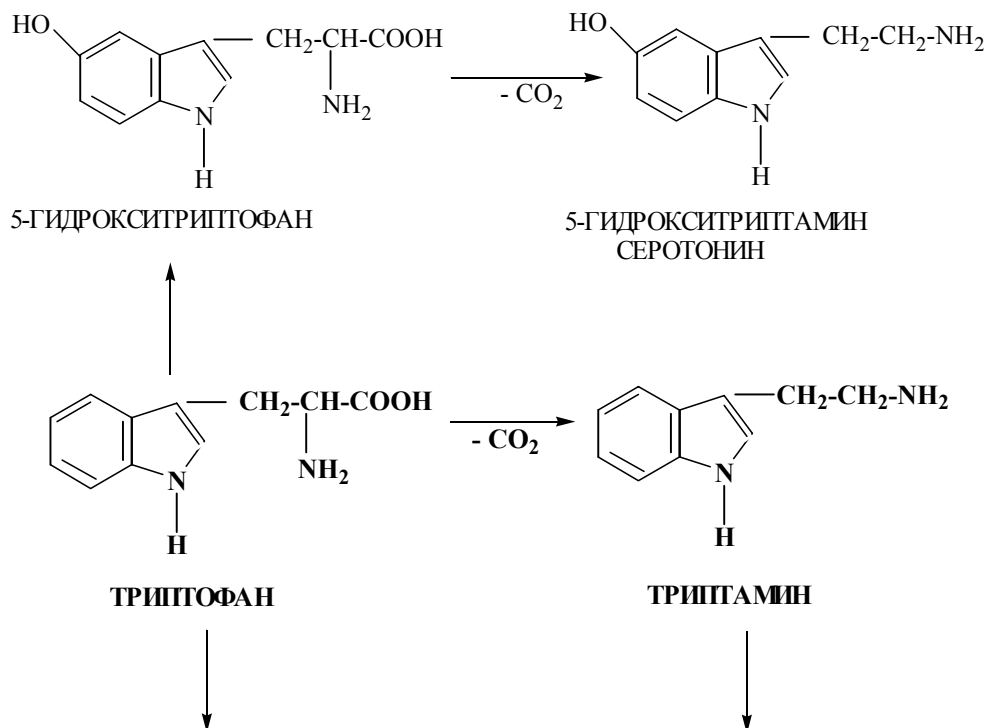


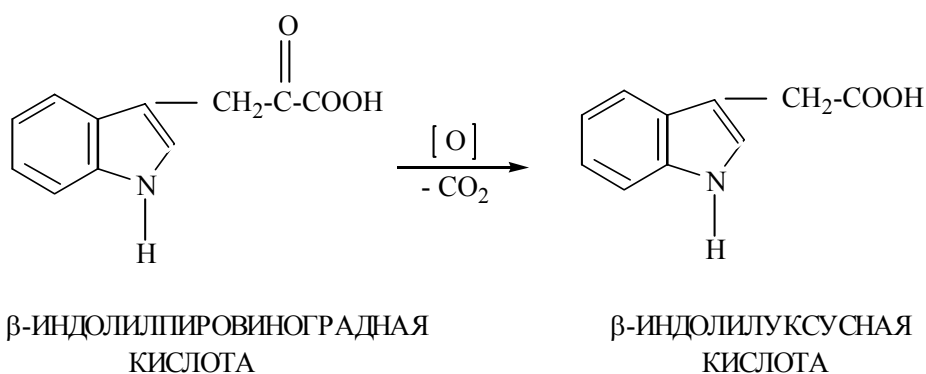
Триптофан

Триптофан относится к незаменимым L(–)-аминокислотам, необходимым для синтеза белков.

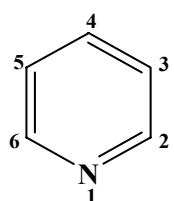
Продуктами биологического расщепления триптофана являются различные вещества: скатол, гетероауксин, триптамин — биогенный амин, серотонин — один из нейромедиаторов головного мозга, нарушение его обмена приводит к шизофрении и другим психическим заболеваниям.

ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА

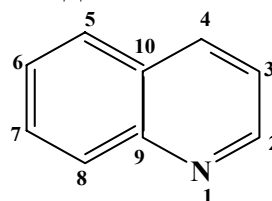




12.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота



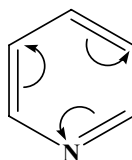
Пиридин



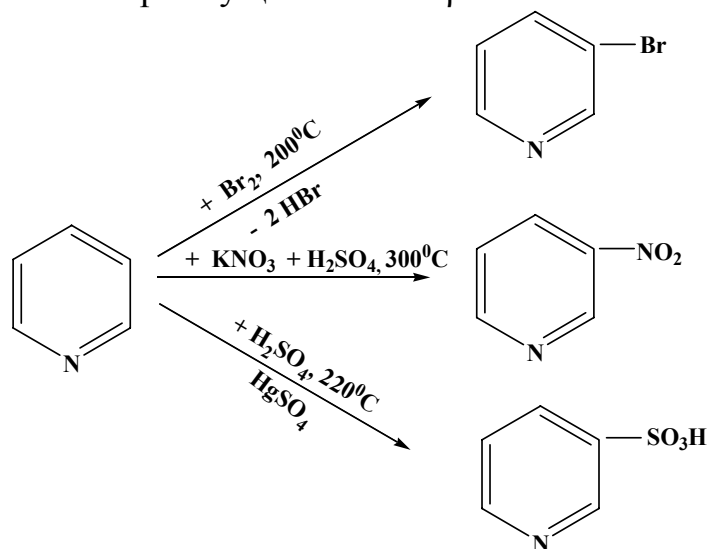
Хинолин

12.3.1. Пиридин

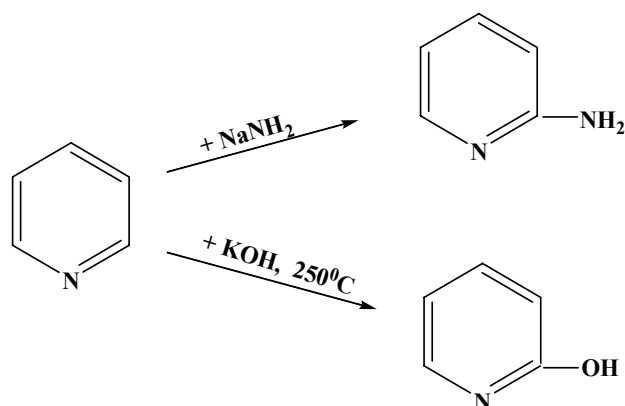
Пиридин является π -недостаточной ароматической системой, максимальная электронная плотность сосредоточена на атоме N, вследствие его высокой электроотрицательности. Электронная плотность в β -положениях выше, чем α -, это и объясняет его химические свойства.



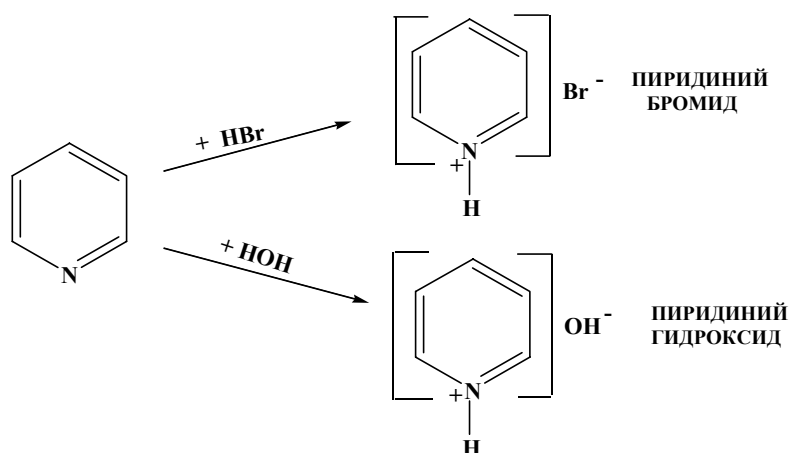
Реакции S_E для пиридина и его гомологов протекают намного тяжелее, чем для бензола и преимущественно в β -положение



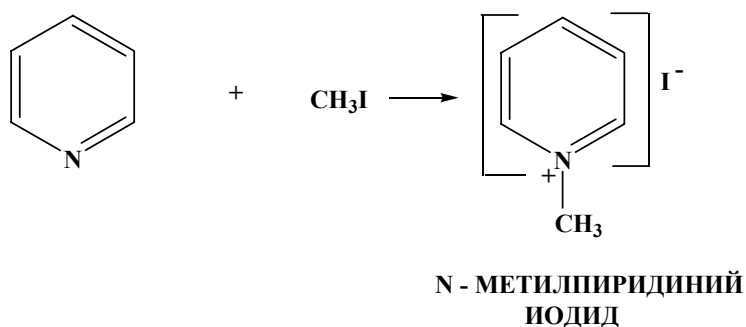
В связи с тем, в α -положениях значительно снижена электронная плотность, для пиридина возможны также реакции, протекающие по механизму S_N .



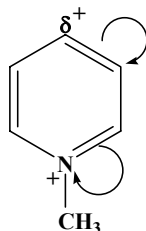
Пиридин и его гомологи проявляют слабые основные свойства (близки по основным свойствам к третичным аминам). Это связано с наличием атома азота как аммониевого центра. Он образует четвертичные соли с сильными кислотами.



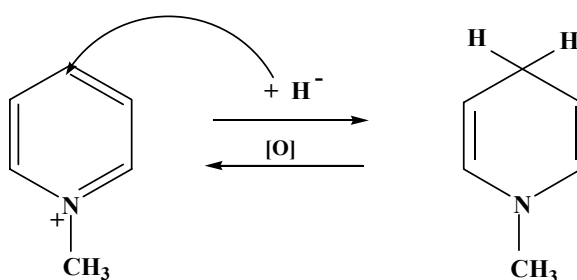
Пиридин легко взаимодействует с галогеналкилами



В соединениях типа N-метилпиридиний за счет положительно заряженного атома азота, гетероциклическое кольцо становится еще более электронодефицитным и поэтому чрезвычайно восприимчиво к нуклеофильной атаке.



Действие сильного нуклеофила — гидрид-иона (H^-) приводит к восстановлению:

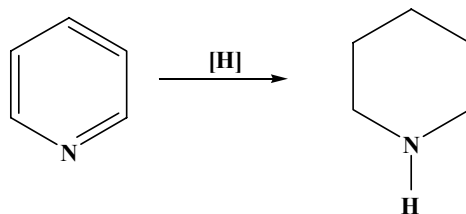


1,4 - ДИГИДРО - N -МЕТИЛПИРИДИН

В 1,4-дигидро-N-метилпиридине нарушается ароматичность, молекула нестабильна и стремится за счет окисления перейти в ароматическое состояние.

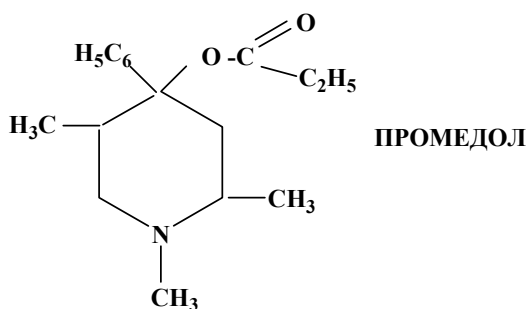
Пиридиновое кольцо входит в состав НАД и НАДФ, в виде никотинамида, участвует в ОВ реакциях, протекающих в организме.

Пиридин легко восстанавливается до пиперидина:



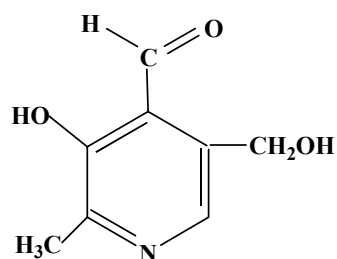
ПИПЕРИДИН

Пиперидиновое кольцо входит в состав одного из наиболее эффективных анальгетиков — промедола.

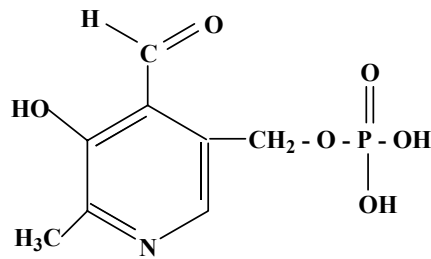


ПРОМЕДОЛ

Пиридин и пиперидин входят в состав алкалоидов, пиридиновое кольцо входит в состав витаминов В₆ и кофермента — пиридоксальфосфата.



ПИРИДОКСАЛЬ

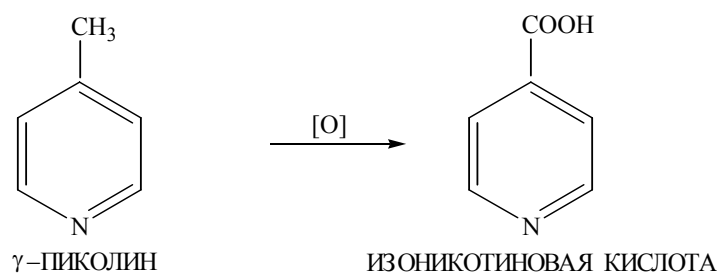
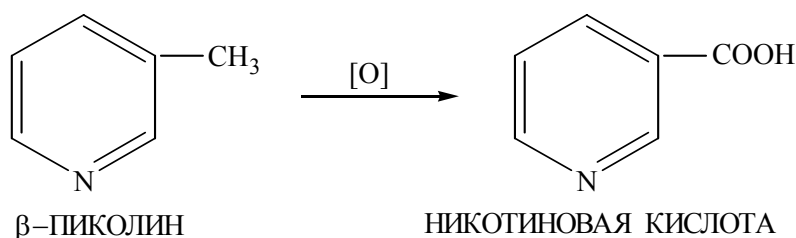
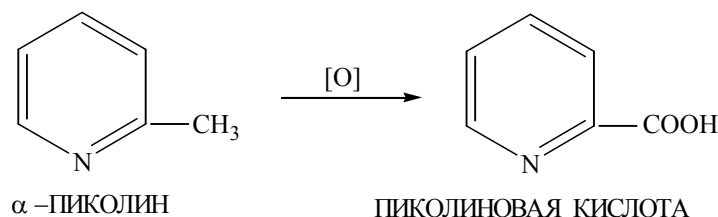


ПИРОДОКСАЛЬФОСФАТ

12.3.2. Никотиновая кислота и ее амиды

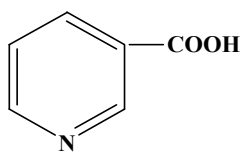
Пиридин входит в состав никотиновой кислоты и ее амида (витамин РР), который является структурной единицей коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺.

Известны 3 кислоты, содержащие пиридин, они образуются окислением соответствующих пикколинов.

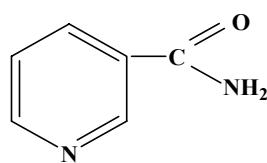


Никотиновая кислота относится к слабым ОН-кислотам, по свойствам напоминает бензойную кислоту: образует сложные эфиры, галогенангидриды, амиды, при нагревании декарбоксилируется. Никотиновая кислота и ее амид — витамин РР (Pelagra preventive), предупреждающий пеллагру, — средство для лечения пеллагры.

ВИТАМИН PP

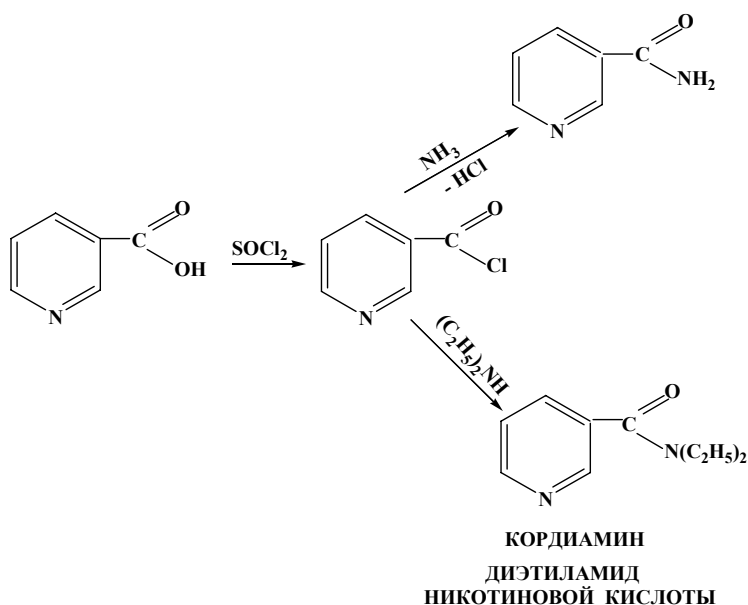


НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



НИКОТИНАМИД

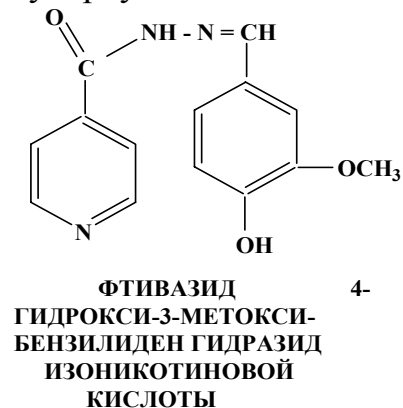
Никотинамид является составной частью коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺, входящих в состав ферментов, катализирующих ОВ процессы, протекающие в организме. Никотинамид синтезируют из никотиновой кислоты.



Кордиамин — стимулятор центральной нервной системы, средство, возбуждающее сердечную деятельность.

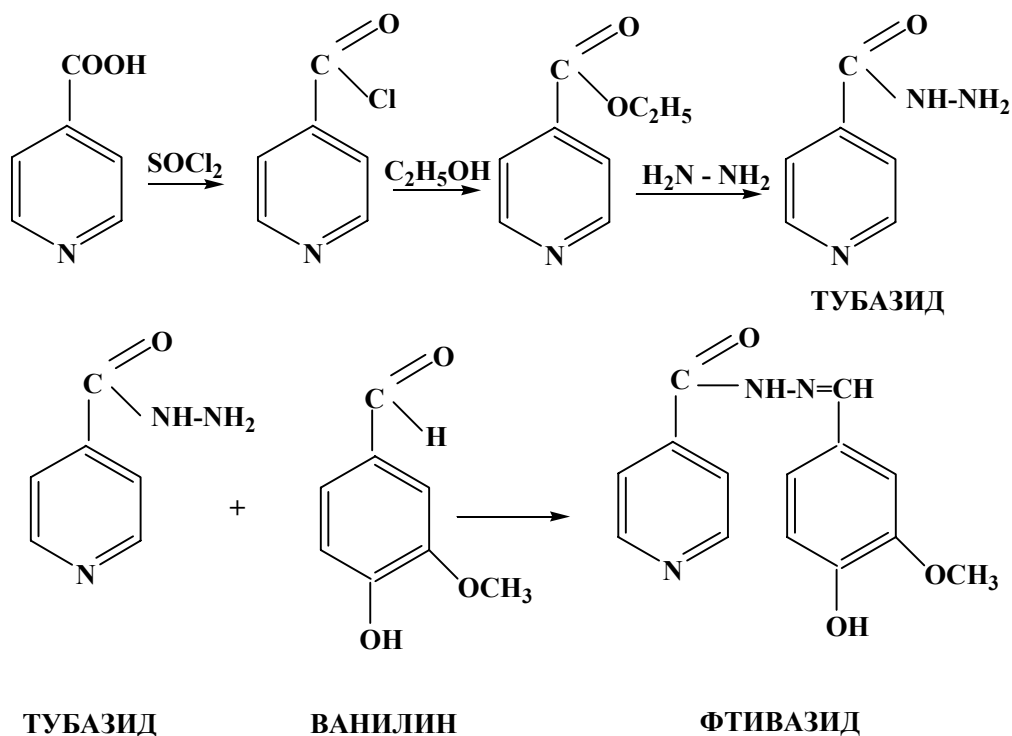
12.3.3. Изоникотиновая кислота и ее производные как лечебные препараты

На основе производных изоникотиновой кислоты созданы лекарственные препараты изониазид (тубазид) и фтивазид, которые широко применяются при лечении различных форм туберкулеза.



4-

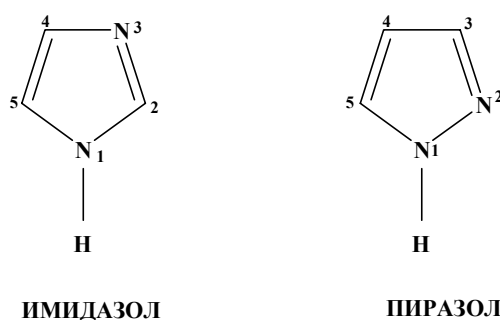
СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ТУБАЗИДА И ФТИВАЗИДА



12.4. Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота

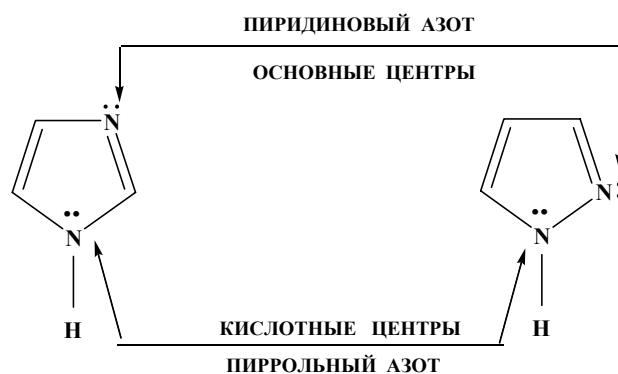
Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота носят общее название — азолы.

Из них наиболее важны в биологическом плане имидазол и пиразол, которые являются структурными изомерами и близки по химическим свойствам.

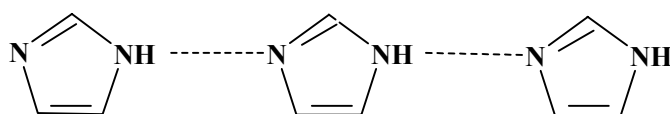


Нумерацию начинают от пиррольного атома азота, затем нумеруют таким образом, чтобы второй гетероатом получил наименьший номер.

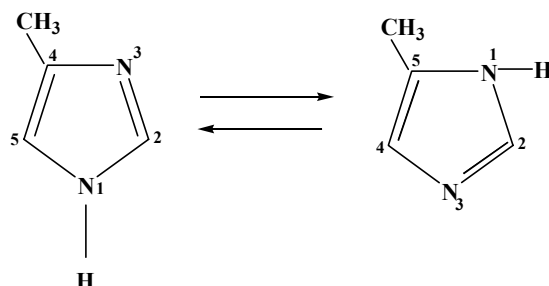
В молекулах этих соединений имеются разные атомы азота: пиридиновый (основный центр) и пиррольный (кислотный центр), т. е. эти соединения проявляют амфотерные свойства.



Пиразол и имидазол существуют в виде ассоциатов за счет образования межмолекулярных водородных связей.



Следствием такой ассоциации является быстрый водородный обмен, который в свою очередь является причиной прототропной таутомерии у производных этих гетероциклов, а также у конденсированного пурина.



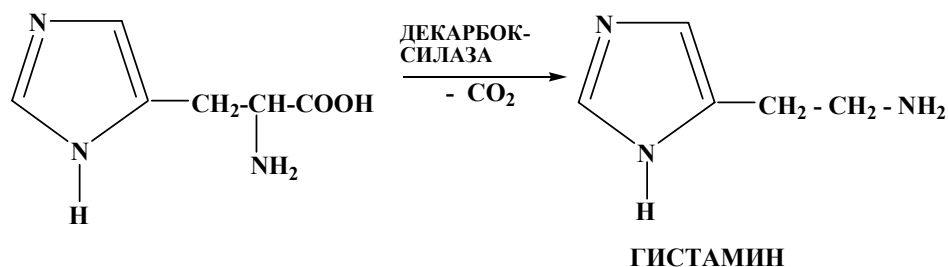
Переход водорода осуществляется очень быстро (10 раз в секунду).

Выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные производные имидазола невозможно.

Из биологически активных производных имидазола большое значение имеет α -АМК-гистидин.

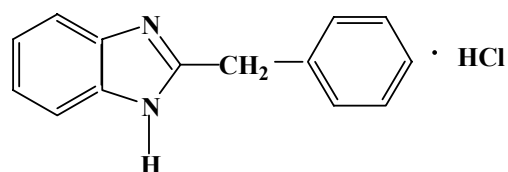


Гистидин при декарбоксилировании легко превращается в биогенный амин — гистамин.



Гистамин — гормоноподобное вещество, участвующее в регуляции жизненноважных функций организма. Он вызывает расширение капилляров, понижение артериального давления, сокращение гладкой мускулатуры, усиление секреции желудочного сока, усиливает перистальтику. Повышение содержания гистамина в крови — один из симптомов аллергических заболеваний. Широкий спектр физиологического действия обусловил его применение в качестве лекарственного препарата.

На основе производных имидазола создан ряд синтетических лекарственных препаратов с разносторонней биологической активностью: стимулятор дыхания — этимизол; сосудорасширяющий препарат со спазмолитическим гипотензивным действием — дибазол.

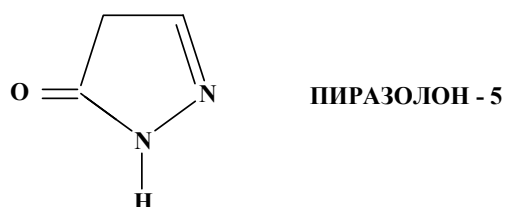


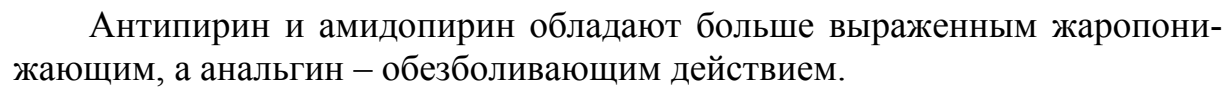
ДИБАЗОЛ

2-бензилбензимидазола гидрохлорид

Пиразол и его производные в природе не встречаются, но на основе пиразола синтезирована группа известных анальгетических средств — антипирина, амидопирин, анальгин.

Особый интерес в получении данных препаратов имеет пиразолон-5.

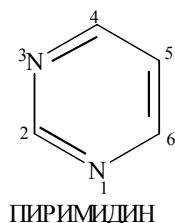


$$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5} \text{CH}_3-\underset{\text{N}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[\text{- C}_2\text{H}_5\text{OH}]{t^\circ\text{C}} \text{CH}_3-\underset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$$


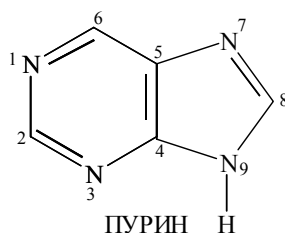
12.5. Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота

Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота в виде различных производных наиболее широко распространены в природе.

Основу таких гетероциклических соединений составляет пиримидин —



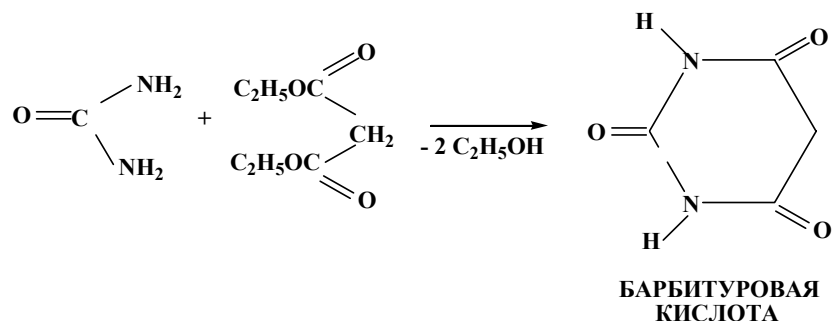
Пиримидиновое ядро лежит в основе входящих в состав нуклеиновых кислот гетероциклических оснований (урацил, тимин, цитозин). Пиримидиновое кольцо является структурной единицей пурина, который лежит в основе — аденина и гуанина, входит в состав ферментов, алкалоидов, лекарственных препаратов, витамина В₁.



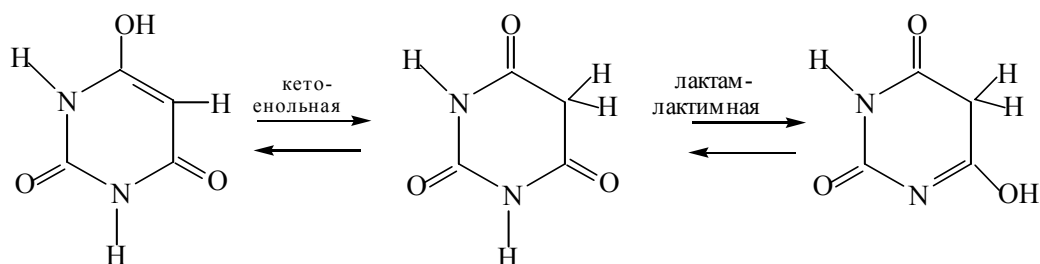
Среди производных пиримидина и пурина, имеющих биологическое значение и применяемых в медицине, наиболее важными являются аминокислоты и гидроксипроизводные.

12.5.1. Гидроксипроизводные пиримидина

Барбитуровая кислота — циклический уреид малоновой кислоты, образуется взаимодействием малонowego эфира с мочевиной.

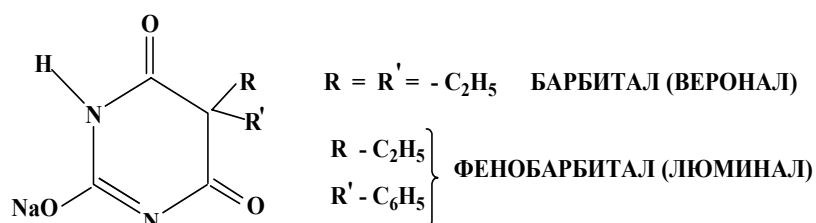


Для барбитуровой кислоты характерны 2 типа таутомерии — кето-енольная и лактам-лактимная.



Кислотные свойства барбитуровой кислоты обусловлены енольным гидроксильным (по силе превосходит уксусную кислоту). 5,5-дизамещенные барбитуровой кислоты называют барбитуратами, применяются в качестве снотворных, противосудорожных препаратов.

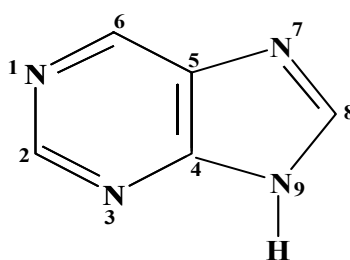
ОБЩАЯ ФОРМУЛА БАРБИТУРАТОВ



Известно более 100 препаратов этой группы, снотворного противосудорожного действия.

Для барбитуратов характерна только лактам-лактимная таутомерия. Кето-енольная таутомерия невозможна, из-за отсутствия у С-5 атома водорода.

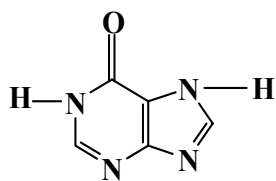
12.5.2. Гидроксипроизводные пурина



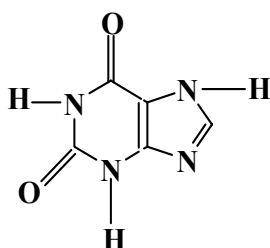
ПУРИН

Пурин – бициклическое гетероциклическое соединение, состоящее из пиримидинового и имидазольного циклов. Ароматическое соединение, хорошо растворимо в воде, устойчиво к действию окислителей, амфотерно, образует соли с сильными кислотами, а также со щелочными металлами, благодаря наличию NH группы.

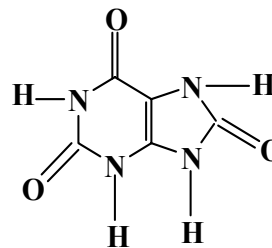
Из гидроксипроизводных наиболее важны:



ГИПОКСАНТИН
6 - ОКСОПУРИН
6 - ГИДРОКСИПУРИН

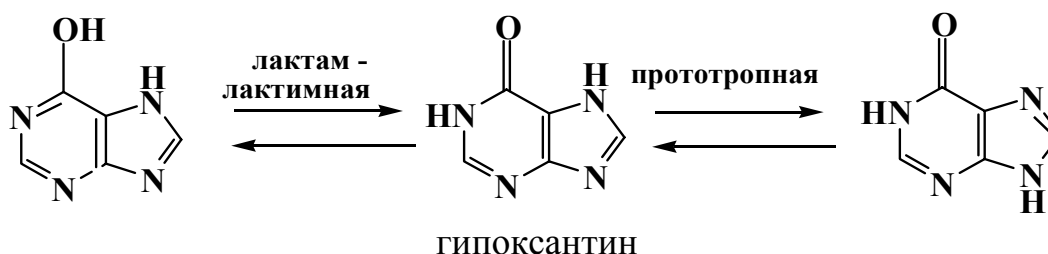


КСАНТИН
2,6 - ДИОКСОПУРИН
2,6 - ДИГИДРОКСИПУРИН



МОЧЕВАЯ КИСЛОТА
2,6,8-ТРИОКСОПУРИН
2,6,8-ТРИГИДРОКСИПУРИН

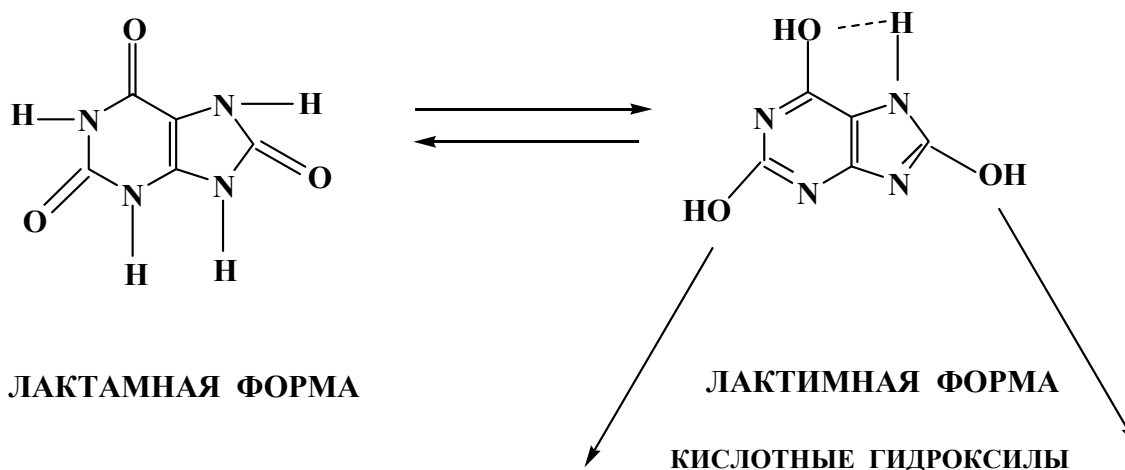
Все эти соединения являются продуктами превращения нуклеиновых кислот в организме. Для них возможна лактам-лактимная и прототропная таутомерия. В кристаллическом виде эти гидроксипроизводные существуют преимущественно в лактамной форме.



Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Впервые была открыта Шееле (1776 г.) в камнях мочевого пузыря, так как она является продуктом азотистого обмена в организме. Это бесцветное кристаллическое вещество, труднорастворимое в воде, легко не плавясь при нагревании разлагается.

Мочевая кислота двухосновная, кислотный характер обусловлен ОН-группами в лактимной форме.

ЛАКТАМ - ЛАКТИМНАЯ ТАУТОМЕРИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ



ОН-группа в 6-положении не проявляет кислотных свойств из-за наличия внутримолекулярной водородной связи.

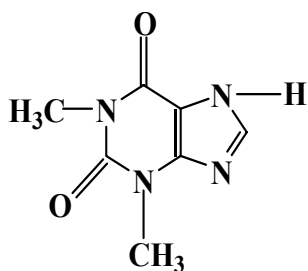
Соли мочевой кислоты называют уратами, при нарушениях обмена могут откладываться в суставах и в виде почечных камней.

12.6. Понятие об алкалоидах

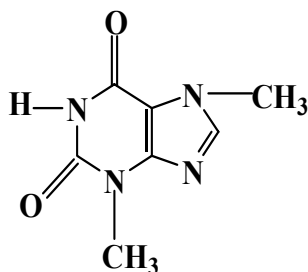
Алкалоиды — гетероциклические азотсодержащие соединения растительного происхождения, для которых характерна высокая физиологическая активность.

Метилированные ксантины составляют группу пуриновых алкалоидов. К ним относят теofilлин, теобромин, кофеин, они находят широкое применение в медицине, которое основано на их стимулирующем действии на ЦНС и сердце.

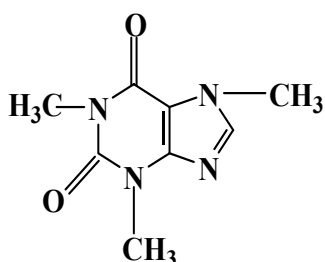
МЕТИЛИРОВАННЫЕ КСАНТИНЫ ПУРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ



ТЕОФИЛЛИН
1,3 - ДИМЕТИЛКСАНТИН



ТЕОБРОМИН
3,7 - ДИМЕТИЛКСАНТИН



КОФЕИН
1,3,7-ТРИМЕТИЛКСАНТИН

Теofilлин содержится в листьях чая, теобромин — в бобах какао, кофеин — в кофе.

Теofilлин и теобромин обладают в большей степени мочегонным и расширяющим сосуды действием.

Кофеин обладает наиболее сильным возбуждающим действием.

ЛЕКЦИЯ 13

МОНОСАХАРИДЫ, СТРОЕНИЕ, ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

План

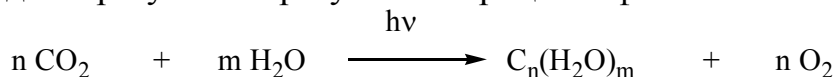
- 13.1. Введение. Биологическая роль.
- 13.2. Классификация. Стереои́зомерия.
- 13.3. Пентозы. Гексозы.
- 13.4. Цикло-оксо-таутомерия.
- 13.5. Химические свойства.

13.1. Введение. Биологическая роль

Важной составной частью всех живых организмов являются углеводы. На долю углеводов приходится 80–90%, считая на сухой вес в растительных объектах и $\approx 2\%$, считая на сухой вес в тканях животного происхождения. Термин *углеводы* был предложен в 1844 г. К. Шмидтом, что обусловлено тем, что первым соединением этого ряда приписывали формулу $C_n(H_2O)_m$ (гидраты угля). Впоследствии было установлено, что некоторые соединения, относящиеся к этому классу не отвечают данной формуле (в частности дезоксирибоза), в то же время, состав некоторых веществ, не относящихся к классу углеводов, имеет такую формулу (уксусная, молочная кислота).

Углеводы являются самыми распространенными органическими веществами в природе.

Углеводы образуются в результате процесса фотосинтеза.



Биологическая роль

1. Энергическая функция. При окислении 1 г углеводов выделяется 16,9 кДж энергии, т.е. столько, сколько выделяется энергии при окислении белков.

2. Углеводы являются запасным питательным материалом, который накапливается в растениях в виде крахмала, а в животных тканях – в виде гликогена.

3. Углеводы входят в состав опорных тканей растений (клетчатка), также служат защитным материалом. В комплексе с белками углеводы входят в состав хрящевых тканей (хондроитинсульфат). Полисахарид хитин служит многим беспозвоночным в качестве внешнего скелета.

4. Углеводы выполняют структурную, пластическую функцию, участвуют в синтезе многих важнейших для организма веществ — жирных кислот, нуклеиновых кислот, липидов, белков.

5. Участвуют в регуляции осмотических процессов, способствуют нормальной перистальтике ЖКТ.

6. Выполняют специфические функции: в виде мукополисахаридов входят в состав разнообразных слизистых веществ, входят в состав группоспецифических веществ крови, выполняют роль антикоагулянтов (гепарин) и др.

7. Углеводы необходимы для нормального окисления жиров и белков. Так, при нарушении углеводного обмена окисление жиров идет не до конца и останавливается на стадии образования недоокисленных продуктов.

13.2. Классификация углеводов

По способности к гидролизу углеводы делят на следующие группы:

- моносахариды — простые сахара, не подвергающиеся гидролизу;
- олигосахариды — углеводы, гидролизующиеся с образованием небольшого числа моносахаридов (от 2 до 10);
- дисахариды — при гидролизе образуется 2 молекулы моносахаридов;
- полисахариды — высокомолекулярные полимеры моносахаридов;
- гомополисахариды — состоят из остатков одинаковых моносахарид (крахмал, целлюлоза и т.д.);
- гетерополисахариды — состоят из остатков разных моносахарид (гиалуроновая кислота).

В зависимости от функциональной группы различают альдозы (содержат альдегидную группу) и кетозы (содержат оксо-(кето-) группу).

В зависимости от числа углеродных атомов, моносахариды подразделяют:

3C — триозы

5C — пентозы

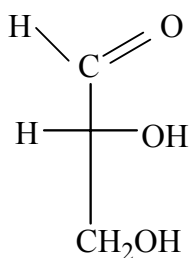
4C — тетрозы

6C — гексозы

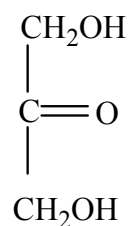
7C — гептозы

В природе наиболее распространены пентозы и гексозы:

ПРОСТЕЙШИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ МОНОСАХАРИД



ГЛИЦЕРИНОВЫЙ
АЛЬДЕГИД



ДИОКСИАЦЕТОН

Стереоизомерия моносахаридов

Все моносахариды, за исключением диоксиацетона, содержат хиральные центры, как правило, их несколько. У альдогексоз 4 хиральных центра, следовательно, возможно 16 стереоизомеров (8 пар энантиомеров). Кон-

кретное название моносахарида определяется конфигурацией всех асимметричных атомов углерода.

Многообразие форм молекул моносахаридов предполагает различные способы их изображения.

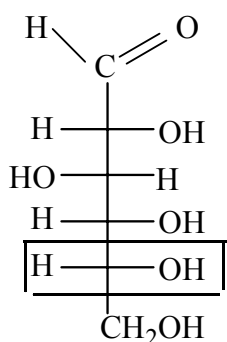
Для изображения ациклических форм моносахаридов приняты проекционные формулы Фишера. Циклические формы изображают формулами Колли-Толленса и Хеуорса.

Пяти- и шестичленные цепи имеют клешневидную конформацию и вследствие этого возможно сближение в пространстве двух функциональных групп – альдегидной или кетогруппы с гидроксильной и по типу реакции A_N образуется циклический полуацеталь.

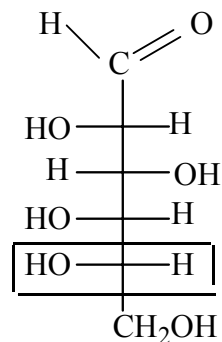
В циклической форме возникает дополнительный центр хиральности, т.е. асимметричным становится карбонильный атом углерода. Этот новый хиральный центр называют *аномерным*, а два стереоизомера — α - и β -аномеры, *ОН-группу* называют *гликозидный гидроксил*.

У α -аномера конфигурация аномерного центра совпадает с конфигурацией конечного, наиболее удаленного асимметричного атома углерода, а у β -аномера — противоположного.

Относительная конфигурация моносахаридов, т. е. принадлежность к D- и L-стереохимическим рядам определяется путем сравнения конфигурации хирального атома углерода, наиболее удаленного от альдегидной или кетогруппы с конфигурацией хирального атома углерода глицеринового альдегида — конфигурационного стандарта.



D - ГЛЮКОЗА

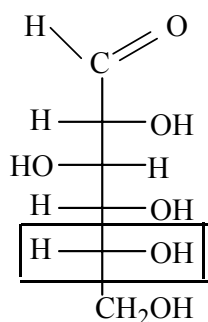


L - ГЛЮКОЗА

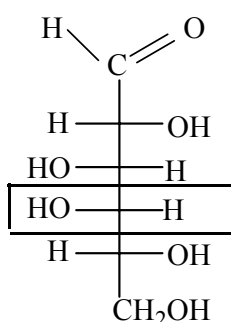
Знак вращения (+) или (–) определяется экспериментально.

Подавляющее большинство природных моносахаридов относится к D-ряду, но могут быть и моносахариды L-ряда (L-арабиноза).

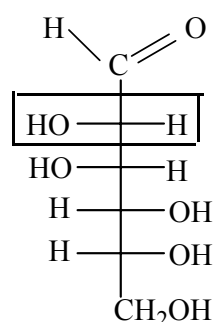
Эпимеры — диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного хирального атома.



D - ГЛЮКОЗА



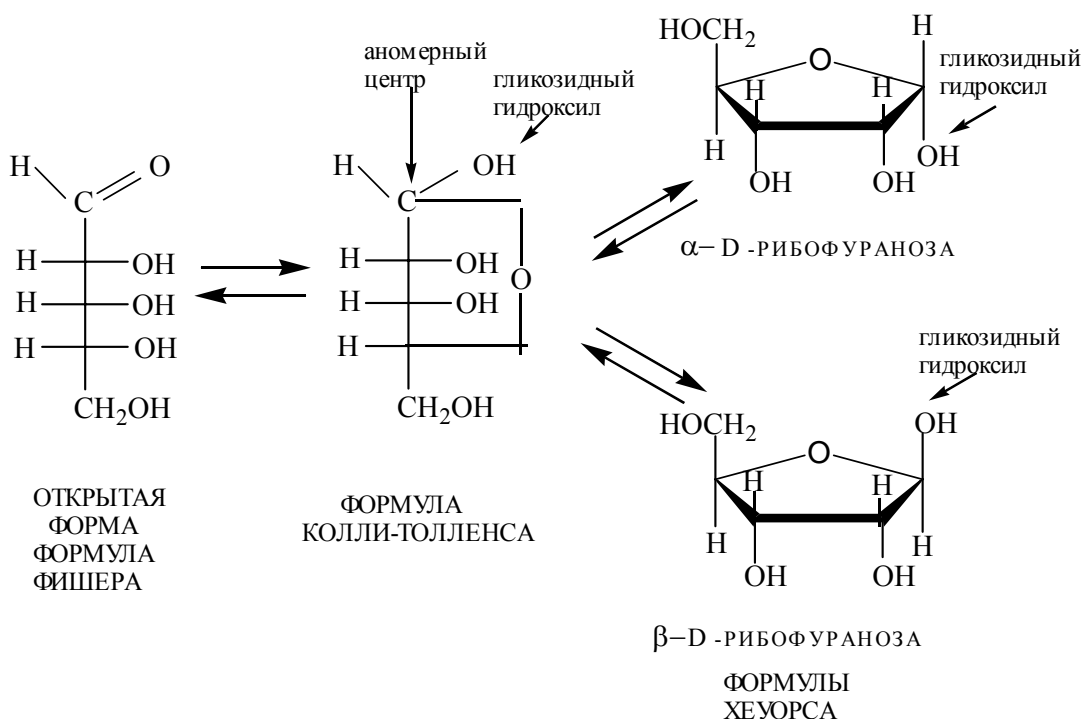
D - ГАЛАКТОЗА



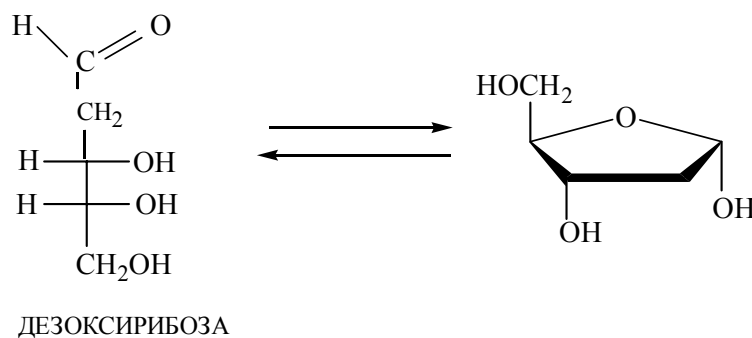
D - МАННОЗА

13.3. Пентозы. Гексозы

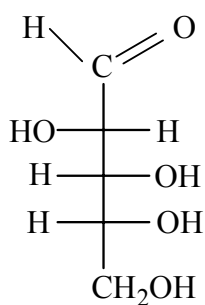
Важнейшим представителем пентоз является рибоза.



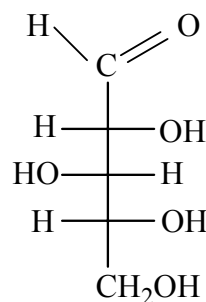
Рибоза входит в состав нуклеиновых кислот, а в виде восстановленного спирта входит в состав биологически активных соединений (витаминов и ферментов).



Дезоксирибоза входит в состав нуклеиновых кислот.



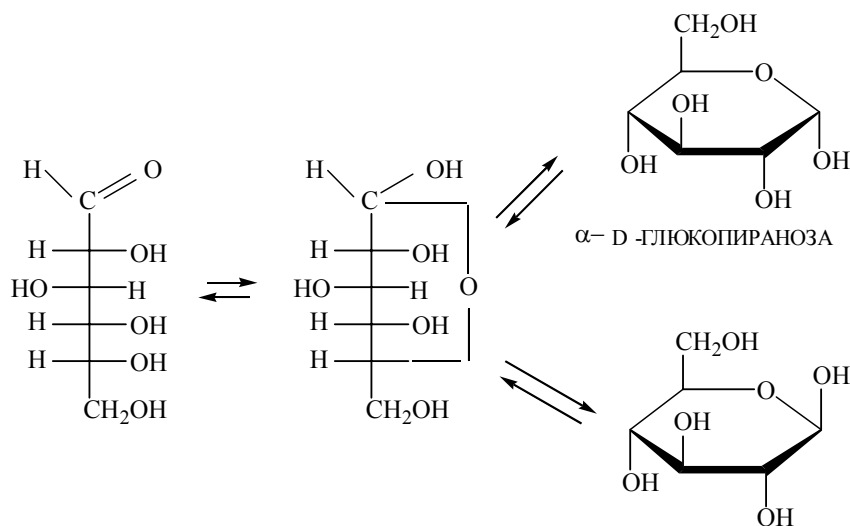
АРАБИНОЗА



КСИЛОЗА

Арабиноза широко распространена в гемицеллюлозах и пектиновых веществах. Ксилоза — древесный сахар. Восстановленный спирт — ксилит применяют больные сахарным диабетом.

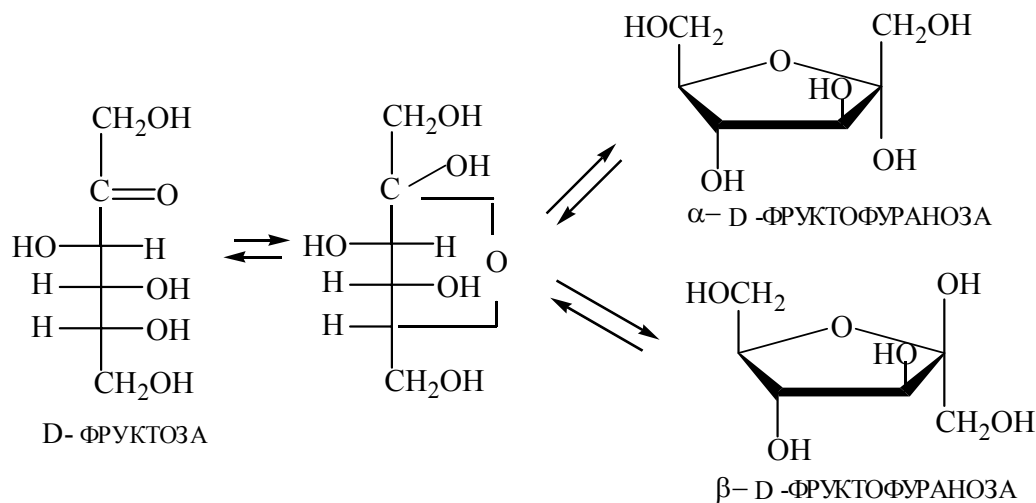
Самым распространенным моносахаридом является гексоза — глюкоза.



β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗА

Глюкоза (виноградный сахар) содержится во всех фруктах, ягодах, меде.

В крови человека содержание глюкозы составляет 0,08–0,12%. Глюкоза входит в состав сахарозы, крахмала, гликогена, целлюлозы и т. д.

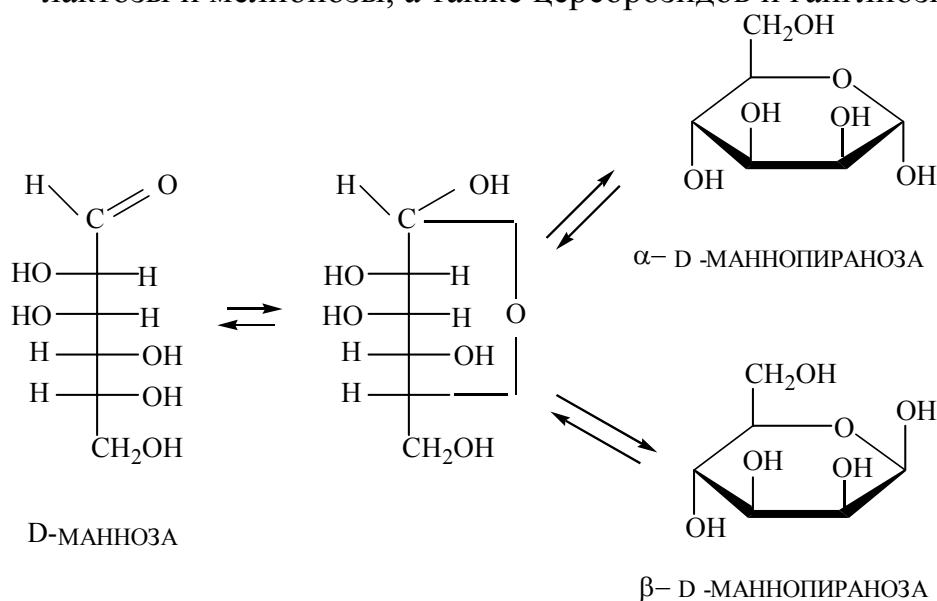
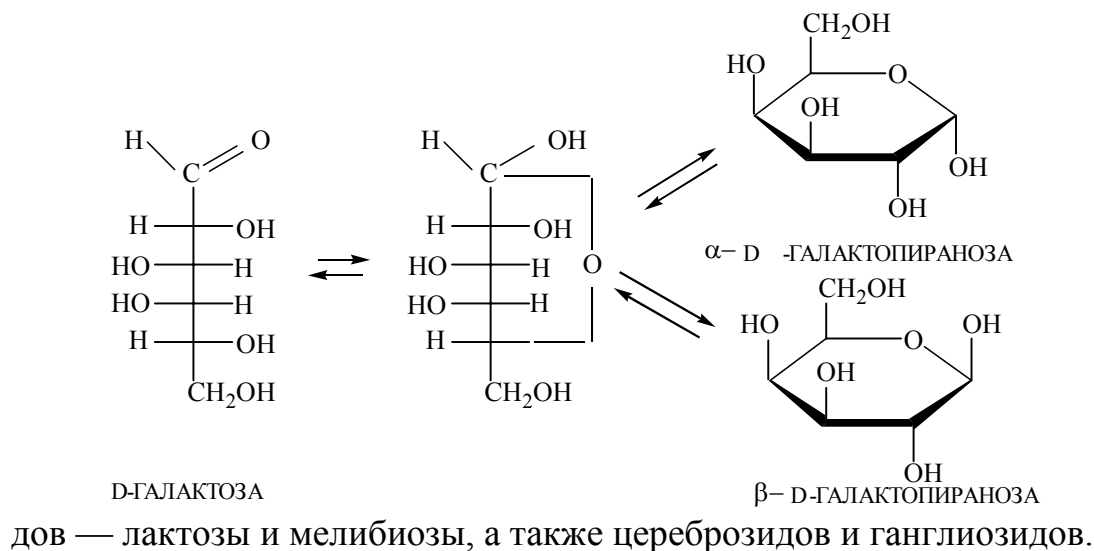


D-ФРУКТОЗА

β-D-ФРУКТОФУРАНОЗА

Фруктоза — плодовой сахар, встречается обычно вместе с глюкозой. В свободном виде находится в плодах, нектаре, меде. В связанном виде входит в состав сахарозы, полисахарида — инулина (содержится в растениях).

Галактоза в свободном виде не встречается, входит в состав дисаха-

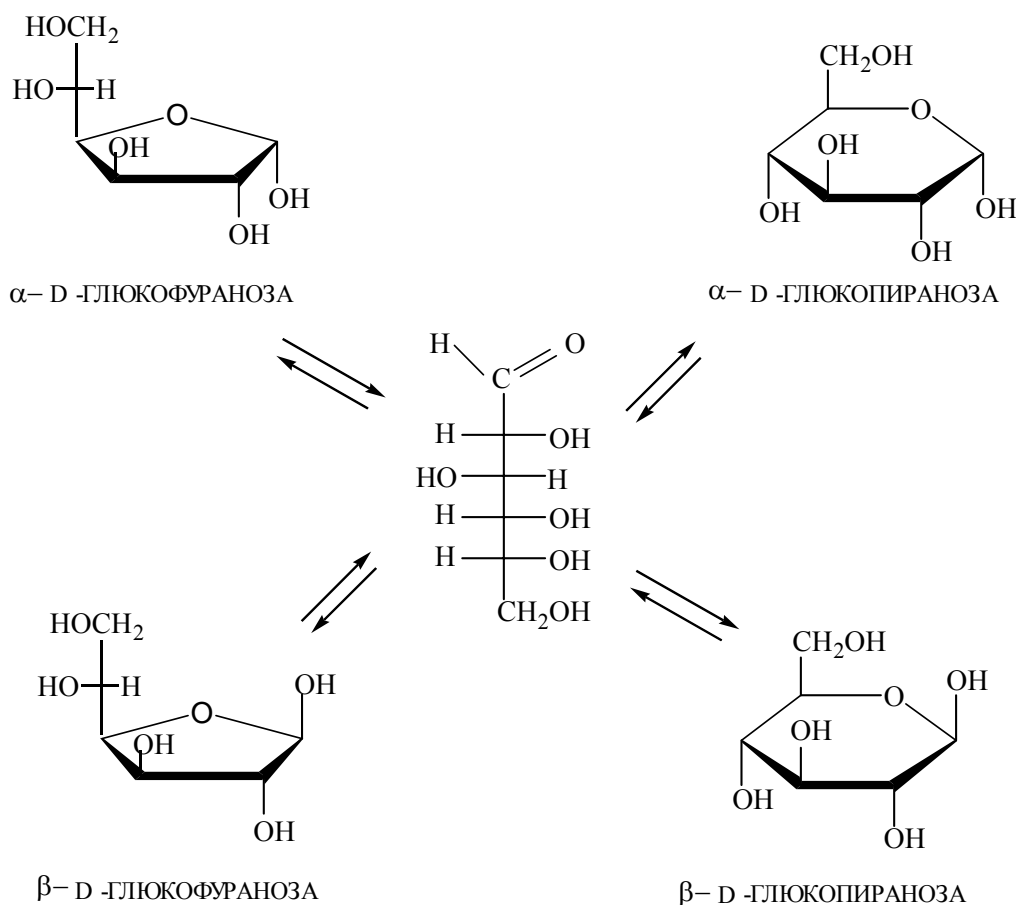


Манноза образует сложные природные углеводы — маннаны, входит в состав гликопротеидов. Встречается в растениях, в составе слизи, гемицеллюлоз, содержится в ячмене, корках апельсина.

13.4. Цикло-оксо-таутомерия

В кристаллическом состоянии все моносахариды находятся в циклической форме в виде α- или β-аномеров. При растворении моносахаридов в воде наблюдается так называемая цикло-оксо-таутомерия (кольчато-цепная таутомерия), т.е. устанавливается равновесие между циклическими таутомерами моносахаридов, различающихся по размеру цикла (фуранозный, пиранозный), α- и β-формами и открытой формой.

Таутомерные формы глюкозы

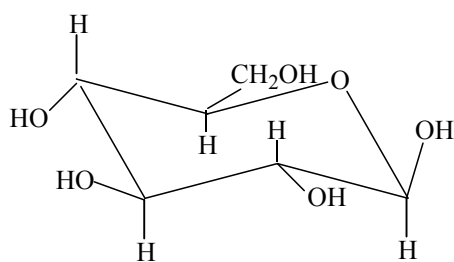


Процесс растворения моносахаридов в воде сопровождается своеобразным оптическим эффектом, который получил название мутаротация — изменение удельного вращения до некоторой определенной величины при растворении моносахарида в воде.

Явление мутаротации связано с таутомерными превращениями глюкозы.

В смеси таутомеров глюкозы преобладают пиранозные формы, однако, хотя открытая форма и составляет только $\approx 0,02\%$ в смеси, тем не менее, глюкоза «дает» все реакции на альдегидную группу, т.к. по мере расходования одной формы, она вновь образуется потому, что таутомеры легко переходят один в другой.

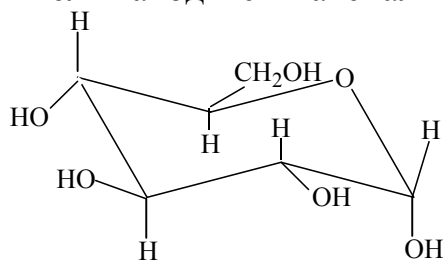
Конформации. Для пиранозной формы наиболее предпочтительна конформация кресла. Конформационное строение D-глюкопиранозы проливает свет на уникальность $\beta\text{-D-глюкопиранозы}$: единственный моносахарид с полным экваториальным расположением заместителей.



β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗА

Благодаря такому строению β-глюкоза термодинамически устойчива, именно это и является причиной распространенности β-глюкозы в природе.

α-глюкоза отличается только расположением заместителей у аномерного центра (-ОН заместитель находится в аксиальном положении).



α-D-ГЛЮКОПИРАНОЗА

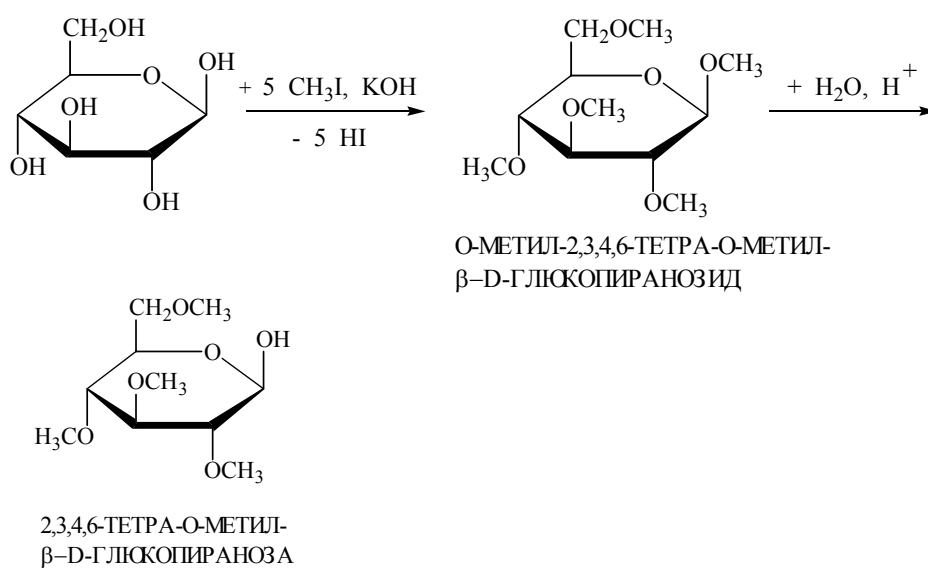
13.5. Химические свойства моносахаридов

Для моносахаридов характерны как реакции, свойственные спиртам, так и альдегидам.

I. Реакции, обусловленные спиртовыми группами.

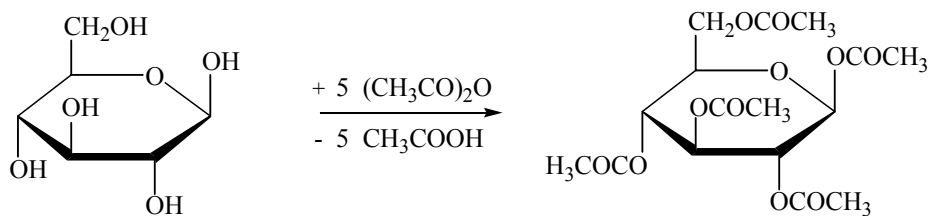
1. Образование простых эфиров.

В реакции с алкилгалогенидами участвуют все гидроксильные группы, включая гликозидный гидроксил.



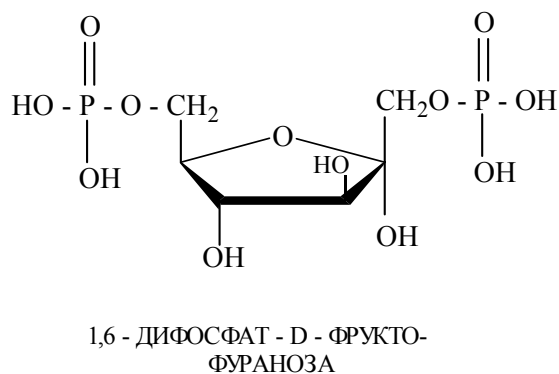
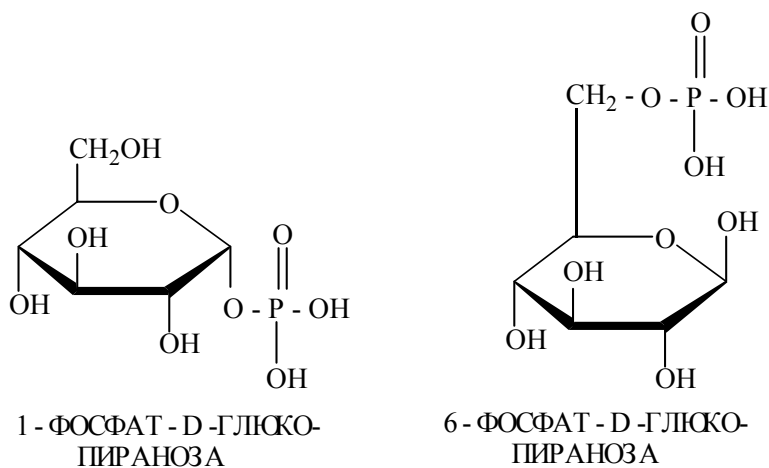
2. Образование сложных эфиров.

Сложные эфиры легко образуются при ацилировании ангидридами кислот.



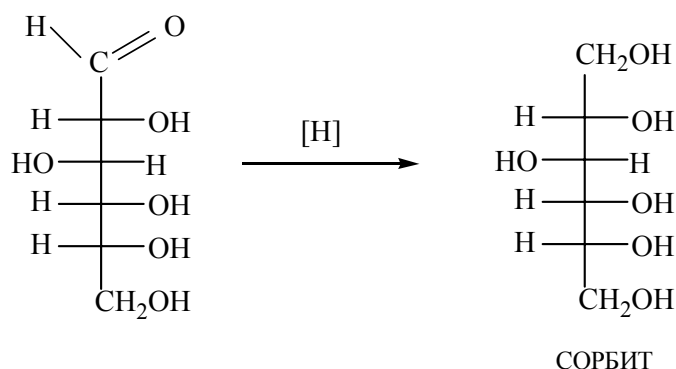
1,2,3,4,6-ПЕНТА-О-АЦЕТИЛ-
β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗА

Из сложноэфирных производных наибольшее значение имеют эфиры фосфорной кислоты (фосфаты), они содержатся во всех растительных и животных организмах, наибольшее значение имеют 6-фосфат, 1-фосфат глюкозы и 1,6-дифосфат фруктозы.



II. Реакции, обусловленные наличием альдегидной или кето-группы.

1. Восстановление приводит к образованию многоатомных спиртов.

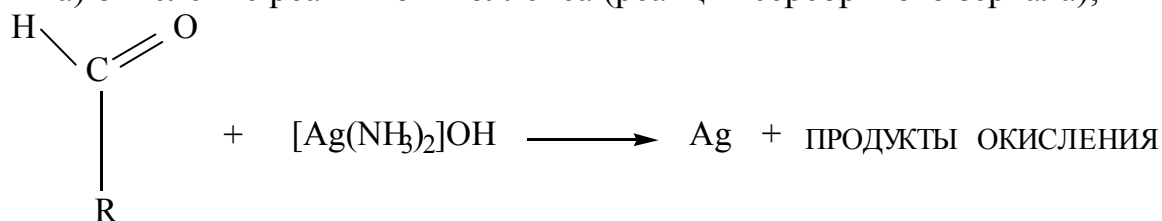


При восстановлении ксилозы образуется ксилит, галактозы — дульцит, маннозы — маннит, рибозы — рибит.

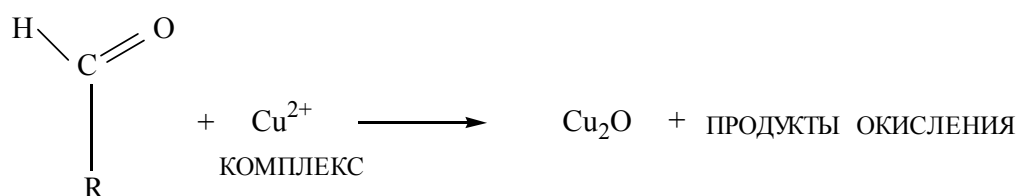
2. Реакции окисления.

1) окисление в щелочной среде;

а) окисление реактивом Толленса (реакция серебряного зеркала);

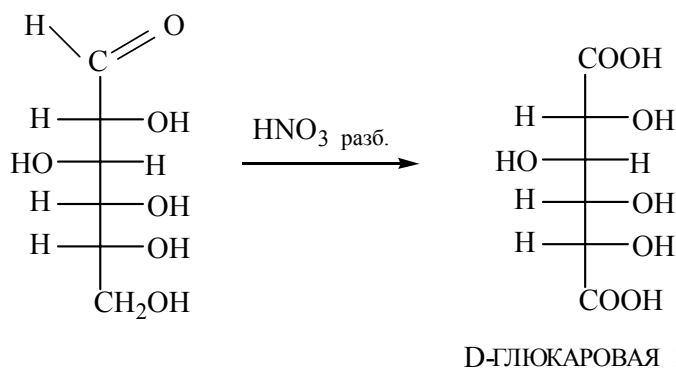


б) окисление реактивом Фелинга (тарtratный комплекс с Cu^{2+}), реактивом Бенедикта (цитратный комплекс с Cu^{2+}).

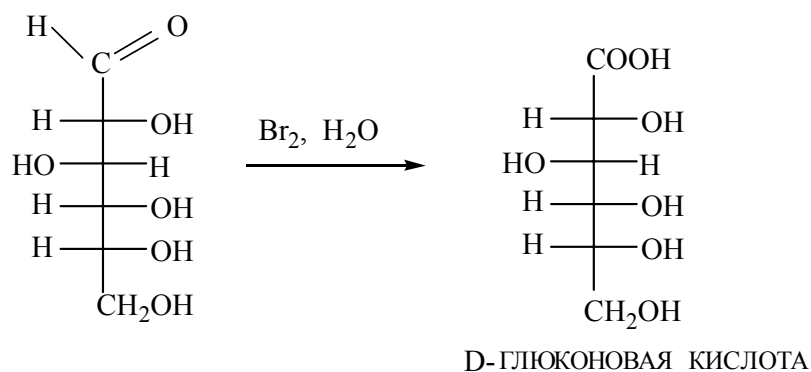


Сахара, которые дают положительные реакции окисления в щелочной среде, называются восстанавливающими.

2) окисление в нейтральной и кислой среде протекает без разрушения молекул, при этом образуются разнообразные кислоты.

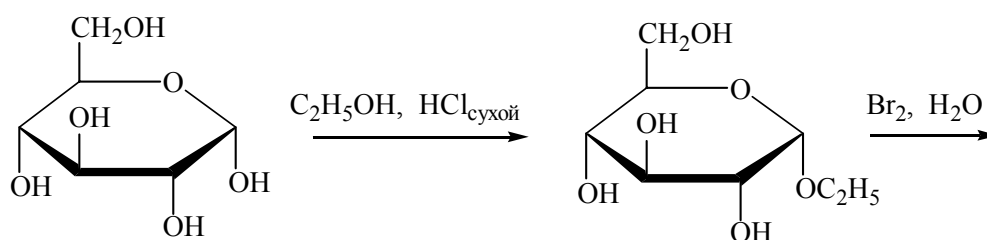


Мягкие окислители окисляют только альдегидную группу, не затрагивая первичную спиртовую.

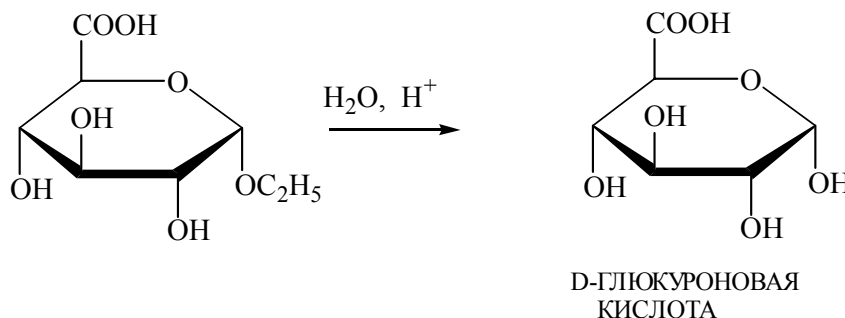


Широкое применение в медицине получил глюконат кальция, как общеукрепляющее средство.

При окислении только первичной спиртовой группы получают глику-

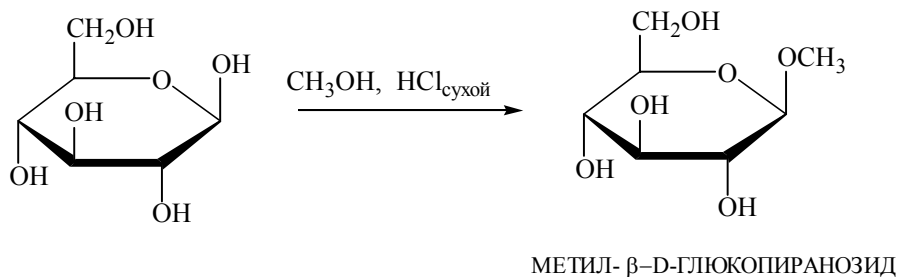


роновые кислоты. Предварительно необходимо «защитить» гликозидный гидроксил.



D-глюкуроновая кислота входит в состав полисахаридов (гепарин).

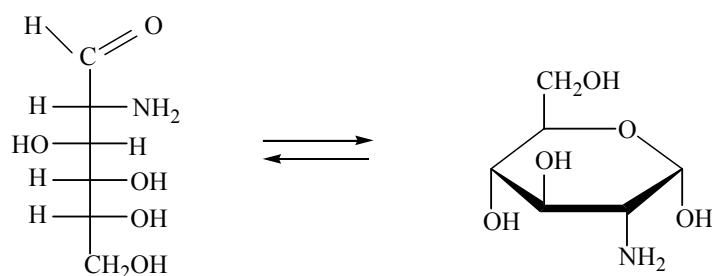
III. Специфические свойства гликозидного гидроксила. O-гликозиды:



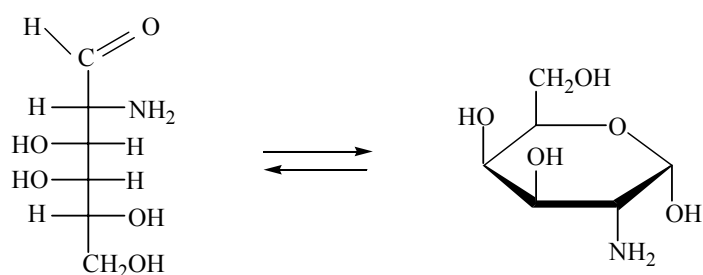
Гликозидный гидроксил может легко взаимодействовать со спиртами, образуя полный ацеталь, который называют O-гликозид.

O-гликозиды легко гидролизуются в кислой среде с образованием соответствующих моносахаридов, но устойчивы к гидролизу в щелочной среде.

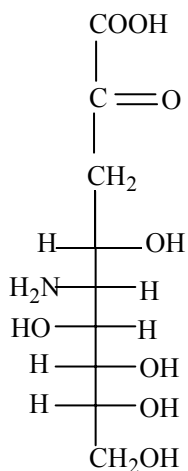
Большой интерес представляют аминопроизводные, аминосахара, которые входят в состав мукополисахаридов. Важнейшие из них глюкозамин, галактозамин и нейраминовая кислота.



ГЛЮКОЗАМИН



ГАЛАКТОЗАМИН

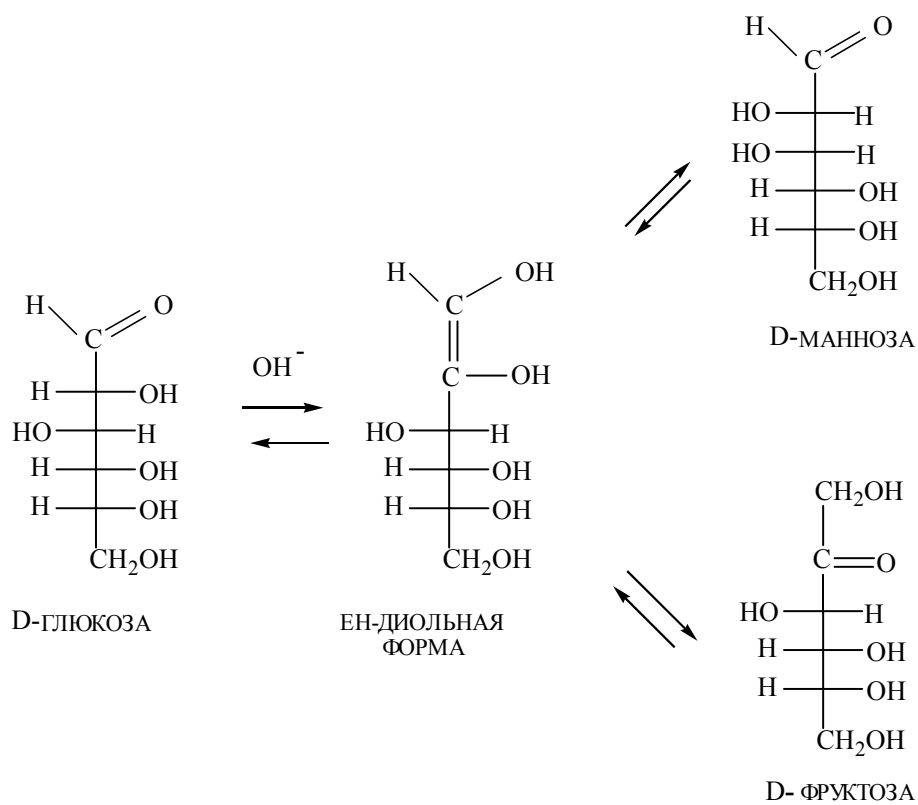


НЕЙРАМИНОВАЯ
КИСЛОТА

Производные нейраминовой кислоты – сиаловые кислоты содержатся в спинномозговой жидкости.

Взаимные превращения альдоз и кетоз в щелочной среде

Вследствие наличия СН-кислотного центра у α-углеродного атома в щелочной среде возможны взаимные превращения альдоз и кетоз.



Способность альдоз и кетоз к взаимному переходу в щелочной среде позволяет объяснить положительные реакции с реактивом Толленса и Фелинга.

ЛЕКЦИЯ 14

ПОЛИСАХАРИДЫ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

План

- 14.1. Восстанавливающие дисахариды: мальтоза, лактоза, целлобиоза. Структура, свойства.
- 14.2. Невосстанавливающие дисахариды: сахароза.
- 14.3. Гомополисахариды: крахмал, гликоген, декстран, целлюлоза.
- 14.4. Гетерополисахариды: хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота, понятие о гепарине.

14.1. Восстанавливающие дисахариды

Дисахариды (биозы) состоят из двух моносахаридных звеньев, одинаковой или разной природы, соединенных гликозидной связью. Основные дисахариды, которые существуют в природе — мальтоза, лактоза, целлобиоза, сахароза имеют молекулярную формулу $C_{12}H_{22}O_{11}$.

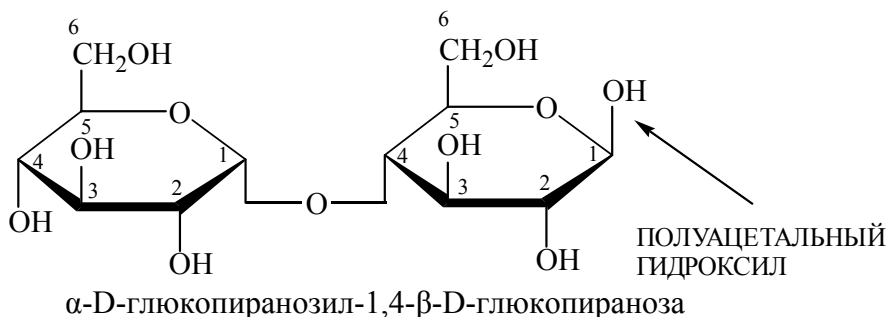
В образовании гликозидной связи в дисахаридах участвуют две $-OH$ группы: полуацетальный гидроксил одного моносахарида (обязательно) и любая $-OH$ группа второго моносахарида. Если вторым гидроксилом является спиртовой, то такие дисахариды относят к *восстанавливающим*.

К восстанавливающим дисахаридам относятся *мальтоза, лактоза, целлобиоза*.

Восстанавливающие дисахариды сохраняют в своей структуре свободный полуацетальный гидроксил, который в щелочной среде может превращаться в альдегидную форму.

Мальтоза — солодовый сахар, образуется при осахаривании крахмала под действием ферментов солода или слюны.

МАЛЬТОЗА

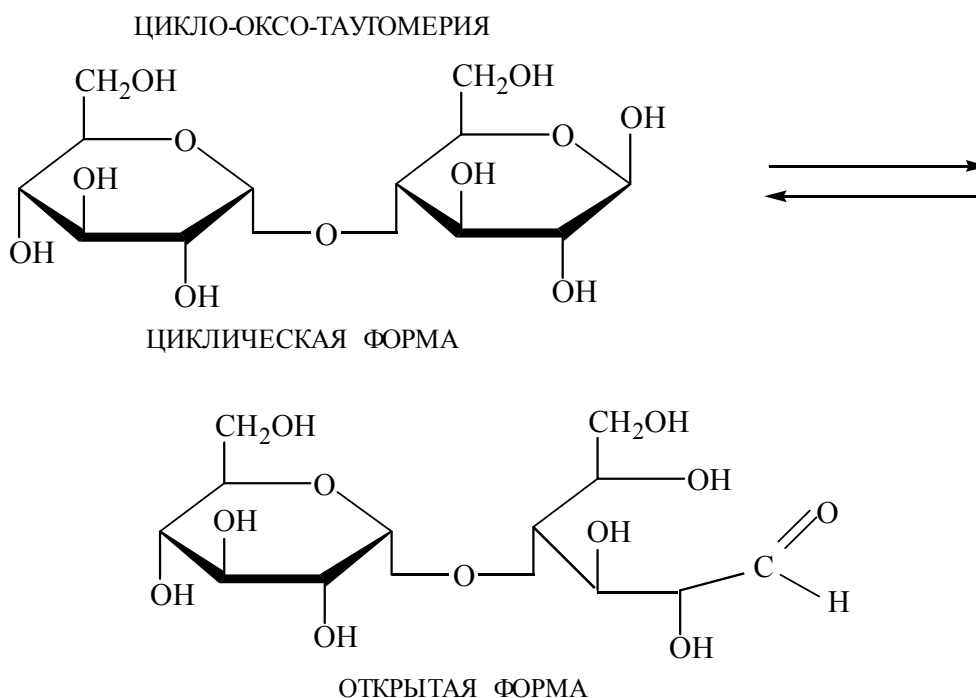


В образовании гликозидной (1,4) связи участвуют C-1 — одной молекулы глюкозы (полуацетальный) или C-4 — второй молекулы глюкозы (спиртовой).

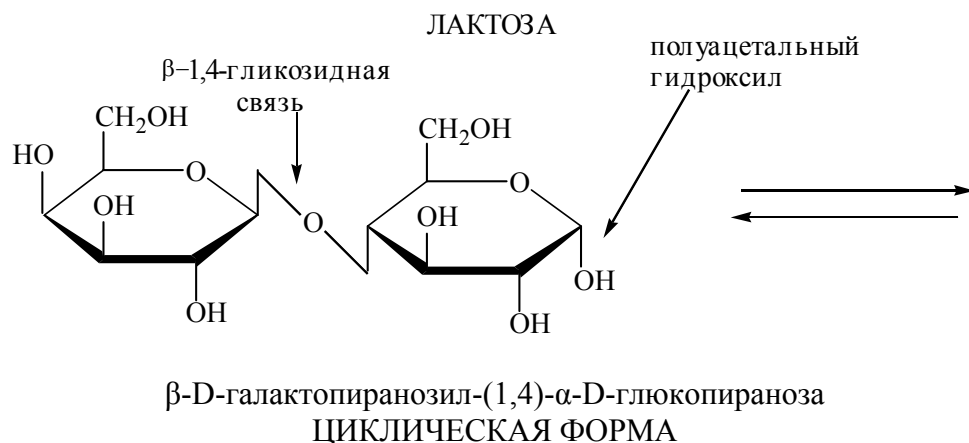
Мальтоза в больших количествах содержится в проросших зернах злаков, где она образуется из крахмала под действием фермента — *амилазы*. Процесс осахаривания крахмала солодовой амилазой для получения мальтозы широко используется при производстве спирта. Мальтоза сладкая на вкус.

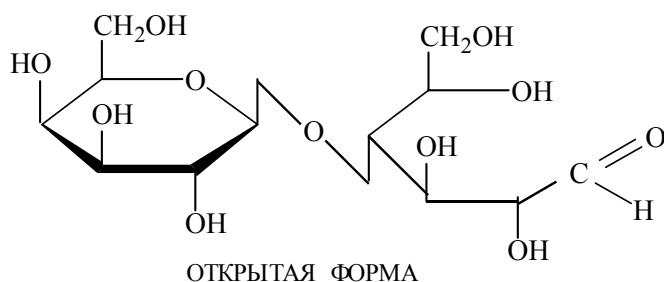
Мальтоза может существовать как в циклической, так и в открытой форме. Именно поэтому для мальтозы возможны свойства, характерные для глюкозы: положительные реакции с реактивами Толленса, Фелинга, Бенедикта.

Для мальтозы характерна цикло-оксо-таутомерия.



Лактоза — молочный сахар, содержится в молоке $\approx 5\%$ (особенно много в грудном молоке $\approx 8\%$). Лактоза состоит из остатков β -D-галактопиранозы и D-глюкопиранозы как α -аномера (α -лактоза), так и β -аномера (β -лактоза), связанных β -1,4-гликозидной связью.

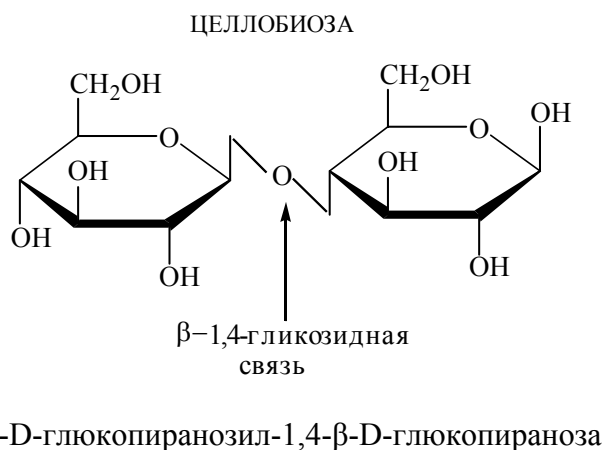




Точно так же, как и для мальтозы, для лактозы характерна цикло-оксотаутомерия, она может существовать как в циклической, так и в открытой форме.

Лактоза имеет сладкий вкус, в 4–5 раз менее сладкий, чем сахароза, широко применяется в фармации при изготовлении порошков и таблеток. Она менее гигроскопична, чем сахароза, поэтому применяется в питательных смесях для грудных детей. В грудном молоке лактоза связана с сиаловой кислотой, что имеет большое значение для формирования естественной непатогенной микрофлоры в ЖКТ грудных детей. Лактоза способствует развитию в пищеварительном тракте микроорганизма *Lactobacillus bitidus*, расщепляющего лактозу с образованием молочной и уксусной кислот, которые препятствуют размножению патогенных бактерий.

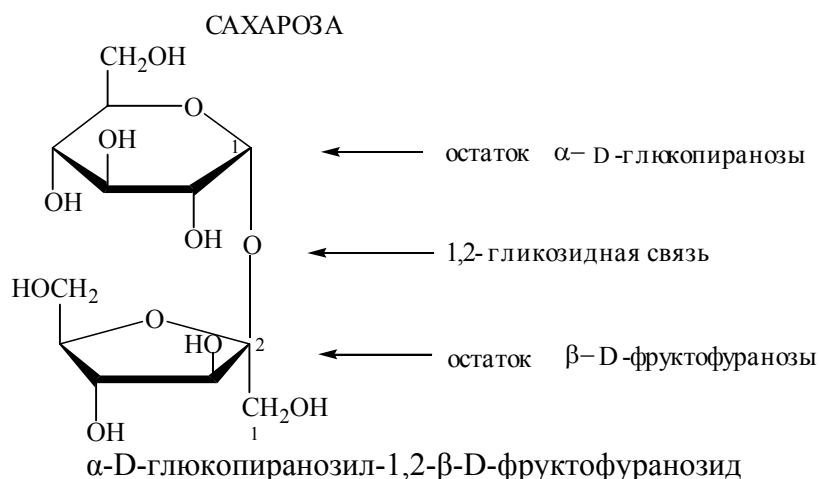
Целлобиоза состоит из двух молекул β -D-глюкопираноз, связанных β -1,4-гликозидной связью.



Целлобиоза широко распространена в растительном мире, образуется при ферментативном гидролизе целлюлозы.

14.2. Невосстанавливающие дисахариды

Сахароза — тростниковый (свекольный) сахар. Состоит из остатков α -глюкозы и β -фруктозы. В образовании гликозидной связи принимают участие два полуацетальных гидроксильных групп обоих моносахаридов. Сахароза — самое распространенное низкомолекулярное кристаллическое вещество.

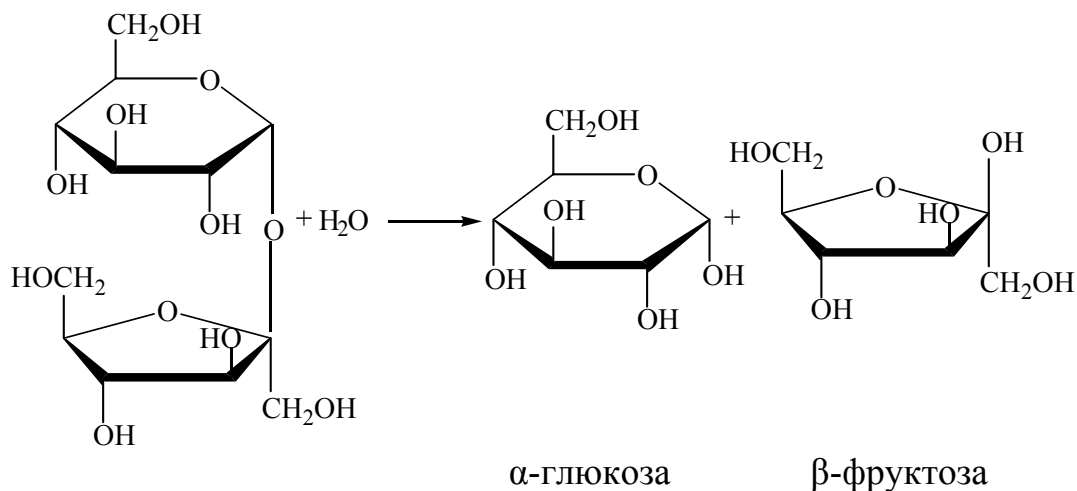


В сахарозе и подобно построенных олигосахаридах нет свободных полуацетальных гидроксильных групп, поэтому сахароза не дает таутомерных форм, ее растворы не мутаротируют, не проявляют восстановительных свойств. Все это позволяет отнести сахарозу к невосстанавливающим дисахаридам.

Сахароза встречается в листьях, стеблях, корнях, фруктах, ягодах. Она является запасным материалом у сахарной свеклы и тростника, откуда ее название.

Химические свойства дисахаридов

Важнейшее свойство всех дисахаридов — гидролиз в кислой среде.



Реакция гидролиза сахарозы получила название *инверсии*, а продукт инверсии (смесь глюкозы и фруктозы) — *инвертированным сахаром*, при этом у образующегося раствора меняется знак вращения. Так, в исходном растворе сахарозы до гидролиза угол вращения равен $+66,5^\circ$, а после гидролиза угол вращения становится отрицательным (так как у глюкозы $\alpha = +52^\circ$, а у фруктозы $\alpha = -92^\circ$).

Инвертный сахар (инвертированный) является основной составной частью пчелиного меда.

В остальном химические свойства дисахаридов не отличаются от свойств моносахаридов. Это окисление и восстановление карбонильной группы (для восстанавливающих дисахаридов) и свойства, характерные для спиртовых (–ОН) групп.

14.3. Гомополисахариды

Полисахариды — высокомолекулярные продукты поликонденсации моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями.

Принципиально по строению они не отличаются от дисахаридов и олигосахаридов.

В состав полисахаридов входят различные моносахариды: D-глюкоза, D-галактоза, D-манноза, D-глюкуроновая кислота, D-глюкозамин и др. Это могло бы предопределить сложность полисахаридных структур, учитывая не только разнообразие самих звеньев, но и характер связи между ними. Однако *в строении полисахаридов отмечена высокая степень регулярности или повторяемости моносахаридных звеньев.*

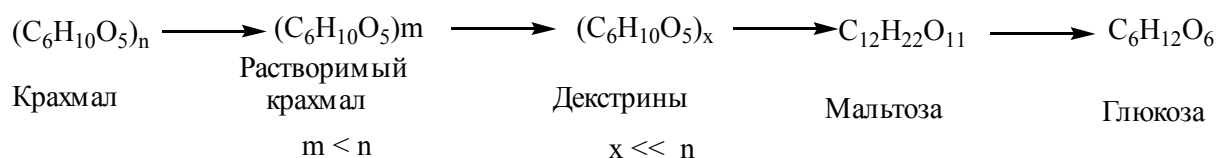
По химической природе полисахариды — *полигликозиды*. Гликозидная природа обуславливает их легкий гидролиз в кислой среде и высокую устойчивость в щелочной. Полный гидролиз приводит к образованию моносахаридов, а неполный — к ряду промежуточных олиго- или дисахаридов.

Полисахариды имеют высокую молекулярную массу. Для них характерен высокий уровень организации молекул и характерна *первичная структура* — определенная последовательность мономерных остатков, *вторичная структура* — определенное пространственное расположение макромолекулярной цепи.

Большую группу полисахаридов составляют гомополисахариды, построенные из одного и того же мономерного звена. В природе наиболее всего распространены *глюканы*, состоящие только из остатков глюкозы.

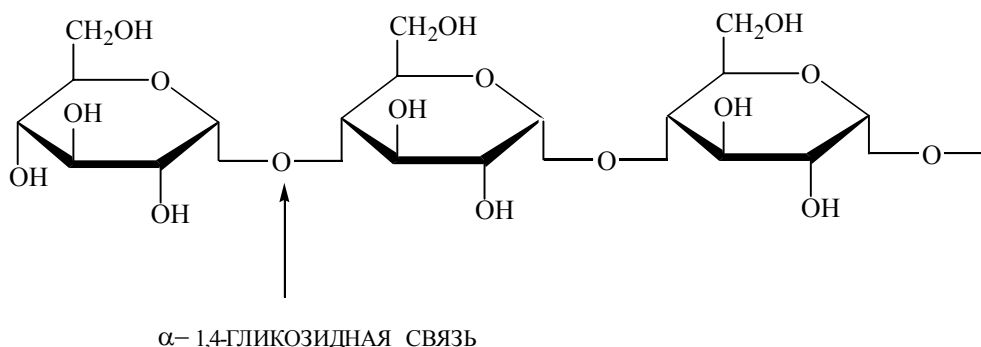
Крахмал относится к запасным полисахаридам. Общая формула $(C_6H_{10}O_5)_n$ — основной запасной полисахарид растений. Образуется в растениях в процессе фотосинтеза, «запасается» в клубнях, корнях, зернах злаковых культур. Крахмал откладывается в клетке в виде зерен. Крахмал — белое аморфное вещество. В холодной воде крахмал нерастворим, в горячей набухает и образует клейстер.

Качественной реакцией на крахмал является реакция с йодом — сине-фиолетовое окрашивание, исчезающее при нагревании. При нагревании в кислой среде протекает постадийный гидролиз крахмала.



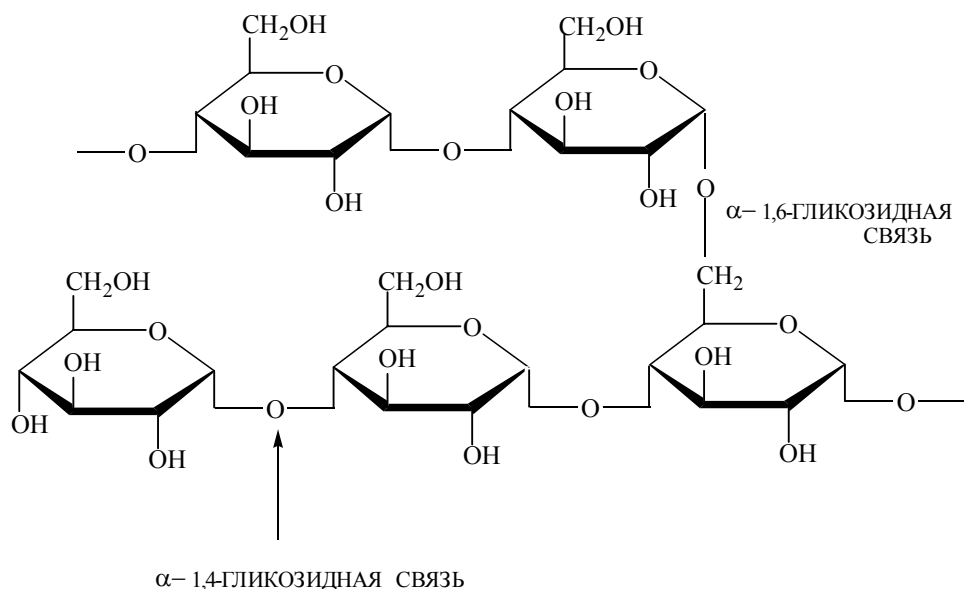
Крахмал представляет собой смесь двух гомополисахаридов: *амилозы* (10–20%) и *амилопектина* (80–90%).

Амилоза состоит из остатков α -глюкоз, связанных α -(1,4)-гликозидными связями (по типу мальтозы). Амилоза имеет линейное строение.



Макромолекула амилозы свернута в спираль, на каждый виток спирали приходится 6 моносахаридных звеньев. Качественная реакция с йодом обусловлена наличием амилозы.

Амилопектин имеет разветвленное строение, в основной цепи аналогичен амилозе, имеются разветвления с образованием α -1,6-гликозидных связей.



Между точками разветвления размещается 20–25 моносахаридных звеньев.

В пищеварительном тракте человека происходит гидролиз крахмала под действием ферментов, конечными продуктами являются мальтоза и глюкоза.

Гликоген служит резервом углеводов в организме человека и животных (животный крахмал). У человека и животных содержится во всех клетках, но

больше всего в печени (10–20%) и мышцах ($\approx 4\%$). Помимо животных тканей в небольшом количестве содержится в грибах и некоторых микроорганизмах.

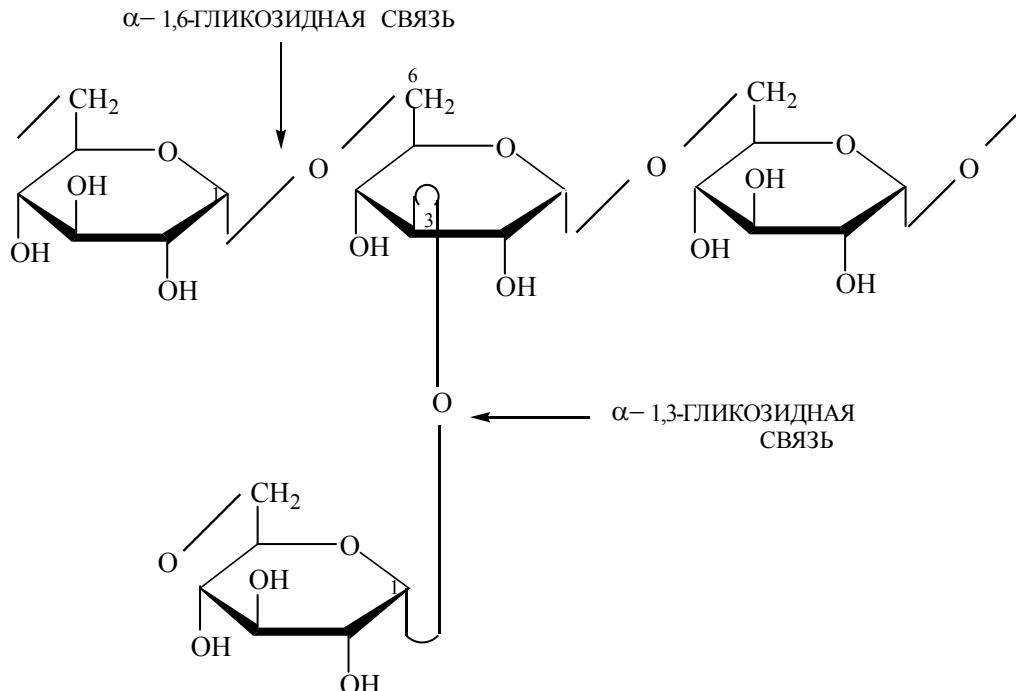
Все процессы жизнедеятельности, в первую очередь мышечная работа, сопровождаются расщеплением гликогена с высвобождением α -D-глюкопиранозы.

По строению гликоген подобен амилопектину, но имеет более разветвленное строение. В гликогене между точками разветвления содержится 10–12 глюкозных звеньев, иногда их может быть 6. Компактная и сильно разветвленная структура гликогена способствует выполнению *энергетической* функции, так как только при наличии большого числа концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

В сухом виде гликоген — белый аморфный порошок. Гликоген, в отличие от крахмала, дает с йодом красно-бурое окрашивание.

В кислой среде гликоген гидролизруется количественно с образованием глюкозы, которую можно определить любым количественным методом. Эта реакция гидролиза применяется при анализе тканей на содержание гликогена.

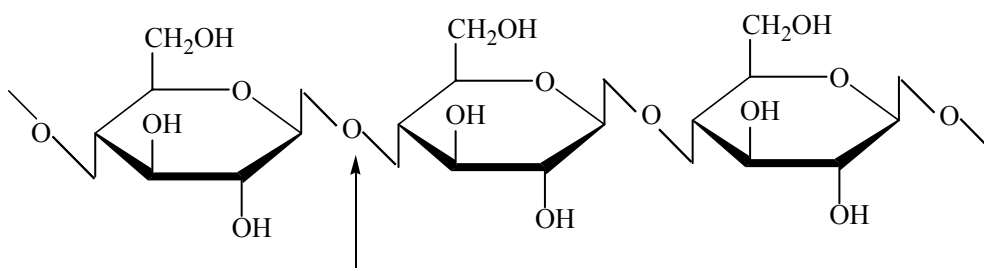
Декстраны — полисахариды бактериального происхождения, построены из α -D-глюкопиранозных остатков, соединенных преимущественно 1,6-гликозидными связями в основной цепи, а в местах разветвления α -1,4 и α -1,3 — гликозидными связями, реже — α -1,2-гликозидными связями. Макромолекулы декстрана сильно разветвлены.



Декстран имеет высокую молекулярную массу ≈ 300 – 400 тыс. а.е.м., применяется для изготовления сефадексов для гельфильтрации. Частично гидролизированный декстран с молекулярной массой ≈ 50 – 100 тыс. а.е.м. ис-

пользуют в качестве заменителя плазмы крови. Такой плазмозамещающий раствор называют *полиглюкин*.

Целлюлоза ($C_6H_{10}O_5$)_n — распространенный растительный полисахарид, представляет собой *линейный* гомополисахарид, состоящий из остатков β-D-глюкопираноз, связанных β-1,4-гликозидными связями.



β-1,4-ГЛИКОЗИДНАЯ СВЯЗЬ

Целлюлоза механически прочна, выполняет роль опорного материала растений. β-Конфигурация приводит к тому, что цепи имеют линейное строение и возможно образование водородных связей как внутри одной цепи, так и между цепями. Результатом такого строения является механическая прочность, волокнистость, нерастворимость в воде, химическая инертность. Молекулярная масса целлюлозы велика, составляет ≈1–2 млн. а.е.м., содержит от 2500–12000 глюкозных звеньев). Примером чистой целлюлозы может служить вата.

Целлюлоза не расщепляется ферментами ЖКТ человека, но, тем не менее, является необходимым балластным веществом для нормального функционирования ЖКТ. В организме клетчатка выполняет следующие функции:

- 1) создает чувство насыщения;
- 2) стимулирует перистальтику ЖКТ;
- 3) способствует адсорбции токсических веществ в толстом кишечнике и их выведению, что снижает риск развития злокачественных опухолей толстого кишечника и др.

14.4. Гетерополисахариды

В животных организмах важную роль играют гетерополисахариды, состоящие из различных моносахаридных звеньев. Чаще всего они состоят из повторяющихся дисахаридных блоков (реже бывают 3–4-звенные блоки, например, в полисахаридах бактерий).

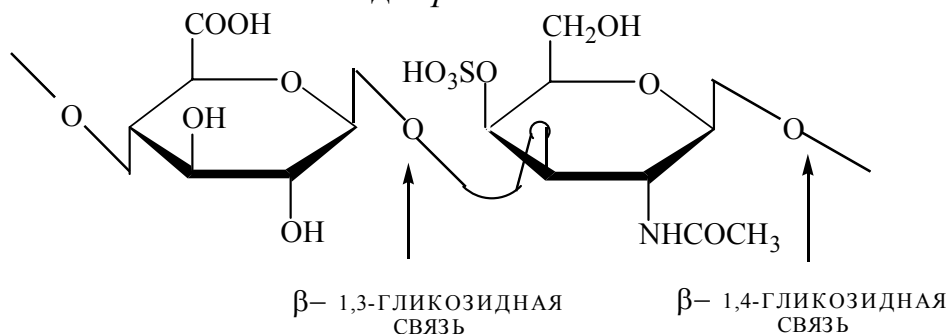
К полисахаридам соединительной ткани относят: *хондроитинсульфат* и *гиалуроновую кислоту*. Соединительная ткань распределена по всему организму: кожа, хрящи, сухожилия, суставная жидкость, роговица, стенки кровеносных сосудов состоят из соединительной ткани.

Полисахариды соединительной ткани также называют кислые мукополисахариды.

Хондроитинсульфаты содержится в коже, хрящах, сухожилиях.

Хондроитинсульфаты состоят из дисахаридных блоков, связанных β -1,4-гликозидными связями. В блоке один моносахарид — D-глюкуроновая кислота, второй — D-галактозамин, связаны между собой β -1,3-гликозидными связями.

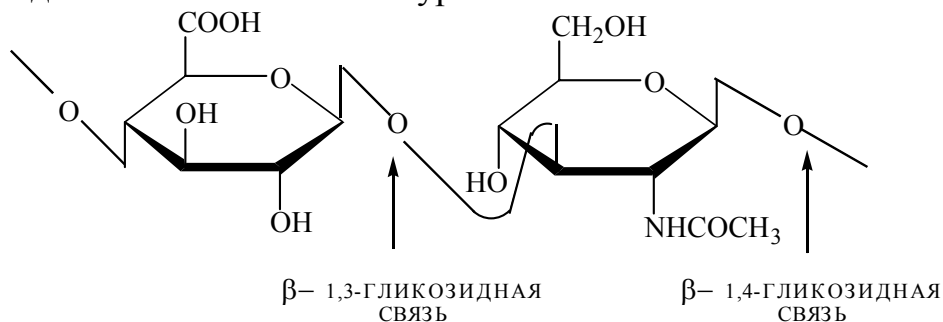
Хондроитинсульфаты в свободном виде в организме не встречаются, обычно связаны с белками в виде *протеогликанов*.



Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных звеньев, соединенных β -1,4-гликозидными связями. В дисахаридном звене — один остаток — D-глюкуроновая кислота, второй — D-глюкозамин, ацилированный по аминогруппе. Между собой эти остатки связаны β -1,3-гликозидной связью.

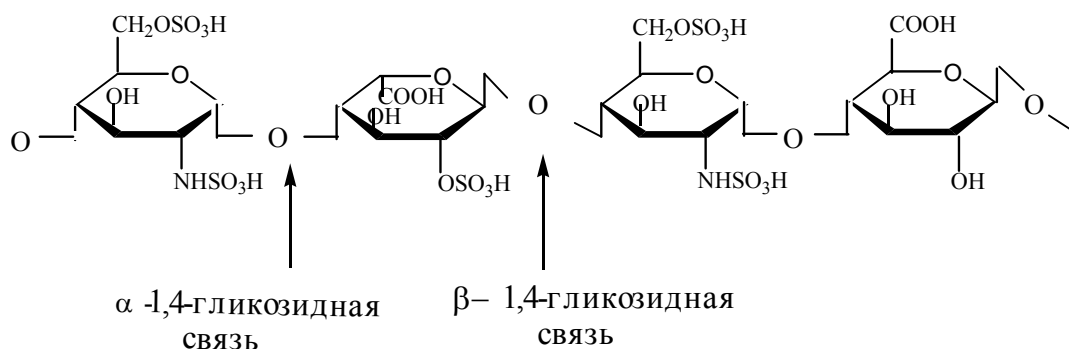
Гиалуроновая кислота содержится в стекловидном теле глаза, пуповине, хрящах, суставной жидкости, имеет высокую молекулярную массу ≈ 1 млн. а.е.м., ее растворы обладают высокой вязкостью, что и обеспечивает непроницаемость соединительной ткани для болезнетворных бактерий. Гиалуроновая кислота регулирует распределение жизненно-важных веществ в тканях.

В соединительной ткани гиалуроновая кислота связана с белками.



Гепарин состоит из остатков дисахарид, один из моносахарид — D-глюкозамин (сульфированный по NH- и OH(6) группе), второй — D- или L-уроновые кислоты, соединенных β -1,4- или α -1,4- гликозидными связями.

Гепарин препятствует свертыванию крови, т. е. проявляет антикоагулянтные свойства.



Гликопротеины представляют собой смешанные биополимеры, состоящие из молекул белка, к которым присоединены олигосахаридные цепи. Гликопротеины входят в состав всех органов и тканей человека и животных, содержатся в секреторных жидкостях и плазме крови.

ЛЕКЦИЯ 15

АМИНОКИСЛОТЫ. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ЗНАЧЕНИЕ

План

15.1. Аминокислоты, входящие в состав белков. Классификация. Стереоизомерия.

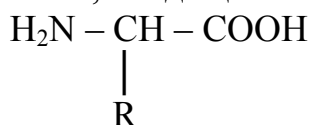
15.2. Биосинтетические пути образования α-аминокислот.

15.3. Химические свойства.

15.1. Аминокислоты, входящие в состав белков. Классификация. Стереоизомерия

Аминокислоты — это производные карбоновых кислот, содержащие одновременно карбоксильную и аминогруппы.

Общая формула аминокислот, входящих в состав белков имеет вид:



Аминокислоты, входящие в состав белков проявляют особые свойства:

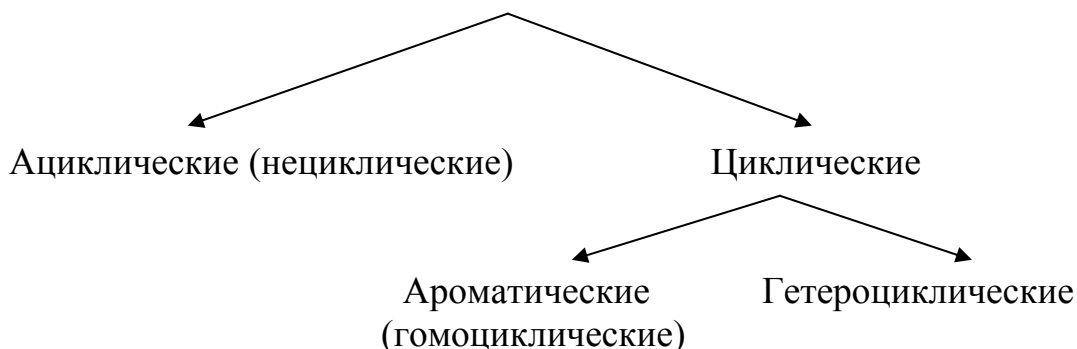
- 1) все они относятся к α-аминокислотам;
- 2) являются L-стереоизомерами;
- 3) амфотерные соединения.

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ

В настоящее время существует несколько классификаций аминокислот, участвующих в биосинтезе белков. В основу классификации положены различные признаки.

1. По структуре углеродной цепи

Аминокислоты



**Рисунок 8 — Классификация аминокислот
в зависимости от структуры углеродной цепи**

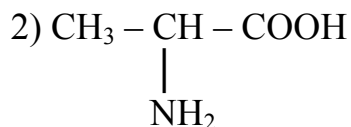
2. По кислотно-основным группам, наличию других функциональных групп. По числу амино- и карбоксильных групп аминокислоты разделяют на моноаминокарбоновые, моноаминодикарбоновые, диаминомонокарбоновые, ароматические, гетероциклические и, иминокислоты.

I. Моноаминокарбоновые (нейтральные) аминокислоты:

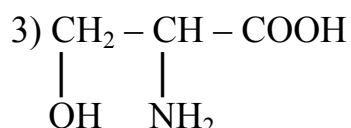


аминоуксусная кислота, 2-аминоэтановая кислота, глицин (ГЛИ).

Сладкая на вкус, широко распространена в растительных белках, входит в состав альбумина.

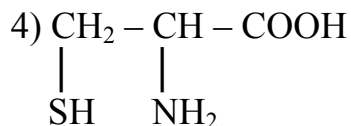


α — аминопропионовая кислота, 2-аминопропановая кислота, аланин (АЛА).



α -амино- β -гидроксипропионовая кислота, 2-амино-3-гидроксипропановая кислота, серин, (СЕР).

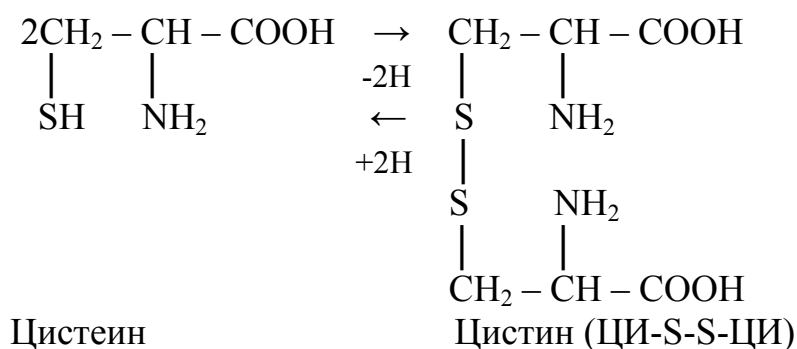
Входит в состав белков растительного и животного происхождения, особенно много его в белке молока — казеин, относится к гидроксиаминокислотам.



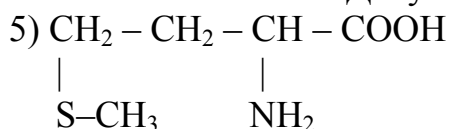
α -амино- β -тиопропионовая кислота, 2-амино-3-меркаптопропановая кислота, цистеин (ЦИС).

Цистеин участвует в обмене серы в организме, есть данные, подтверждающие, что изменение хрусталика глаза при катарактах связаны с

нарушением обмена цистеина. Цистеин играет важную биологическую роль, так как многие токсические вещества блокируют SH группу, включая радионуклиды. Цистеин легко окисляется до цистина.



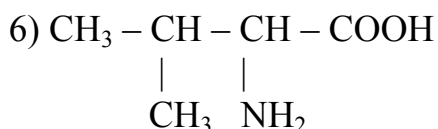
Дисульфид-2-амино-3пропановой кислоты



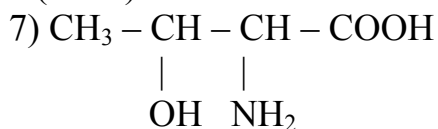
α -амино- γ -метилтиомасляная кислота, 2-амино-4-метилтиобутановая кислота, метионин (МЕТ).

Метионин имеет метильную группу, благодаря которой способствует предупреждению ожирения печени, метионин участвует в синтезе гормонов, ферментов, за счет подвижной метильной группы способен удалять токсические вещества. Метионин используется в качестве лекарственного препарата для лечения и предупреждения заболеваний печени. Особенно много его в казеине, поэтому очень необходим в рационе творог.

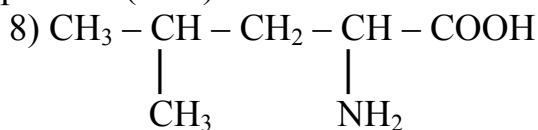
Метионин и цистеин относят к так называемым серусодержащим аминокислотам, их особенно много в белках, которые входят в состав роговых образований: волосы, шерсть, рога, копыта, ногти.



α -аминоизовалериановая кислота, 2-амино-3-метилбутановая кислота, валин (ВАЛ).

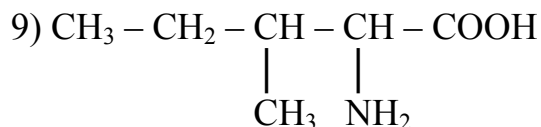


α -амино- β -оксимасляная кислота, 2-амино-3-гидроксибутановая кислота, треонин (ТРЕ).



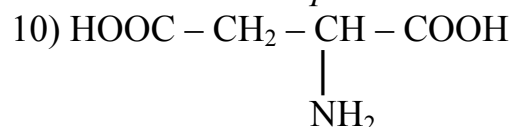
α -аминоизокапроновая кислота, 2-амино-3-метилпентановая кислота, лейцин (ЛЕЙ)

Лейцин в большом количестве содержится в гемоглобине, казеине, яичном альбумине.

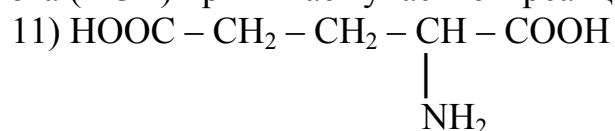


α -амино- β -метилвалериановая кислота, 2-амино-4-метилпентановая кислота, изолейцин (ИЛЕ).

II. Моноаминодикарбоновые аминокислоты (кислые).

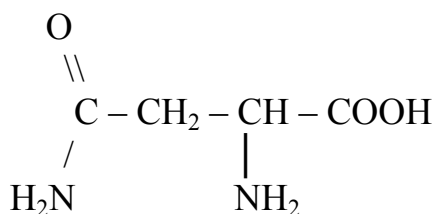


α -аминоянтарная кислота, 2-аминобутандиовая кислота, аспарагиновая кислота (АСП) принимает участие в реакциях переаминирования.

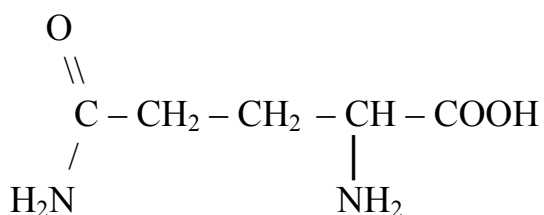


α -аминоглутаровая кислота, 2-аминопентандиовая кислота, глутаминовая кислота (ГЛУ).

В биосинтезе белков принимают участие амиды аспарагиновой и глутаминовой кислот.

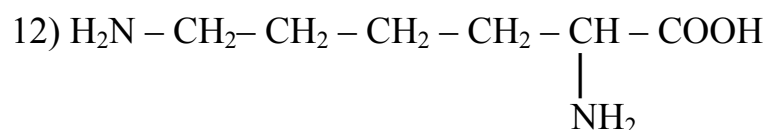


Амид аспарагиновой кислоты (АСН)

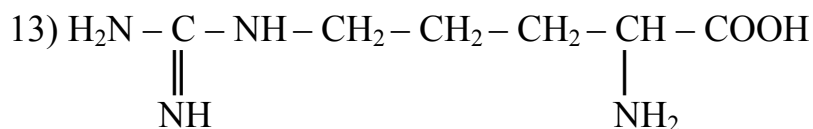


Амид глутаминовой кислоты (ГЛН)

III. Диаминомонокарбоновые аминокислоты (основные)

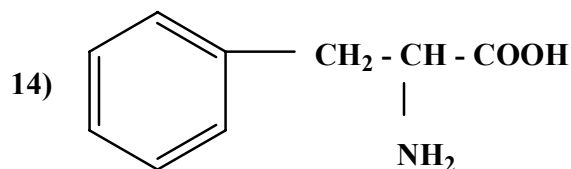


α, ϵ — диаминокапроновая кислота, 2,6-диаминогексановая кислота лизин (ЛИЗ)

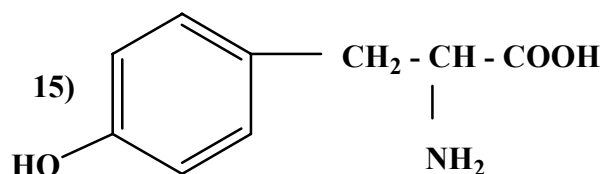


α-амино-Δ-гуанидилвалериановая кислота, 2-амино-5-гуанидилпентановая кислота, аргинин (АРГ)

IV. Ароматические аминокислоты

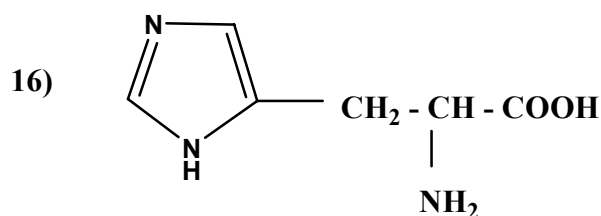


α-амино-β-фенилпропионовая кислота, 2-амино-3-фенилпропановая кислота, фенилаланин (ФЕН)

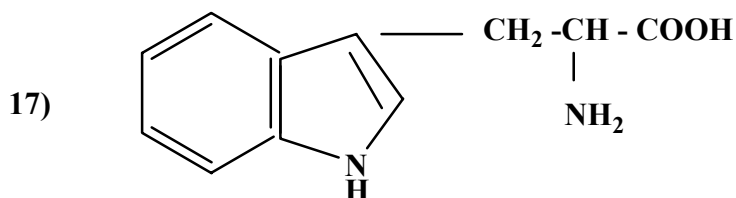


α-амино-β-(п-оксифенил)-пропионовая кислота, 2-амино-3-(4-гидроксифенил)-пропановая кислота, тирозин (ТИР)

V. Гетероциклические аминокислоты

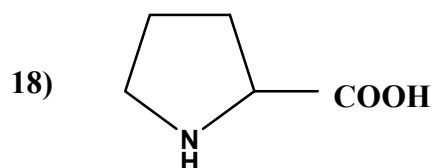


α-амино-β-имидазолилпропионовая кислота, 2-амино-3-имидазолилпропановая кислота, гистидин (ГИС)

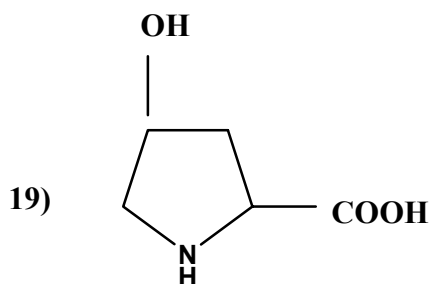


α-амино-β-индолилпропионовая кислота, 2-амино-3-индолилпропановая кислота триптофан (ТРИ)

VI. Иминокислоты

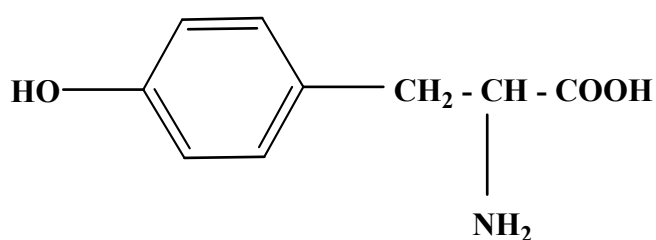
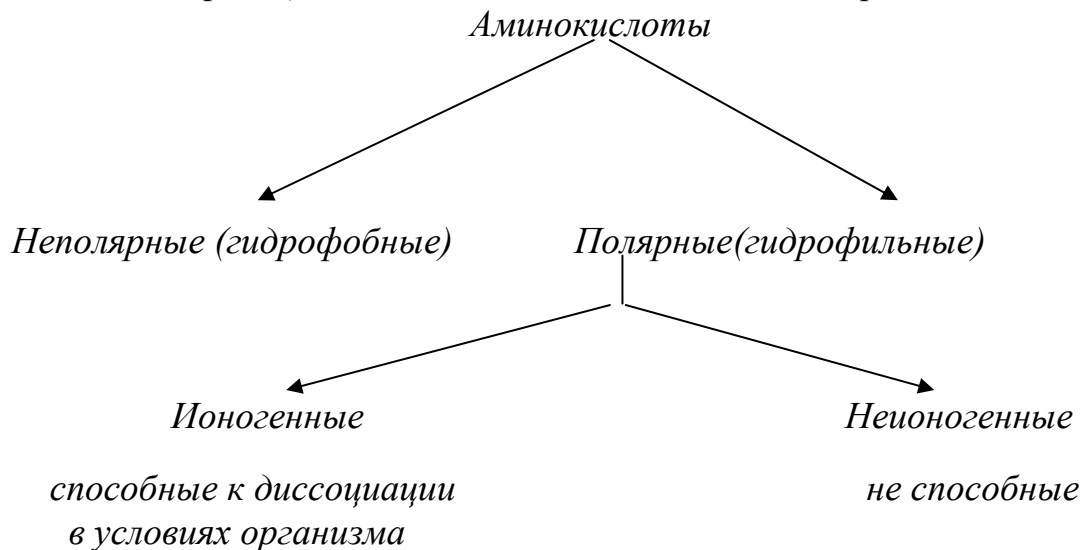


пирролидин-2-карбоновая кислота, пролин (ПРО).

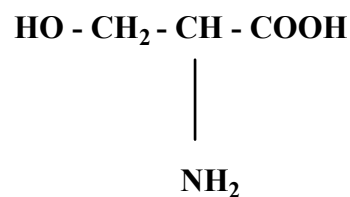


4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота, оксипролин (НО–ПРО)

3. Классификация аминокислот в зависимости от радикала



тирозин



серин

Рисунок 9 — Классификация аминокислот в зависимости от радикала

Неполярные аминокислоты — это аминокислоты с алифатическими и ароматическими боковыми радикалами (*Ала, Вал, Лей, Иле, Мет, Фен, Три*).

Полярные аминокислоты с ионогенными группами в условиях организма могут находиться в виде анионов и катионов

В виде анионов

Асп

В виде катионов

Лиз

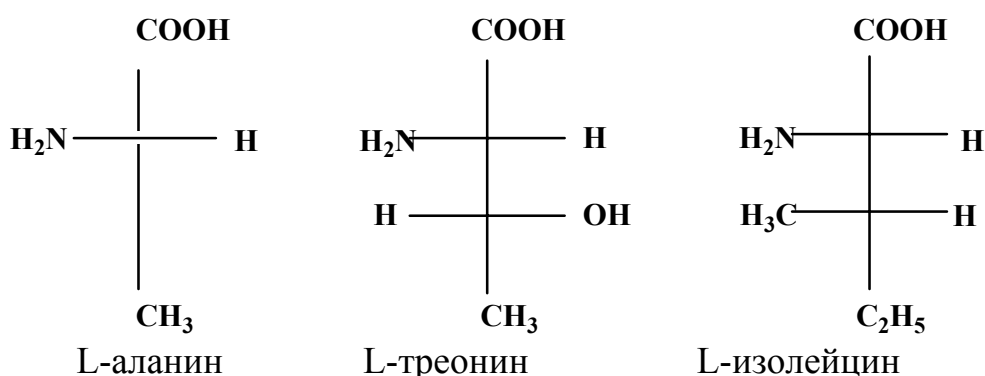
Глу
Тир
Цис

Арг
Гис

Полярные ионогенные радикалы располагаются как на поверхности, так и внутри белковых молекул. Они участвуют в образовании водородных связей с другими полярными группами.

Стереоизомерия α -аминокислот

Все α -аминокислоты, за исключением глицина, имеют асимметрический атом углерода и существуют в виде энантиомеров, относящихся к D- и L-рядам. В белках животных организмов представлены L-аминокислоты, в белках микроорганизмов встречаются и аминокислоты D-ряда. D-аминокислоты животным организмом не усваиваются.

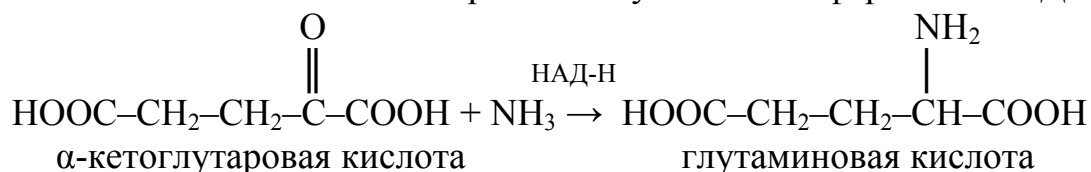


Три аминокислоты имеют два центра хиральности: треонин, изолейцин, 4-гидроксипролин.

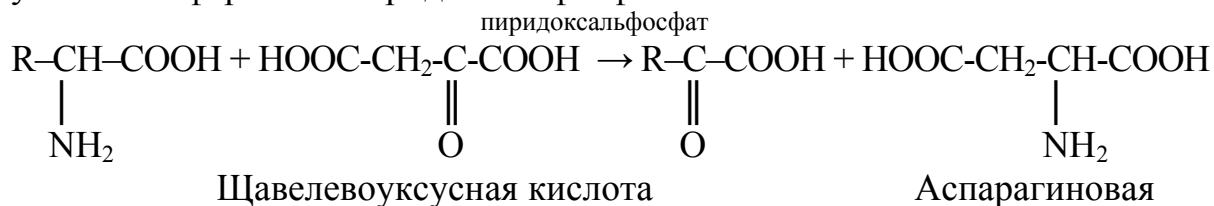
15.2. Биосинтетические пути образования аминокислот

Биосинтез α -аминокислот осуществляется из α -кетокислот — продуктов метаболизма углеводов. Возможны два пути превращения кетокислот в аминокислоты.

1. Восстановительное аминирование с участием кофермента НАД-Н

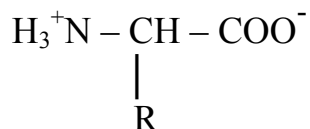


2. Трансаминирование (переаминирование), источником группы NH_2 для кетокислот является другая аминокислота. Эта реакция протекает при участии кофермента пиридоксальфосфата



15.3 Химические свойства

Аминокислоты являются амфотерными органическими соединениями, поэтому в растворах существуют в виде биполярных ионов



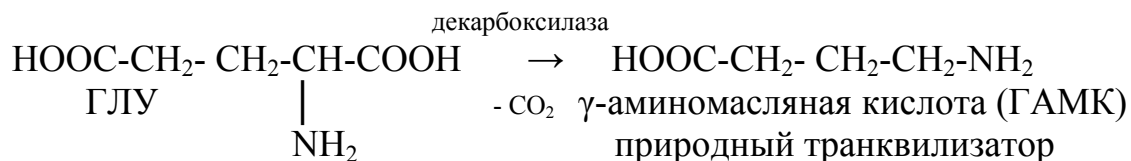
Аминокислотам присущи все свойства как карбоновых кислот, так и аминов.

Реакции карбоксильной группы — образование функциональных производных кислот (сложных эфиров, амидов, солей, галогенангидридов).

Реакции аминогруппы — образование солей с сильными кислотами, образование N-ацилированных производных.

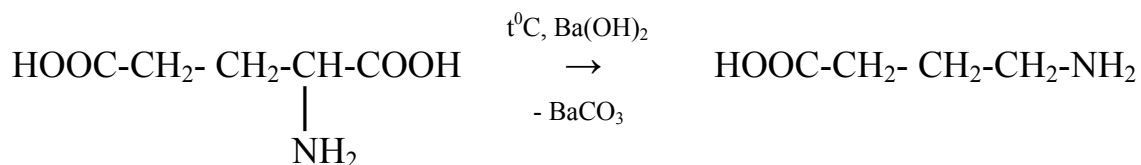
Кроме того, для аминокислот характерен целый ряд специфических реакций, обусловленных наличием в их структуре COOH - и NH_2 - групп у одного и того же атома углерода. Рассмотрим реакции, протекающие в организме. Все эти реакции — ферментативные, хотя некоторые из них могут быть осуществлены *in vitro*.

1. Декарбоксилирование *in vivo* приводит к образованию биогенных аминов.

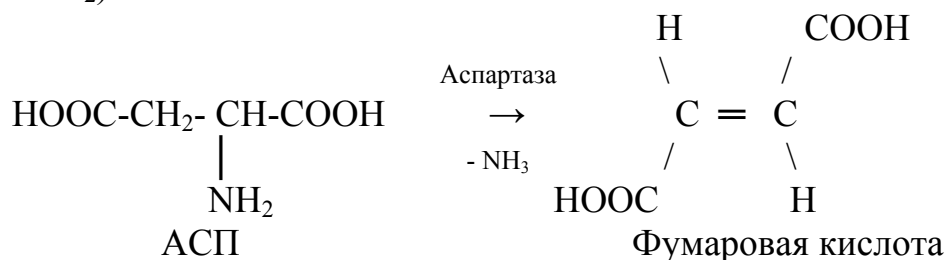


В результате реакции декарбоксилирования образуются биогенные амины (триптамин, гистамин, коламин, дофамин, серотонин).

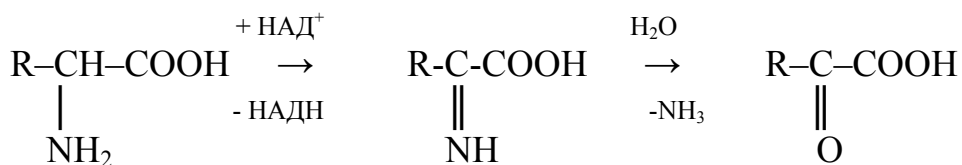
Декарбоксилирование in vitro протекает аналогично



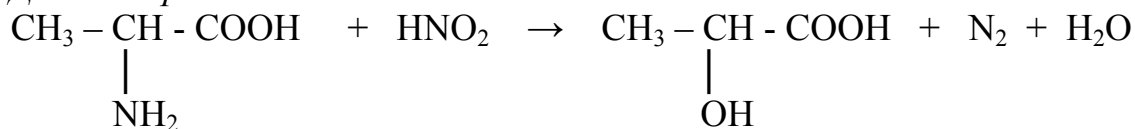
2. Дезаминирование (удаление NH_2 -группы) бывает *неокислительным* (без участия O_2).



Окислительное дезаминирование протекает при участии кофермента НАД^+

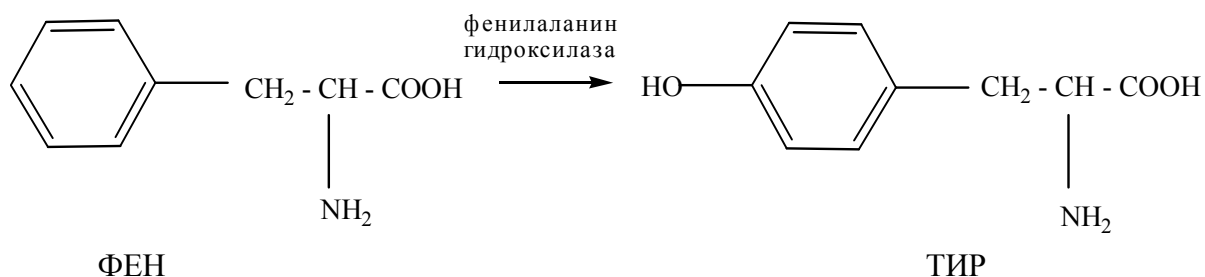


Дезаминирование in vitro



Применяется для количественного определения аминокислот (метод Ван-Слайка).

3. В организме происходит реакция гидроксилирования некоторых аминокислот, которая не имеет аналогии в химии *in vitro* например гидроксилирование незаменимой аминокислоты фенилаланина в тирозин.



Отсутствие или недостаток в организме фермента катализирующего эту реакцию приводит к тяжелому заболеванию — фенилкетонурии.

ЛЕКЦИЯ 16

БЕЛКИ. УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

План

16.1. Пептиды, образование, электронное и пространственное строение пептидной связи.

16.2. Установление первичной структуры пептидов.

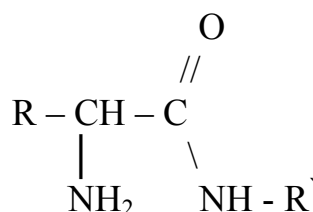
16.3. Стратегия пептидного синтеза.

16.4. Белки.

16.1. Пептиды

Среди производных α -аминокислот важнейшими являются амиды, где замещенная аминогруппа представляет собой остаток 2-й аминокислоты.

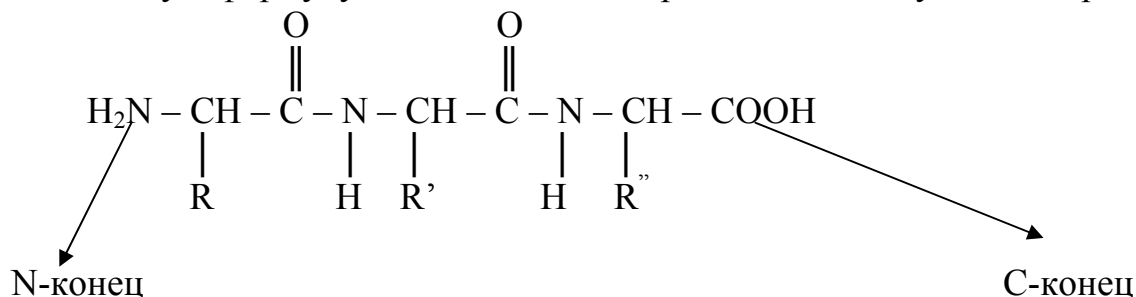
Амиды такого типа называют пептидами.



Пептиды — природные или синтетические вещества, построенные из остатков α -аминокислот, соединенных амидными (пептидными) связями.

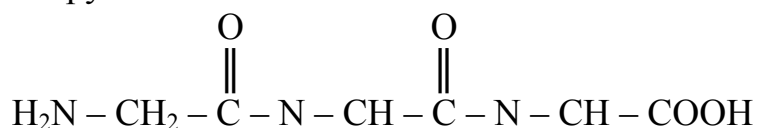
Функции пептидов. Пептиды выполняют функции биорегуляторов различных биологических и физиологических процессов: регулируют тонус сосудов (вазопрессин, ангиотензин), моторику и секрецию ЖКТ (гастрин, холецистокинин), сон, бодрствование, эмоциональное поведение, память, обучение, синаптическую передачу. Некоторые пептиды могут стимулировать секрецию гормонов гипофиза (АКТГ, соматотропный гормон). Существуют пептиды, являющиеся регуляторами иммунитета (гормоны тимуса, тафтсин). Пептидную природу имеют некоторые антибиотики (циклоспорин А, грамицидины), алкалоиды, токсины пчел и ос, змей, ядовитых грибов (фаллоидин и аманитин бледной поганки), холерный и ботулический токсины.

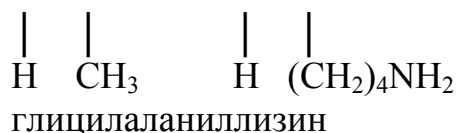
Общую формулу пептидов можно представить следующим образом:



Один конец, на котором находится аминокислота со свободной NH_2 группой называют N-концом, другой, на котором находится аминокислота, имеющая свободную $-\text{COOH}$ группу, называют C-концом. Пептидные и белковые молекулы принято записывать, начиная с N-конца. При построении названий пептидов в названии аминокислот окончание **-ин** заменяется на **-ил**, а название аминокислоты, содержащей свободную карбоксильную группу, остается без изменения.

При построении белковых молекул с диамино- или дикарбоновыми аминокислотами в образовании пептидной связи участвуют $\alpha\text{-NH}_2$ или $\alpha\text{-COOH}$ группы.

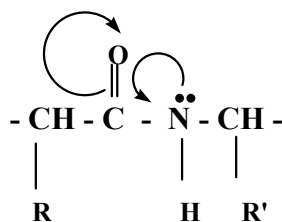




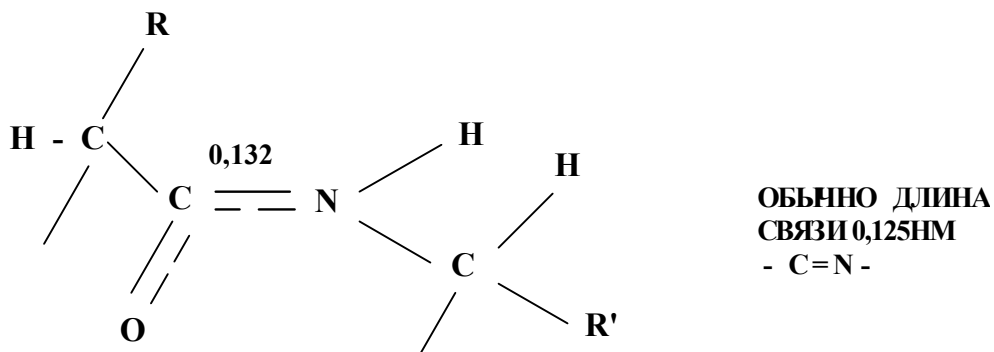
Последовательность остатков α -аминокислот в пептидах и белках характеризует первичную структуру.

Химические свойства пептидов вытекают из их амидной природы, они способны гидролизоваться в кислой и щелочной средах, в организме гидролиз осуществляется при участии ферментов — протеиназ. Гидролиз пептидов дает сведения об α -аминокислотах, входящих в их состав, при этом необходимо учитывать, что некоторые аминокислоты частично или полностью разрушаются в условиях жесткого кислотного гидролиза. При гидролизе пептидов полностью теряется информация о порядке соединения α -аминокислот в цепи, т. е. о первичной структуре пептидов и белков.

В проявлении биологических функций пептидов и белков очень важно их пространственное строение. Оно в значительной мере определяется электронным строением пептидной группы.



р, π -сопряжение в пептидной группе приводит к частичной двоевязанности C–Nсвязи, что затрудняет вращение вокруг этой связи.



Такая частичная двоевязанность C–N связи означает, что пептидная группа представляет собой плоский участок пептидной цепи, рядом с которым находятся атомы C, своеобразные шарниры, где возможно вращение вокруг связей C–C и N–C

Таким образом, кроме первичной структуры полипептидной цепи существует более высокий уровень ее структурной организации — вторичная структура: пространственное расположение цепи (конформация), фиксируемое водородными связями. Отдельные участки цепи образуют α -спираль, что впервые было показано Полингом.

В одном витке спирали уместятся 3,6 аминокислотных остатка, т. е. каждая аминокислота связывается с 5 по счету в первичной последовательности. Например, в последовательности Гли–Ала–Фен–Глу–Сер–Ала, остаток глицина образует водородную связь с остатком серина.

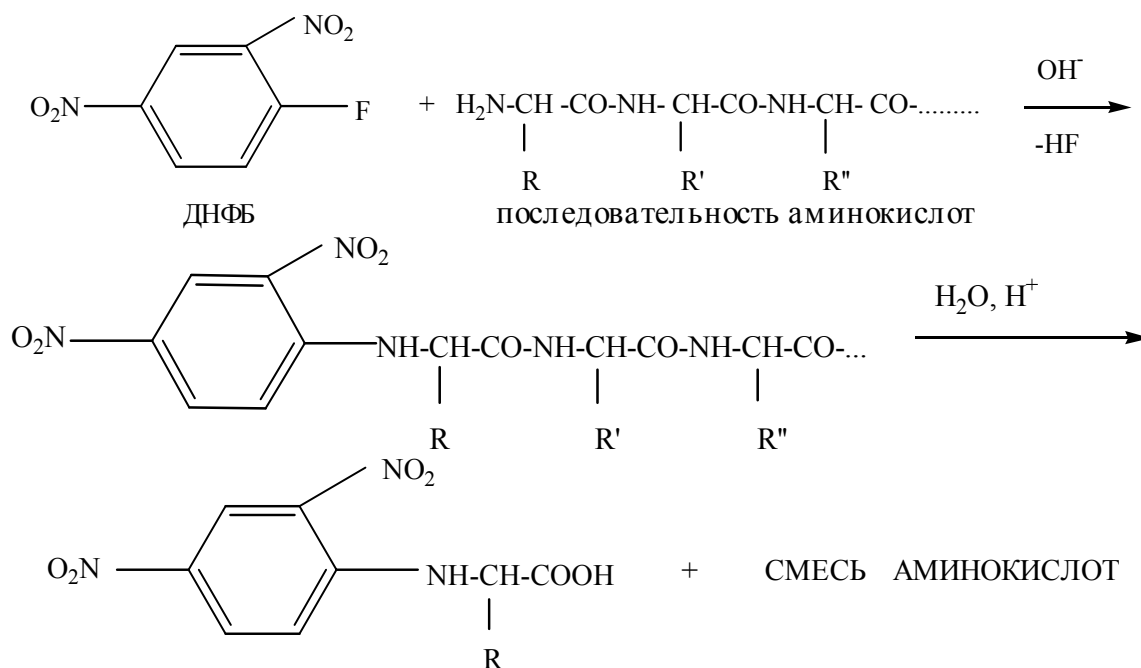
Кроме водородных связей могут быть и другие виды взаимодействий, приводящие к стабилизации цепи в пространстве: ионные взаимодействия между заряженными группами COO^- и NH_3^+ – ковалентные связи S–S за счет окисления групп SH — остатков цистеина.

16.2. Установление первичной структуры пептидов

Первичная структура пептидов и белков определяется путем последовательного отщепления α -аминокислот с какого-либо конца макромолекулярной цепи и их идентификации.

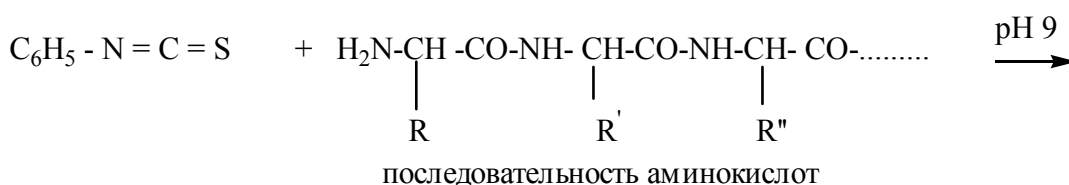
В настоящее время разработано много методов определения аминокислотной последовательности. Остановимся на некоторых из них.

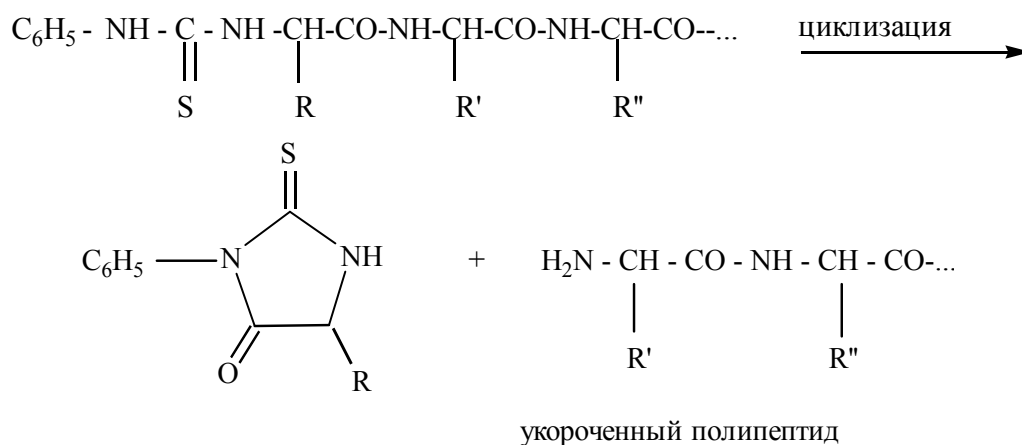
1. *Метод Сенгера* — один из первых методов с 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ):



2. Метод Эдмана с фенилизотиоцианатом (ФТГ)

Преимуществом этого метода является то, что при отщеплении каждой N-концевой α -аминокислоты, оставшаяся часть пептидной молекулы не разрушается. Такие же операции можно повторять дальше до полного определения первичной структуры и этот метод получил название деградации по Эдману (1950 г.).





Метод Эдмана лежит в основе автоматического прибора — секвенатора (sequence от англ. — последовательность). Полученное на каждой стадии производное идентифицируется либо ГЖХ либо ТСХ или жидкостной хроматографией.

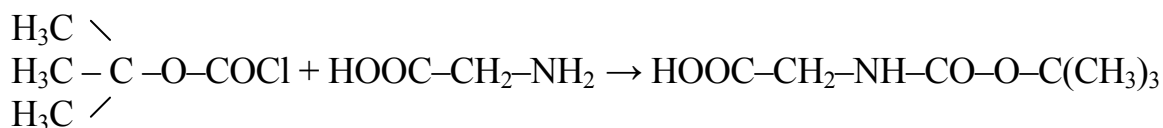
16.3. Стратегия пептидного синтеза

Схематично рассмотрим синтез дипептида **ГЛИ–ЛЕЙ**.

Для осуществления синтеза пептида с заданной последовательностью α-аминокислот необходимо выполнить ряд последовательных операций.

Первый этап синтеза — защита аминогруппы одной аминокислоты. С помощью реакций ацилирования в аминогруппу вводят электроноакцепторный заместитель. По окончании синтеза эту защиту снимают.

В качестве реагентов для защиты чаще всего используют карбоксибензилхлорид $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOC}\text{Cl}$ или третбутоксикарбонилхлорид — $(\text{CH}_3)_3\text{COCOC}\text{Cl}$:

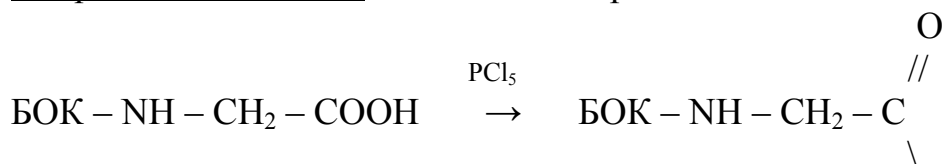


БОК-защита

Это защищенное соединение обычно записывают таким образом:

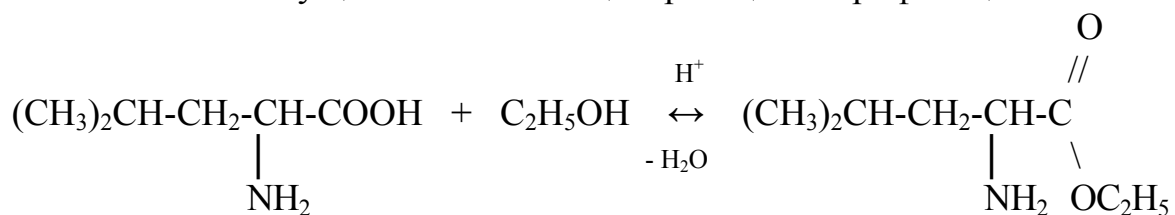


Второй этап синтеза — активация карбокси-N-защищенного глицина.

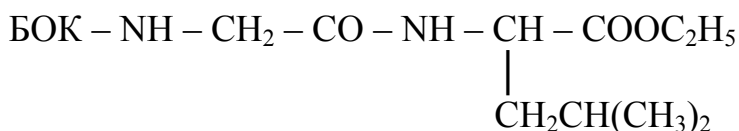
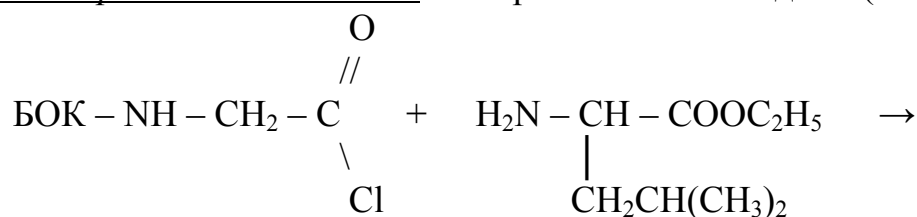


C1

Третий этап синтеза — защита карбоксильной группы второй аминокислоты можно осуществить с помощью реакции этерификации:

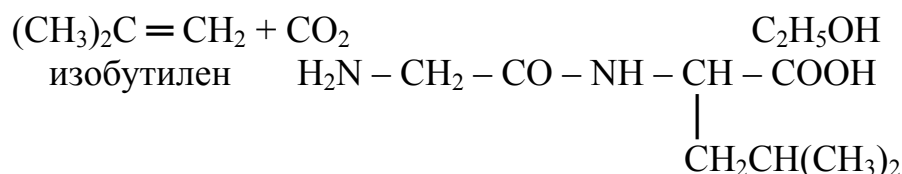
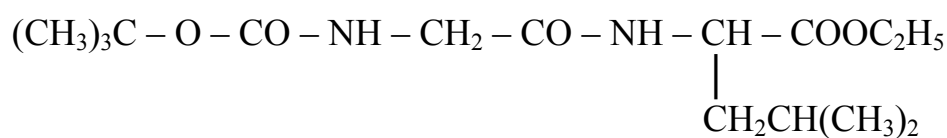


Четвертый этап синтеза — образование пептидной (амидной) связи:



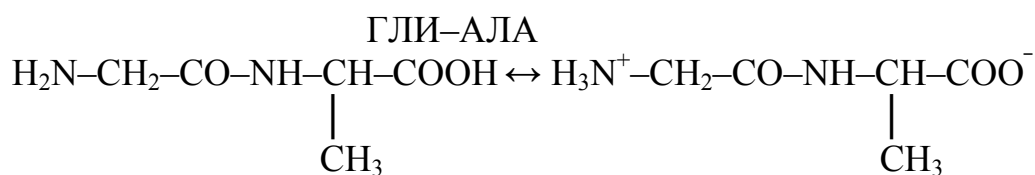
Защищенный дипептид ГЛИ-ЛЕЙ

Пятый этап синтеза — завершающий — снятие защиты

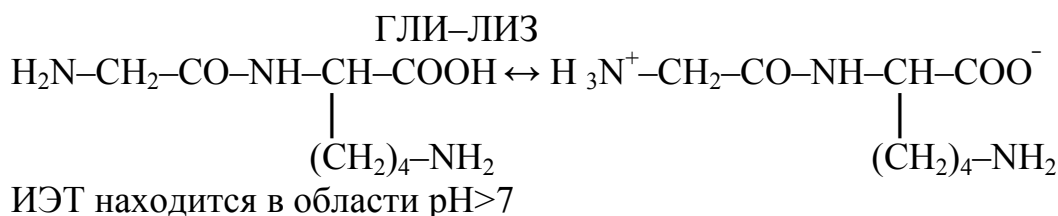
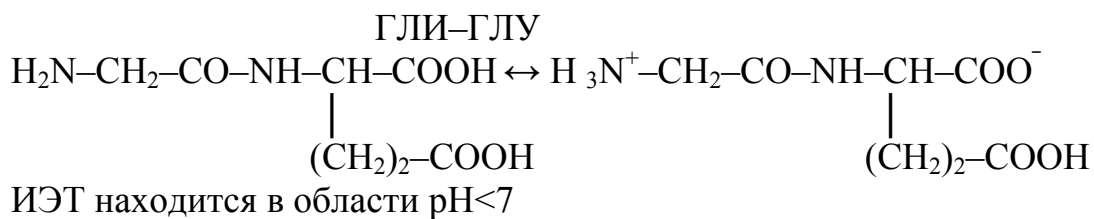


ГЛИ-ЛЕЙ

Пептиды и белки являются полиэлектролитами. Рассмотрим простейшие примеры дипептидов:



ИЭТ находится в области $pH \approx 7$



16.4 Белки

Белки — высокомолекулярные азотсодержащие биологические макромолекулы, состоящие из биогенных α , L-аминокислот, связанных в линейную последовательность пептидными (амидными) связями.

Простейший белок — полипептид, содержащий в своей структуре не менее 70 аминокислотных остатков.

Белки — важнейшие компоненты клетки, на их долю приходится не менее 50% сухого веса. Они осуществляют реализацию генетической информации, построение структур клетки и организма, протекание метаболических процессов, иммунную защиту организма.

Разница между пептидами и белками не только количественная, но и качественная. После биосинтеза полипептидной цепи белков на рибосомах и последующего ее схождения в гидрофильную среду цитозоля формируются самопроизвольно более высокие уровни ее организации — вторичная, третичная, а для ряда белков — четвертичная структура.

1. *Первичная структура* определяется как линейная последовательность биогенных аминокислот, связанных пептидными связями. Она генетически детерминирована для каждого конкретного белка в последовательности нуклеотидов информационной РНК. Первичная структура определяет и более высокие уровни организации белковых молекул. Зная первичную структуру можно последовательно получить белок синтетически (впервые был синтезирован инсулин, впоследствии многие другие белки, так широкое распространение получили синтетические полипептиды для лечения СПИДА, многих других заболеваний).

2. *Вторичная структура* белка — локальная конформация полипептидной цепи, возникающая в результате вращения отдельных ее участков, приводящая к скручиванию, складыванию или изгибу этого участка цепи. Вторичная структура может быть представлена α -спиралью, β -структурой (структура складчатого листа).

3. *Третичная структура* — конформация (расположение в пространстве) всей полипептидной цепи, обусловленная взаимодействием элементов вторичной структуры как близлежащих, так и отдаленных аминокислотных остатков. В ее формировании и стабилизации принимают участие все виды взаимодействий: гидрофобное, вандерваальсово, электростатическое (ионное), дисульфидные ковалентные связи. Наиболее значимыми являются гидрофобное взаимодействие и дисульфидные связи.

4. *Четвертичная структура* белка — способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей (одинаковых или разных) с третичной структурой, приводящий к формированию единого в структурном и функциональном отношении макромолекулярного образования (*мультимера*).

Каждая отдельная полипептидная цепь в структуре мультимера называется *протомером*. Протомеры стерически комплементарны и связывают структуру нековалентными связями. Так, например, молекула белка, входящего в состав крови (гемоглобина) состоит из нескольких симметрично построенных частиц, обладающих одинаковой первичной, вторичной и третичной структурой.

Гемоглобин — белок эритроцитов, относящийся к группе гемопротеинов и участвующий в транспорте газов в организме. В качестве простетической группы содержит гем (железопротопорфин). Представляет собой гетерогенный тетрамер, состоящий из двух идентичных α -цепей и двух идентичных β -цепей, соединенных солевыми мостиками. Каждая цепь, образующая комплекс с группой гемма очень сходна с молекулой миоглобина — белка мышечной ткани, переносящего кислород и состоящего из одной полипептидной цепи.

Молекула гемоглобина в отличие от миоглобина обнаруживает ряд существенных особенностей:

1) кислород связывается молекулой гемоглобина кооперативно, т. е. связывание одной молекулы O_2 облегчает связывание трех последующих молекул O_2 ;

2) молекула гемоглобина способна воспринимать информацию из окружающей среды и, как следствие, изменять сродство к кислороду, т. е. белки это не жесткие, а конформационно подвижные динамические структуры.

Биологическая роль белков

1. Каталитическая функция. Биокатализаторы — ферменты имеют белковую природу. В настоящее время идентифицировано около 2500 ферментов.

2. Питательная (резервная) резервные белки являются источником питания для развития плода (белок яйца).

3. Транспортная (перенос кислорода осуществляется молекулами гемоглобина — белок эритроцитов).

4. Защитная функция (иммунная система осуществляет синтез специфических защитных белков антител).

5. Сократительная.

6. Структурная.

7. Энергетическая.

8. Гормональная — некоторые гормоны имеют белковую или полипептидную структуру (гормоны гипофиза, поджелудочной железы).

Пищевую ценность того или иного белка определяют содержанием *незаменимых аминокислот*. Это такие аминокислоты, которые не синтезируются в организме: *ВАЛИН, ЛЕЙЦИН, ИЗОЛЕЙЦИН, ТРЕОНИН, МЕТИОНИН, ФЕНИЛАЛАНИН, ТРИПТОФАН, ЛИЗИН*. При их отсутствии в пищевом рационе прекращается синтез белков, в которые они входят. Остальные аминокислоты относятся к *заменимым*. Считают также, что гистидин и аргинин — частично заменимые аминокислоты. Пищевая ценность белка высока, если белок содержит все незаменимые аминокислоты в необходимых для человека пропорциях. Такому требованию отвечают белки животных. Растительные белки часто содержат недостаточное количество незаменимых аминокислот.

Физико-химические свойства белков

Белки, благодаря большим размерам молекул образуют коллоидные растворы. Они рассеивают проходящий свет, делают его видимым. Белки обладают гидрофильными свойствами, они способны связывать воду, что приводит к набуханию и образованию гелей. В животных тканях белки могут связывать до 80–90% воды. Белки, как и аминокислоты, обладают амфотерными свойствами. Белки из-за больших размеров не могут проникать через полупроницаемые мембраны, на этом свойстве основан метод очистки белков — диализ.

Аналогично как и для аминокислот, в кислых растворах белок заряжается положительно, а в щелочных — отрицательно. Значения рН при котором сумма положительных зарядов равна сумме отрицательных называется *изоэлектрической точкой (ИЭТ)*. В ИЭТ белки крайне неустойчивы и плохо растворимы.

Денатурация — процесс разрушения природной (нативной) макроструктуры белков под влиянием ряда факторов: химических веществ (фенол, мочевины), повышенной температуры, изменения рН среды, облучения УФО или рентгеновскими лучами и т. д. При денатурации разрушаются нековалентные связи, что приводит к изменению биологических свойств белков.

Для белков, также как и для отдельных аминокислот характерны цветные реакции, которые обусловлены наличием в растворе белка или аминокислоты отдельных групп или определенных связей.

Биуретовая реакция — появление синего окрашивания при действии на белок щелочи и разбавленного раствора сульфата меди (II). Окраска обусловлена наличием пептидной связи CO–NH.

Нингидриновая реакция — появление фиолетового окрашивания при взаимодействии с нингидрином — обусловлена наличием свободных аминогрупп в молекуле белка, а также наличием пептидной амидной связи.

Ксантопротеиновая реакция — появление желто-коричневого окрашивания при действии концентрированной азотной кислотой, обусловлена наличием в белках циклических аминокислот тирозина и триптофана.

Реакция Милона. При действии на белок реактива, состоящего из смеси азотно- и азотистокислых солей ртути, белок вначале выпадает в осадок, а затем при нагревании окрашивается в кирпично-красный цвет — обусловлена наличием в молекуле белка тирозина.

Реакция Адамкевича. При действии на белок концентрированной уксусной кислоты с примесью глиоксиловой кислоты на границе раздела появляется темно-фиолетовое кольцо; обусловлена наличием триптофана.

Реакция Фоля. Нагревание белка со щелочью и какой-либо солью свинца приводит к выпадению черного осадка; обусловлена наличием в белке серосодержащих аминокислот цистеина и метионина.

ЛЕКЦИЯ 17

НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ. СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

План

- 17.1. Строение нуклеиновых кислот.
- 17.2. Нуклеозиды.
- 17.3. Нуклеотиды.
- 17.4. Первичная структура нуклеиновых кислот.
- 17.5. Адениндинуклеотиды.
- 17.6. АТФ.

17.1. Строение нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты играют важную роль в переносе генетической информации в живых существах от одного поколения к другому посредством управления точным ходом биосинтеза белков в клетках.

Открытие нуклеиновых кислот принадлежит швейцарскому биохимику Ф. Мишеру. В 1868 г. он обнаружил новое химическое соединение в лейкоцитах, которое назвал нуклеин. Впервые нуклеиновую кислоту, свободную от белков, получил Р. Альтман в 1876 г., который и предложил термин «нуклеиновые кислоты». Впоследствии нуклеиновые кислоты были обнаружены во всех растительных и животных клетках, бактериях и вирусах.

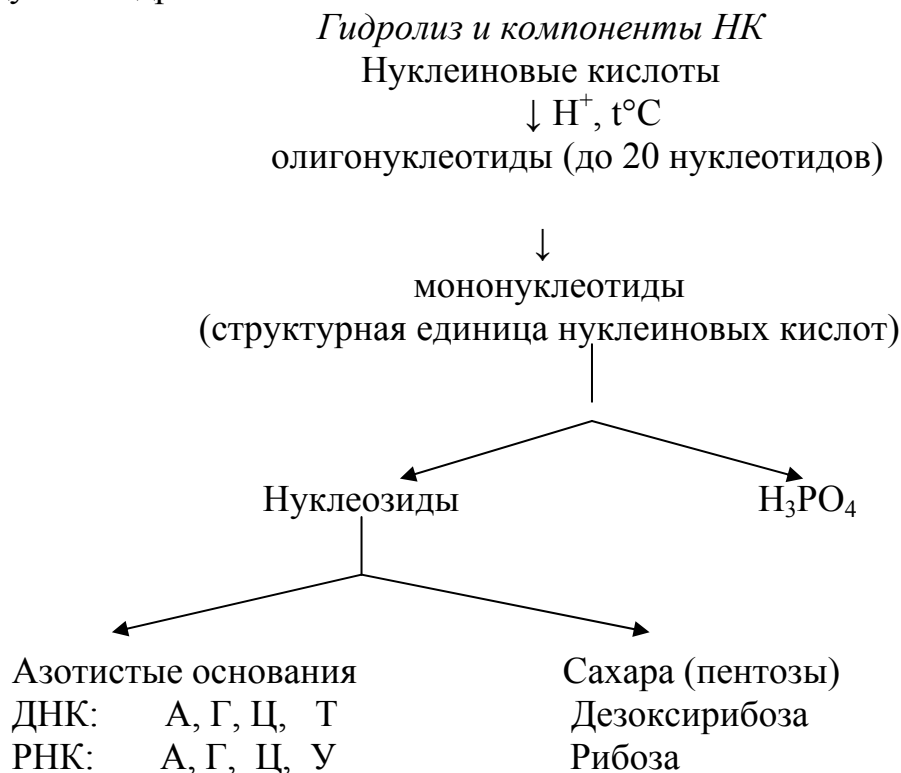
К концу 50-х гг. XX ст. была установлена генетическая роль ДНК, а расшифровка структуры ДНК (Дж. Уотсон, Ф. Крик) позволила описать принцип передачи наследуемых признаков от родительской клетки к дочерним.

Нуклеиновые кислоты — это высокомолекулярные органические соединения, конечными продуктами полного гидролиза которых являются азотистые основания (пуриновые или пиримидиновые) пентоза и фосфорная кислота. В состав нуклеиновых кислот входят С, О, Н, Р \approx 8–10 %, N \approx 15–16%.

Различают два вида нуклеиновых кислот: *дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК)* и *рибонуклеиновые кислоты (РНК)*, различающихся по молекулярной массе, составу азотистых оснований, сахаров, устойчивости и функциям.

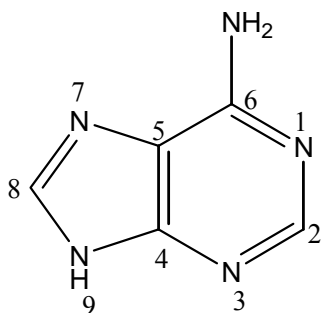
Молекулы ДНК несут наследственную информацию, которая закодирована в их структуре. Они способны репродуцироваться и служат матрицей при синтезах РНК. РНК передают полученную от ДНК информацию, управляя синтезом тысяч различных белков, содержащихся в живых клетках.

Нуклеиновые кислоты — высокомолекулярные соединения, построенные из блоков (мономерных единиц), которыми являются мононуклеотиды. Принцип построения нуклеиновых кислот был выяснен при изучении продуктов гидролиза.



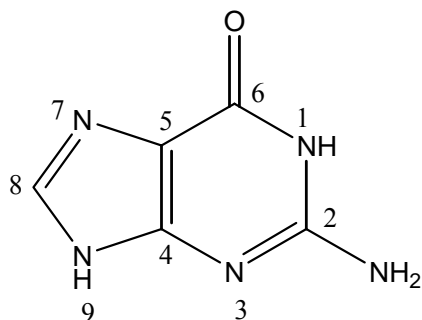
1. Азотистые основания: пуриновые, пиримидиновые, майорные и минорные. Пуриновые и пиримидиновые основания называют майорными.

Пуриновые основания



Аденин
6 - аминопурин

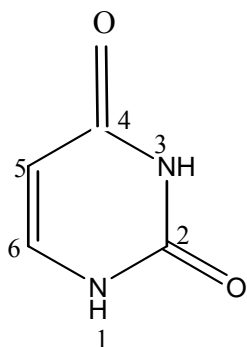
А



Гуанин
2 - амино - 6 - оксопурин
2 - амино - 6 - гидроксипурин

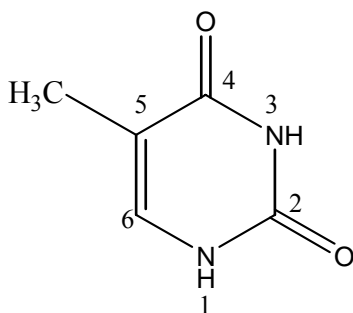
Г

Пиримидиновые основания



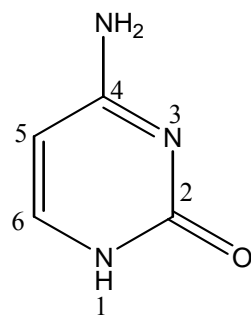
Урацил
2,4-диоксопиримидин
2,4-дигидрокси-
пиримидин

У



Тимин
5-метил-2,4-диоксопиримидин
5-метил-2,4-дигидрокси-
пиримидин

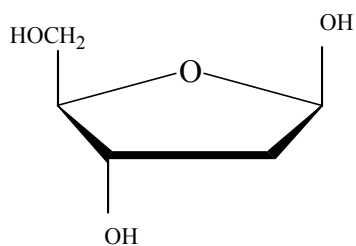
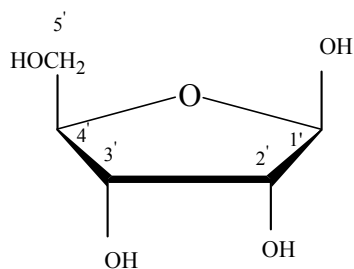
Т



Цитозин
4-амино-2-оксопиримидин
4-амино-2-гидрокси-
пиримидин

Ц

Моносахариды (пентозы)

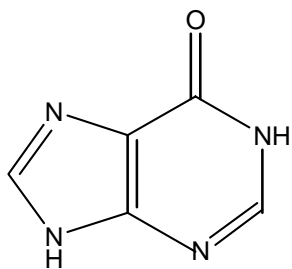


β -D-рибофураноза

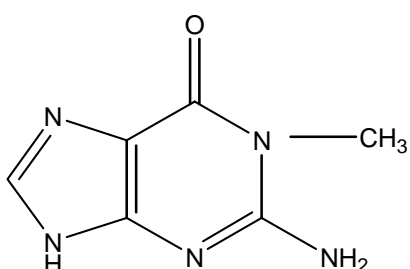
β -D-2-дезоксирибофураноза

Нуклеиновые кислоты, содержащие, рибозу называют РНК, а дезоксирибозу — ДНК. Нумерацию атомов углерода в пентозах осуществляют цифрами со штрихами. Гликозидный гидроксил в пентозе имеет обязательно β -конфигурацию.

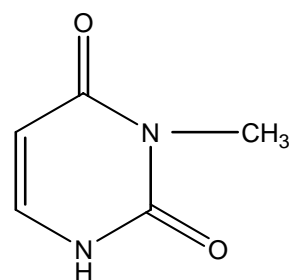
В состав нуклеиновых кислот также входят минорные (редковстречающиеся) основания, минорные основания встречаются в структуре НК бактерий, вирусов.



Гипоксантин



1-N-метилгуанин



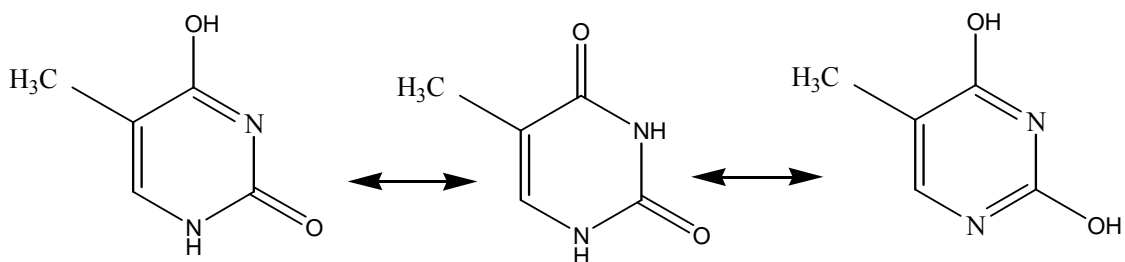
3-N-метилурацил

Пиримидиновые и пуриновые основания — ароматические системы, имеют плоское строение, в структуре НК азотистые основания присутствуют в энергетически более выгодной форме (более устойчивой) лактамной форме (42 кДж/моль).

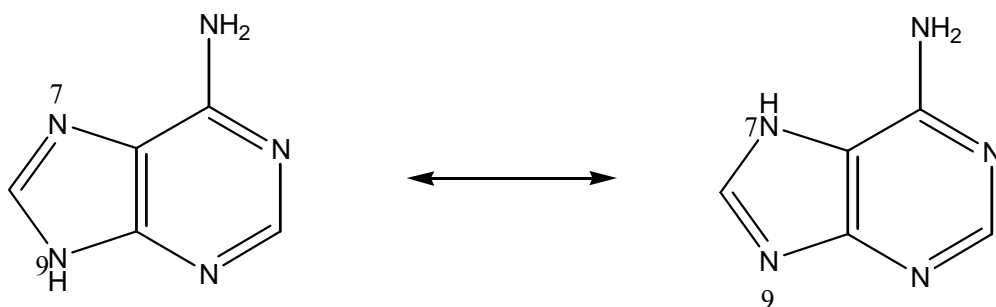
Для оксопроизводных пиримидина и пурина характерна лактим-лактаминная таутомерия, а для производных пурина еще и прототропная таутомерия, т. е. миграция водорода между положениями 7 и 9 имидазольного кольца.

Наиболее устойчивы лактамные формы, в виде лактамов азотистые основания входят в состав нуклеозидов и нуклеотидов.

Лактам-лактимная таутомерия на примере тимина



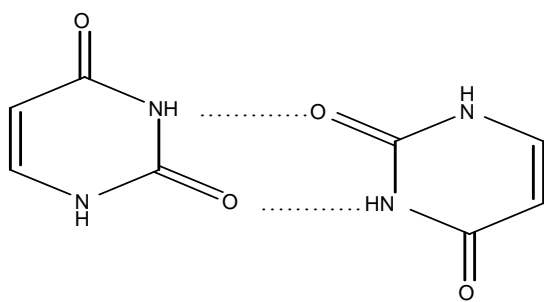
Прототропная таутомерия на примере аденина



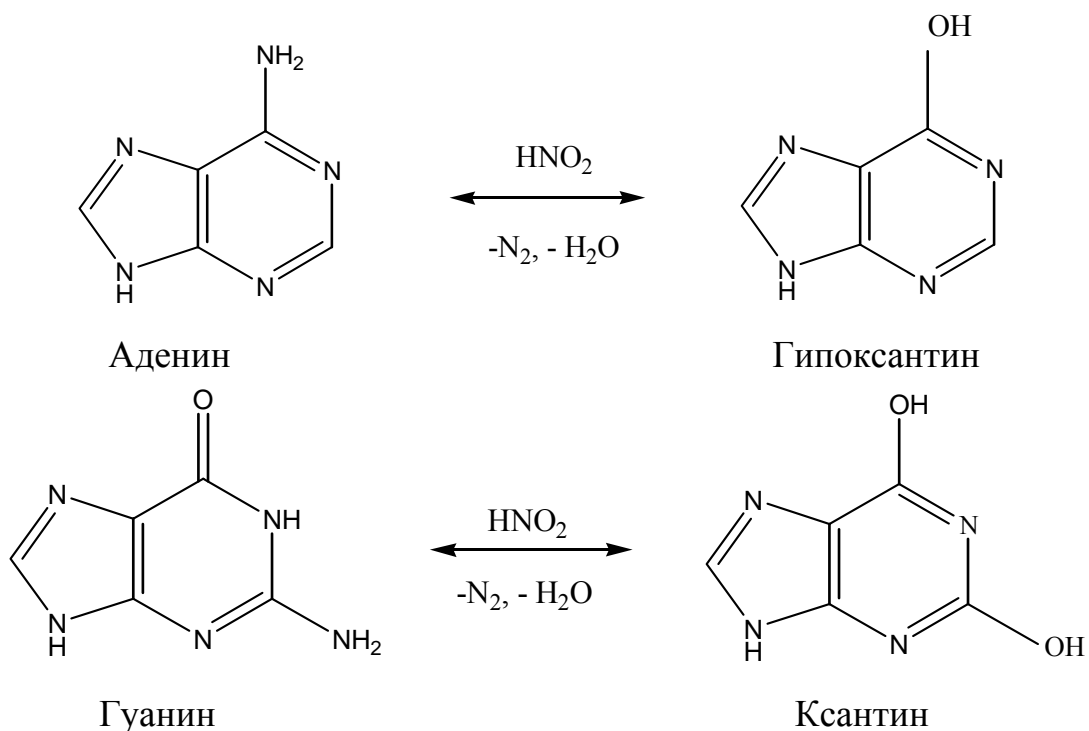
В водных растворах таутомера NH-7 в 2,5 раза больше, чем таутомера NH-9.

Урацил, тимин и цитозин — твердые высокоплавкие вещества, растворимые в воде, нерастворимые в неполярных органических растворителях. Для них характерно наличие прочных межмолекулярных водородных связей.

Такого рода ассоциаты играют важную роль в формировании структуры нуклеиновых кислот.



При действии азотистой кислоты на пуриновые основания аденин и гуанин происходит их дезаминирование с образованием соответственно гипоксантина и ксантина.

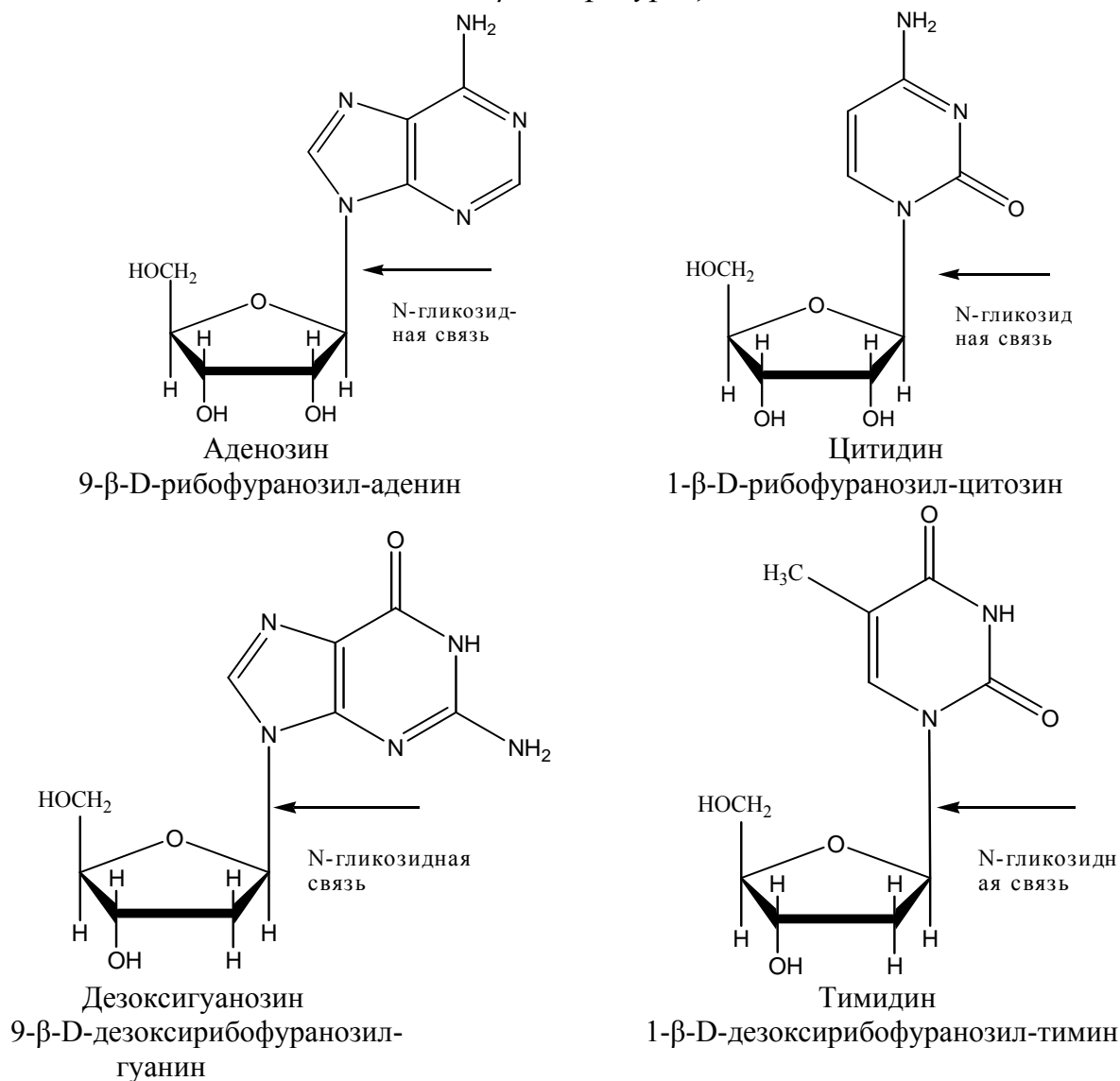


Пуриновые и пиримидиновые основания ДНК несут генетическую информацию, тогда как углеводные и фосфатные группы выполняют структурную роль.

17.2. Нуклеозиды

Нуклеозиды — это азотистые аналоги О-гликозидов, т.е. N-гликозиды, образованные гетероциклическими основаниями и полуацетальным гидроксилом пентозы. Нуклеозиды бывают двух типов — пуриновые и пиримидиновые.

У пуриновых нуклеозидов N-гликозидная связь осуществляется между C-1'-D-рибозы или дезоксирибозы и N-9 азотистого основания, а у пиримидиновых — между C-1'-D-рибозы или дезоксирибозы и N-1 основания. N-гликозидная связь имеет β -конфигурацию.

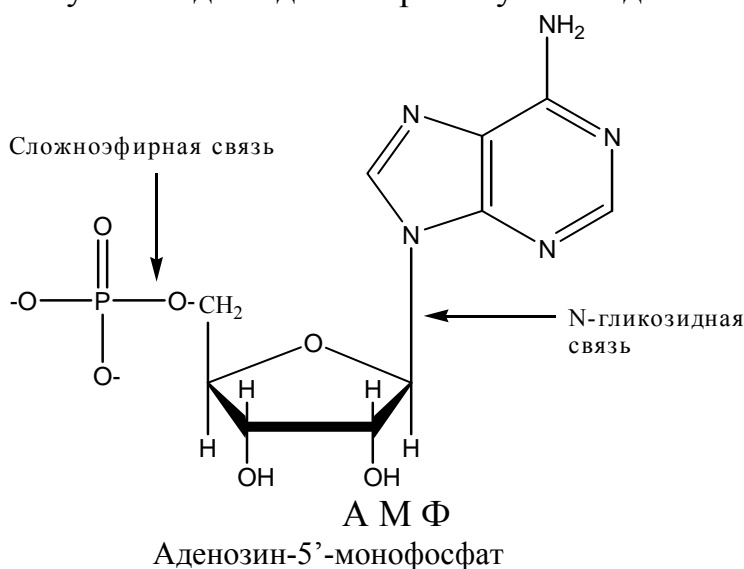


При названии пуриновых и пиримидиновых дезоксинуклеозидов добавляется приставка дезокси — дезоксицитидин и так далее, за исключением тимидина.

N-гликозидная связь стабильна по отношению к щелочам, но легко подвергается гидролизу в кислой среде. Пуриновые нуклеозиды легко гидролизуются в кислой среде, а пиримидиновые нуклеозиды гидролизуются в более жестких условиях (после продолжительной обработки концентрированными кислотами).

17.3. Нуклеотиды

Нуклеотиды — это фосфорилированные нуклеозиды по С-2', С-3' и С-5'. Нуклеотиды являются сильными кислотами. При физиологических значениях pH (7,35) фосфатная группа ионизирована. Нуклеотиды подразделяются на рибонуклеотиды и дезоксирибонуклеотиды.



Поскольку нуклеотиды находятся в ионизированном состоянии, их еще называют как сложные ионы с окончанием **ат**. АМФ — аденилат, ТМФ — тимидилат и т.д. Также сохранились и используются старые названия: АМФ-5' — адениловая кислота, ТМФ — 5'-тимидиловая кислота. Сокращения АМФ, ТМФ всегда относятся к 5'-нуклеотидам.

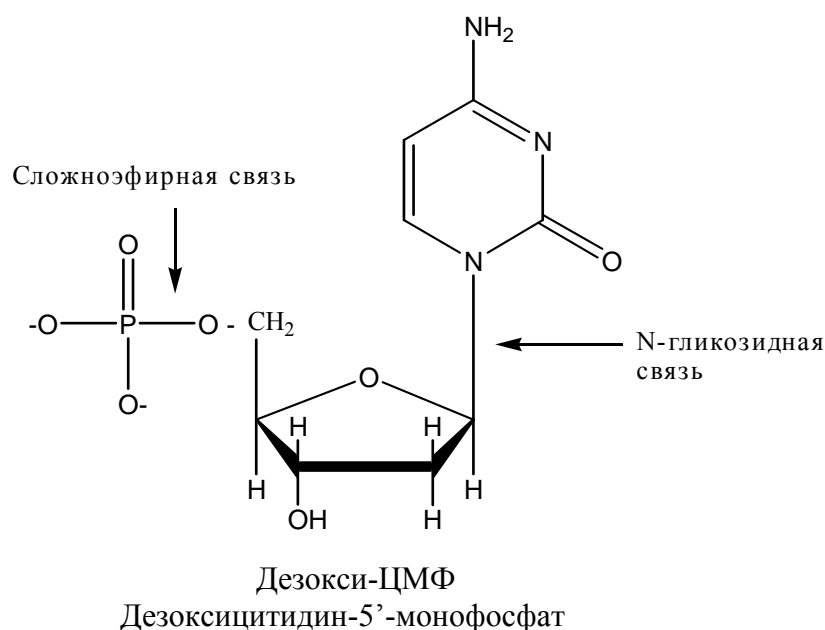
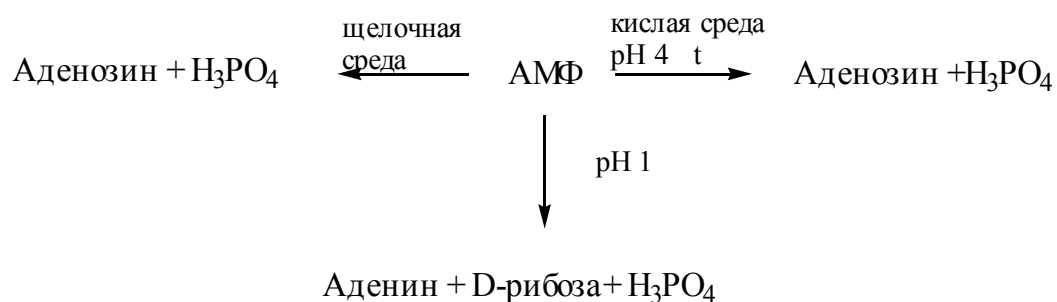


Схема гидролиза нуклеотидов на примере АМФ

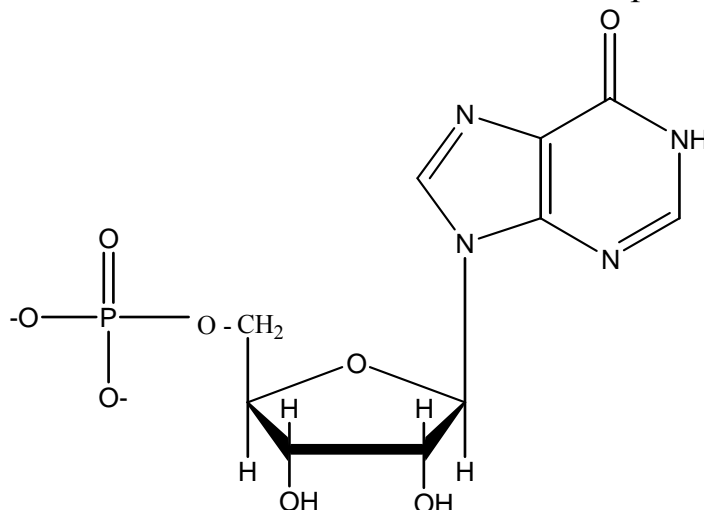


Гидролизу подвергается как N-гликозидная, так и сложноэфирная связи, в зависимости от этого могут образовываться нуклеозиды или компоненты нуклеотида — азотистое основание, пентоза и фосфорная кислота.

Нуклеотиды помимо того что входят в состав НК, кроме этого встречаются в клетке в свободном состоянии.

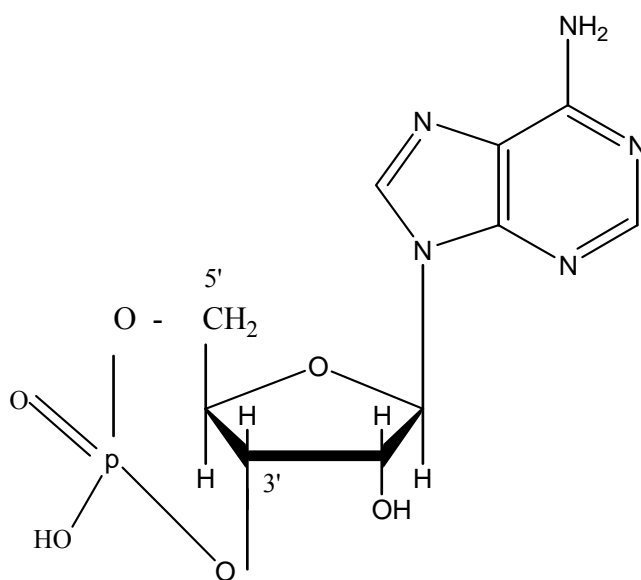
Кроме фосфатов основных нуклеозидов известны и фосфаты минорных нуклеозидов, например, 5'-инозиновая кислота — монофосфатинозита.

Известны нуклеотиды, в которых фосфорная кислота одновременно этерифицирует две гидроксильные группы пентозы. Такие нуклеотиды относят к циклическим фосфатам, которые являются регуляторами внутриклеточных процессов. Примером таких циклических фосфатов является циклическая АМФ. Она относится к вторичным посредникам,



способствует превращению инертных белков в ферменты, под действием которых происходит ряд биохимических реакций, лежащих в основе таких процессов, как проведение нервного импульса.

5'-инозиновая кислота



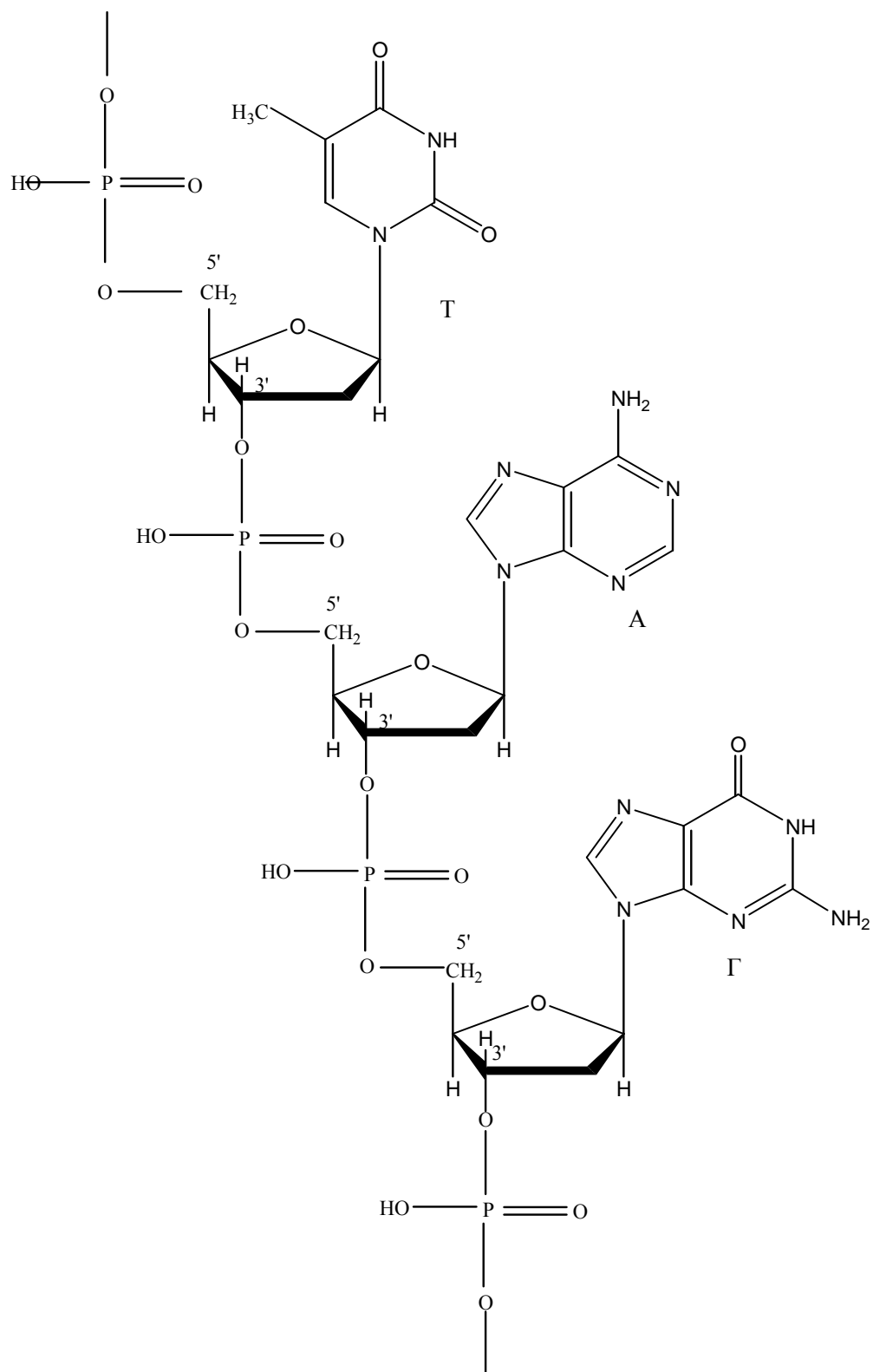
цАМФ
Аденозин-3',5'-циклофосфат

17.4. Первичная структура нуклеиновых кислот

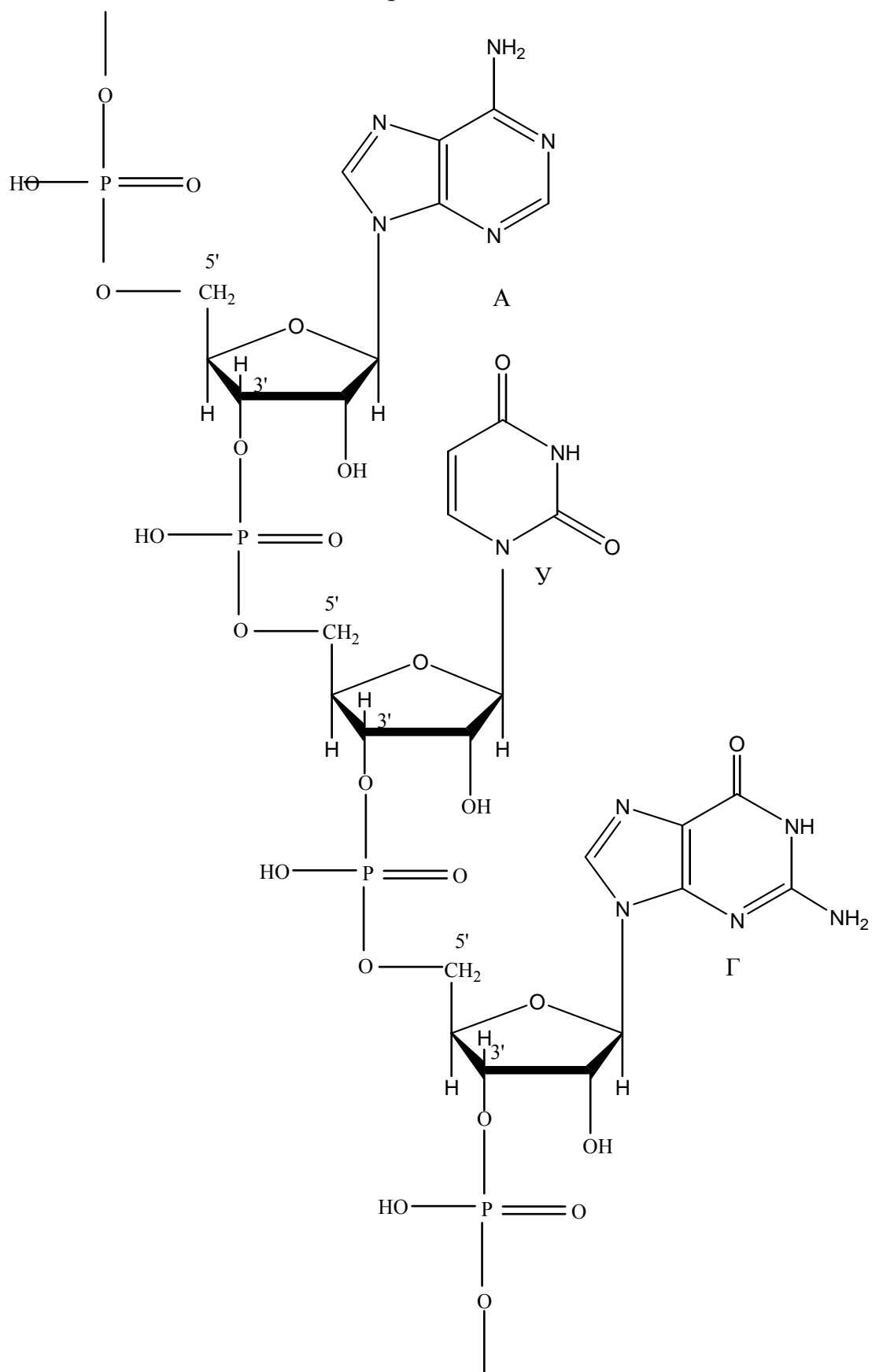
Первичная структура нуклеиновых кислот — это последовательность нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными связями в непрерывную цепь полинуклеотида. Мононуклеотиды соединены фосфодиэфирной связью 3'-5'.

Триплеты ДНК и РНК с последовательностью оснований – Т, А, Г и А, У, Г соответственно можно представить следующим образом:

Триплет ДНК

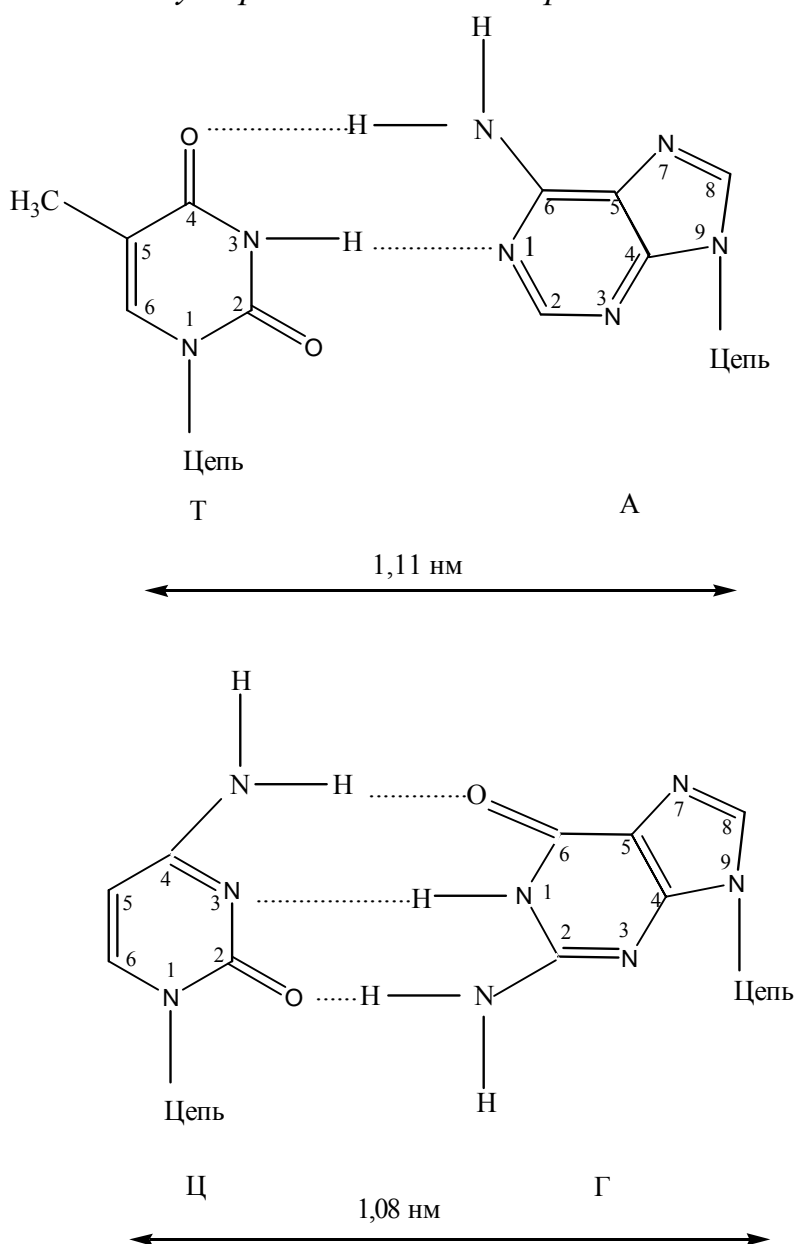


Триплет РНК



Первичная структура ДНК — это две спиральные полинуклеотидные цепи, закрученные вокруг общей оси. Удерживаются две спирали друг относительно друга водородными связями между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями противоположных цепей. Водородные связи возникают между двумя парами оснований А – Т, Г – Ц. Дополнение аденина — тимин, гуанина — цитозин называют *комплементарностью*, за счет чего обеспечивается одинаковое по всей длине двойной спирали расстояние между цепями и образование между противоположными основаниями максимального числа водородных связей, что придает молекуле одновременно устойчивость и подвижность.

*Образование водородных связей
между парами комплементарных оснований*

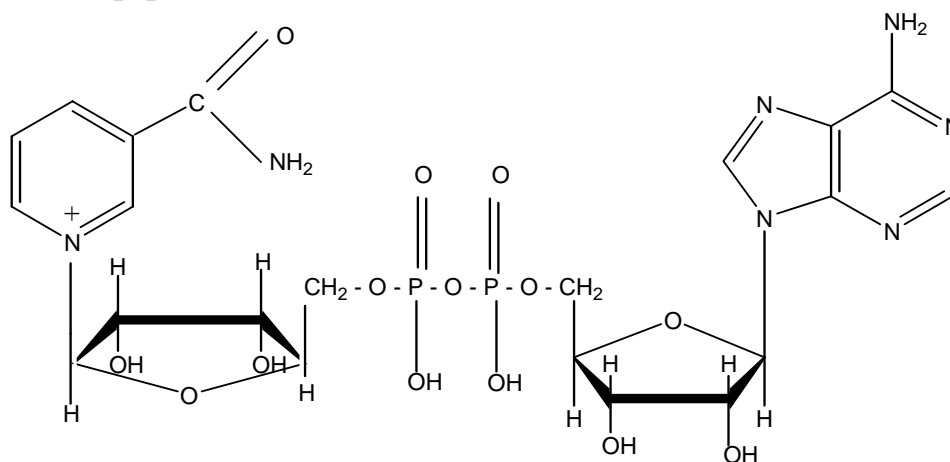


ДНК главным образом содержится в ядрах клеток, в хромосомах, незначительное ее количество обнаружено в митохондриях. ДНК обладает большой молекулярной массой. В молекуле ДНК обязательно количество молекул аденина должно быть равно количеству молекул тимина, а количество молекул гуанина равно количеству молекул цитозина, т. е. сумма пуриновых оснований равна сумме пиримидиновых оснований (правила Чаргафа). В молекуле ДНК зафиксированы все наследственные свойства организма. Важнейшей особенностью ДНК является репликация — создание себе подобной структуры. Репликация заключается в том, что на каждой из цепей молекулы ДНК синтезируется парная ей цепь новой ДНК, при этом происходит разделение двух цепочек молекулы ДНК и синтез двух новых дочерних цепочек ДНК. Такой процесс возможен вследствие комплементарности двух цепей идентичных по структуре и последовательности нуклеотидов родительской молекулы ДНК, при этом одна цепь остается от родительской молекулы, а вторая — вновь синтезированная молекула ДНК.

РНК повсеместно распространена в живой природе, она находится во всех микроорганизмах, растительных и животных клетках. Биологическая роль РНК обусловлена тем, что она обеспечивает реализацию в клетке наследственной информации, которая передается с помощью ДНК. В клетке существуют 3 главных типа РНК: матричная РНК (2–10%), рибосомная РНК (80–90%) и транспортная РНК (15–16%). В отличие от ДНК молекулы всех трех типов РНК — одноцепочечные. Содержание РНК в клетке в пересчете на массу в 5–10 раз выше, чем ДНК. Каждый из типов РНК характеризуется определенным нуклеотидным составом, что определяет их свойства. Все типы РНК принимают участие в синтезе белка. Содержание ДНК в клетках одного и того же организма отличается постоянством, а содержание РНК в клетках не отличается ни однообразием, ни стабильностью.

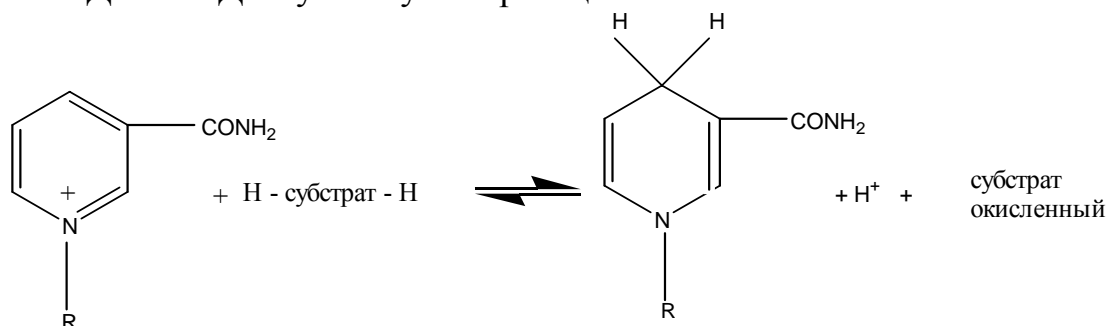
17.5. Адениндинуклеотиды

Адениндинуклеотиды являются компонентами трех коферментов (небелковая часть фермента) НАД⁺, ФАД, КоА.

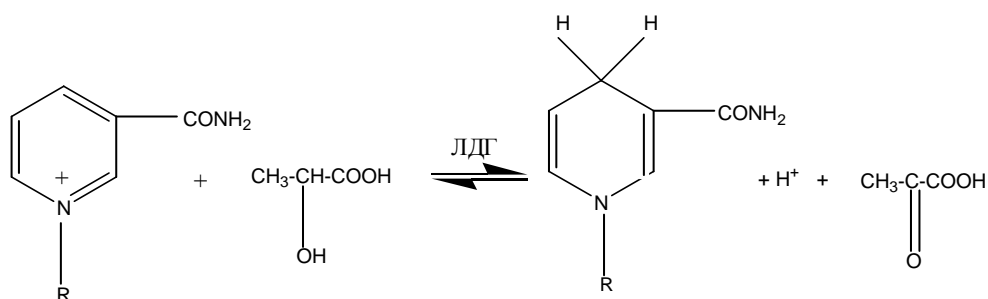


НАД⁺ и НАДФ⁺ — динуклеотиды, в которых моонуклеотиды связаны между собой через остатки фосфорной кислоты. В состав одного из нуклеотидов входит амид никотиновой кислоты (витамин РР), другой моонуклеотид представляет собой адениловую кислоту.

НАД⁺ и НАДФ⁺ участвуют в реакциях биологического окисления.



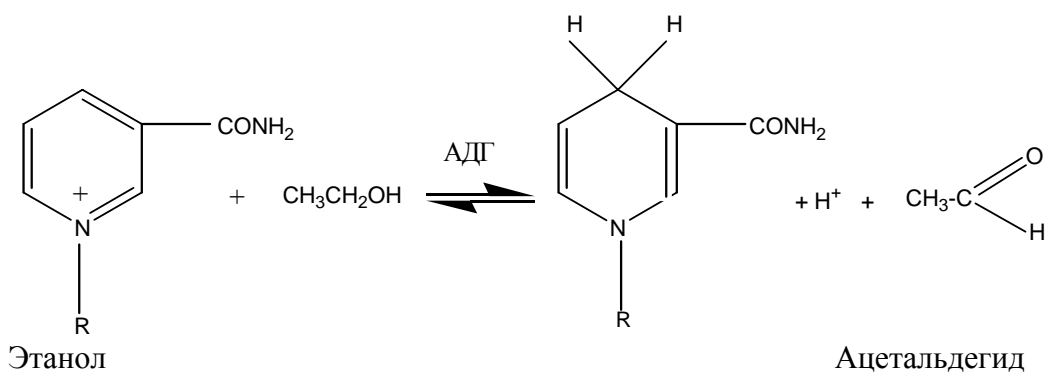
γ-положение никотинамидного фрагмента акцептирует гидрид ион (Н⁻) (хотя окончательно не установлено, происходит ли перенос атома водорода к этому коферменту одновременно с переносом электрона или эти процессы протекают раздельно). В результате присоединения Н⁻ происходит восстановление НАД⁺ и его пиридиновое кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Происходит потеря ароматичности, и в связи с этим увеличивается величина энергии НАДН по сравнению с НАД⁺. Увеличение энергии происходит за счет энергии, выделяющейся в результате окисления субстрата. Примерами реакций, протекающих с участием НАД⁺ являются реакции окисления молочной кислоты до ПВК под



действием фермента лактатдегидрогеназа, или окисление этилового спирта до ацетальдегида под действием фермента алкогольдегидрогеназа.

Молочная кислота

ПВК



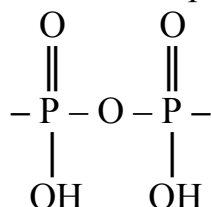
Этанол

Ацетальдегид

17.6. Аденозинтрифосфорная кислота

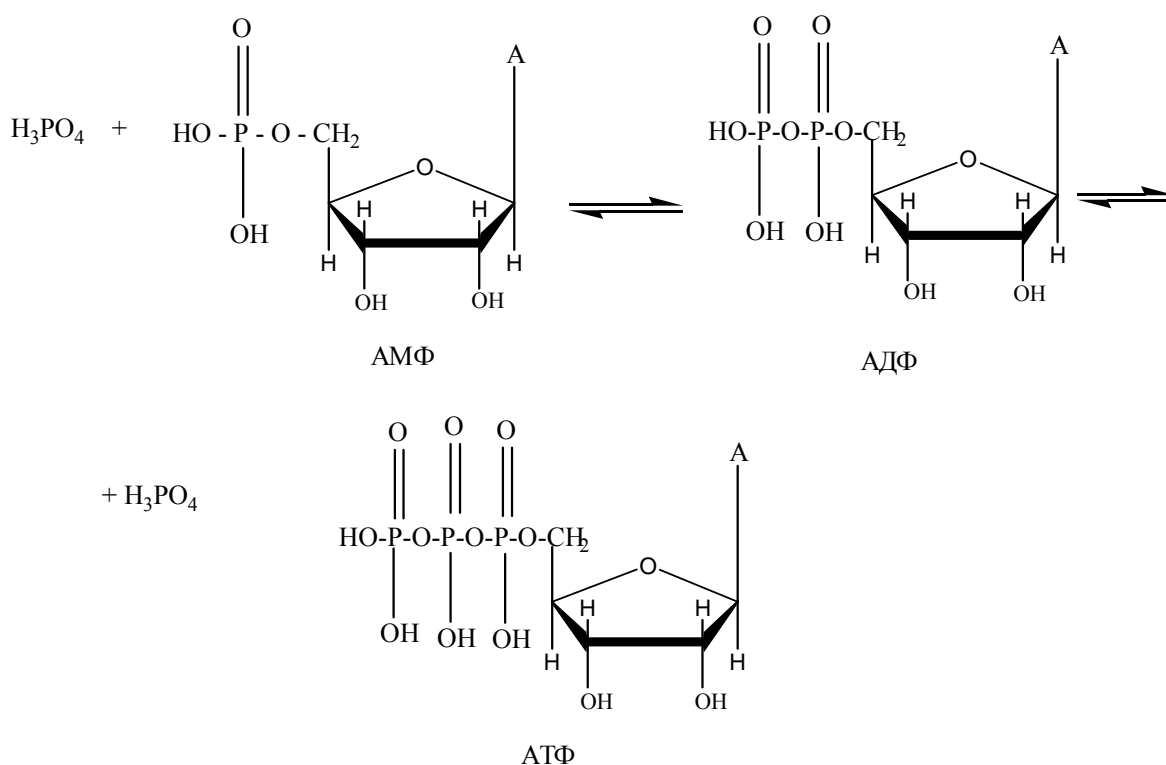
АТФ выполняет роль аккумулятора (накопителя) и передатчика энергии в клетке, обеспечивая синтез донора метильных групп — S-аденозилметионина из АТФ и метионина, участвует в переносе фосфатных групп.

АТФ содержит богатые энергией ангидридные макроэргические связи

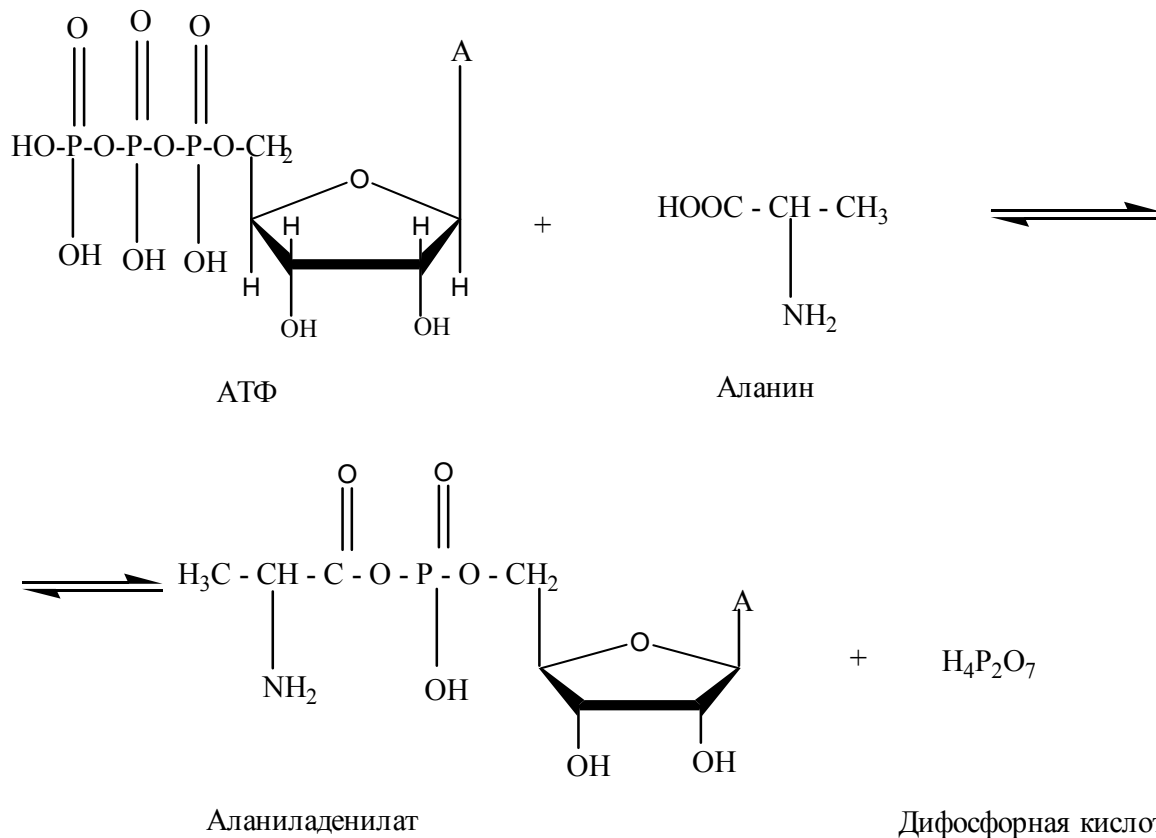


При расщеплении этой связи выделяется энергия ≈ 32 кДж/моль. Нуклеозидная часть молекулы важна для узнавания и связывания с различными ферментами, использующими АТФ и ГМФ. При физиологических значениях pH АТФ находится в ионизированном состоянии и в клетке связывается с Mg^{2+} , Ca^{2+} . АТФ способна переносить потенциальную энергию на множество важных биологических соединений. Так с участием АТФ осуществляется активный транспорт ионов через биологические мембраны, активирование аминокислот перед их связыванием.

Процессы, связанные с расходом энергии, сопровождаются расщеплением АТФ до АДФ и H_3PO_4 , а затем до АМФ. Наоборот, в процессах распада питательных веществ часть освобождающейся энергии расходуется на образование АТФ из АДФ и АМФ.



В классическом синтезе полипептидов (белков) *in vivo* необходима активация аминокислоты, которая осуществляется путем взаимодействия АТФ с аминокислотой (реакция протекает по механизму S_N).



Протекание этой реакции облегчается за счет энергии, выделяющейся при разрыве макроэргической связи ($-P \approx O - P -$) в момент ухода дифосфат иона.

ЛЕКЦИЯ 18

НЕКОТОРЫЕ ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. АЛКАЛОИДЫ. СТЕРОИДЫ И ТЕРПЕНОИДЫ

План

- 18.1. Общая характеристика стероидов. Классификация.
- 18.2. Холестерин. Биологическая роль.
- 18.3. Желчные кислоты. Строение, биологическая роль.
- 18.4. Стероидные гормоны.
- 18.5. Сердечные гликозиды.

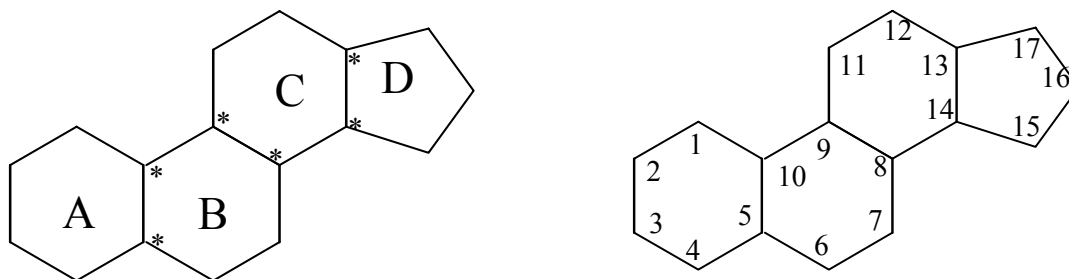
18.1. Общая характеристика стероидов. Классификация

К неомыляемым липидам относятся терпены и стероиды.

Терпены объединяют ряд углеводородов и их кислородсодержащих производных — спиртов, альдегидов и кетонов, углеродный скелет которых построен из нескольких звеньев изопрена. Такие углеводороды называются терпеновыми, а их кислородсодержащие производные — терпеноиды. Терпены входят в состав эфирных масел растений (роза, лаванда, лимон), растительных пигментов, жирорастворимых витаминов.

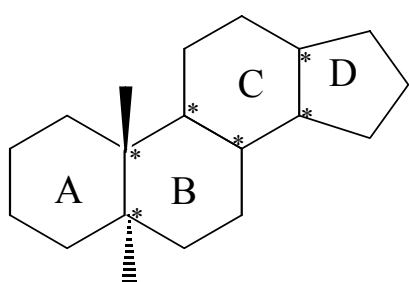
Стероиды — биологически важные вещества, главным образом животного происхождения, являющиеся производными полициклического углеводорода — гонана (старое название — стеран), систематическое название — циклопентанпергидрофенантрен.

Ядро гонана представляет собой конденсированную систему, состоящую из трех ядер циклогексана (А, В, С) и ядра циклопентана (D). В функциональном плане в этой системе можно выделить два фрагмента: 1 — система декалина, состоящая из ядер А и В и 2 — система гидриндана, состоящая из циклов С и D. Нумерацию осуществляют последовательно, вначале в декалиновом фрагменте, а затем в гидриндановом.

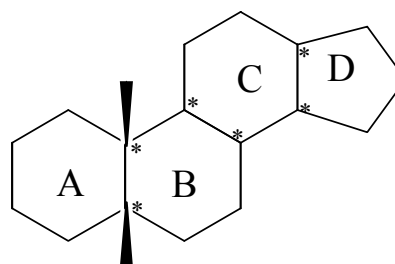


В молекуле стерана 6 хиральных центров, следовательно возможно 64 стереоизомера. Между циклами А и В возможно два типа сочленения —

цис- и транс- сочленение. Два изомера (цис- и транс-)отличаются конфигурацией общих углеродных атомов. Аналогично стереоизомерам декалина, существуют и два стереоизомера гидриндана: цис- и транс. В большинстве природных стероидов декалиновый и гидриндановый фрагменты присутствуют в виде более стабильных транс-стереоизомеров. Из 64 возможных стереоизомеров гонанового ядра в структуре природных стероидов встречаются два стереоизомера, различающиеся характером сочленения колец А и В. Это 5α - и 5β -стероиды. Любые заместители, располагающиеся за условной плоскостью полициклической системы обозначаются α , и буквой β -, если они находятся перед плоскостью проекции.

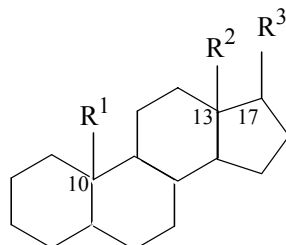


5α -стероид



5β -стероид

В настоящее время известны тысячи соединений стероидной структуры, из которых сотни получены синтетически и широко применяются в медицинской практике.



В стероидах углеводородный скелет имеет дополнительные боковые углеводородные заместители, находящиеся у атомов С-10, С-13, С-17

СТРУКТУРЫ РОДОНАЧАЛЬНЫХ СТЕРАНОВ

R^1	R^2	R^3	НАЗВАНИЕ
-H	-CH ₃	-H	ЭСТРАН
-CH ₃	-CH ₃	-H	АНДРОСТАН
-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	ПРЕГНАН
-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH(CH}_2\text{)}_3\text{CH-CH}_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	ХОЛЕСТАН
-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	ХОЛАН

Каждый углеводород — родоначальник группы стероидов, обладающих теми или иными физиологическими функциями.

Производные *эстрана* — эстрогены (женские половые гормоны).

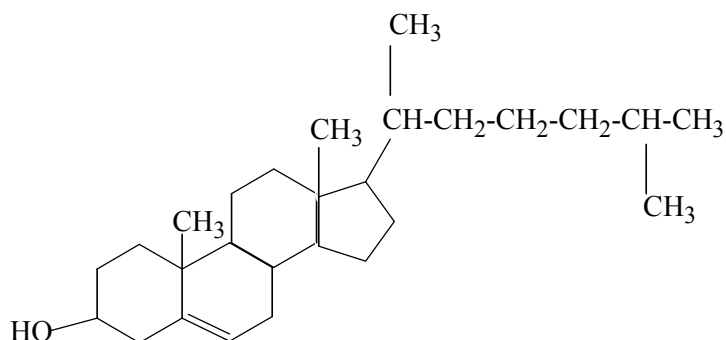
Производные *андростана* — андрогены (мужские половые гормоны).

Производные *прегнана* — гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).

Производные *холана* — желчные кислоты.

Производные *холестана* — стерины.

18.2. Холестерин. Биологическая роль

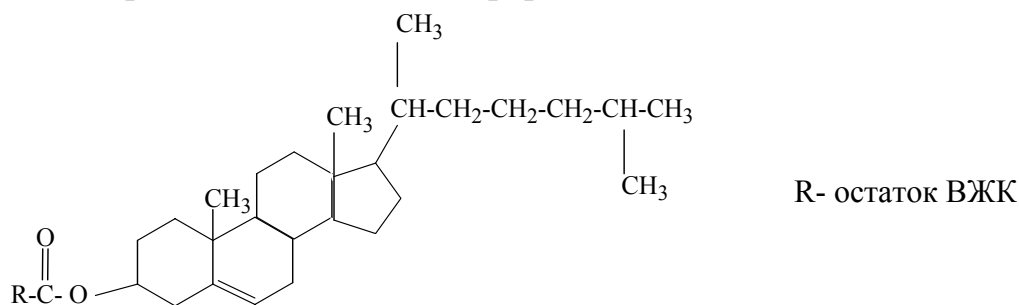


Холестерин присутствует во всех животных липидах, крови, желчи. Особенность его строения — наличие двойной связи в кольце В между 5 и 6 атомами углерода. Восстановление ее приводит к двум стереоизомерам — холестеранолу и капростану.

Холестерин является источником образования в организме желчных кислот, кортикостероидов, половых гормонов, витамина Д₃, является компонентом биологических мембран. Приблизительно 20% холестерина поступает в организм с пищей. Основное количество холестерина синтезируется в организме из уксусной кислоты. Синтез холестерина осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, однако в значительных количествах холестерин образуется в печени (80%), стенке тонкой кишки (10%) и коже (5%). В растениях холестерин отсутствует, зато имеются другие стерины — фитостерины.

Нарушение обмена холестерина приводит к его отложению на стенках сосудов, вследствие чего уменьшается эластичность сосудов, возникает атеросклероз, кроме этого холестерин может накапливаться в виде желчных камней. Однако не всегда существует корреляция между содержанием холестерина в крови и степенью выраженности атеросклероза. Повышение концентрации холестерина в крови наблюдается при сахарном диабете, гипотиреозе, подагре, ожирении, при некоторых заболеваниях печени, остром нарушении мозгового кровообращения. Пониженное содержание холестерина отмечают при ряде инфекционных заболеваний, заболеваниях кишечника, гипертиреозе.

Из химических свойств холестерина важное значение имеет его способность образовывать сложные эфиры с кислотами.

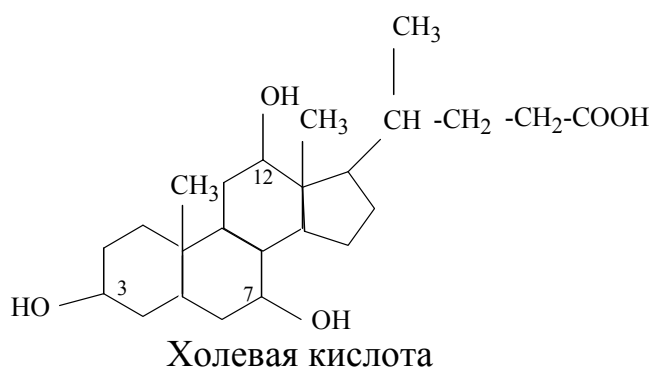


Холестерин нерастворим в воде, растворяется в ацетоне, спирте, эфире, животных и растительных жирах. Холестерин способен образовывать интенсивно окрашенные продукты при взаимодействии с сильными кислотами. Это свойство холестерина используется для его аналитического определения.

Содержание холестерина составляет около 140 г для взрослого человека (0,2% веса человека).

18.3. Желчные кислоты. Строение, биологическая роль

Желчные кислоты — производные холана, содержащие группу —COOH в боковой цепи. Желчные кислоты образуются в печени из холестерина. Наиболее распространенной является холевая кислота.



Все гидроксильные группы в холевой кислоте имеют α -расположение (3α , 7α , 12α). Соли желчных кислот резко уменьшают поверхностное натяжение на границе раздела жир/вода, благодаря чему не только облегчают эмульгирование, но и стабилизируют уже образующуюся эмульсию. Желчные кислоты активируют фермент липазу, катализирующую гидролиз жиров. В организме желчные кислоты находятся в виде амидов по карбоксильной группе и посредством пептидной связи к ним присоединены остатки глицина).

18.4. Стероидные гормоны

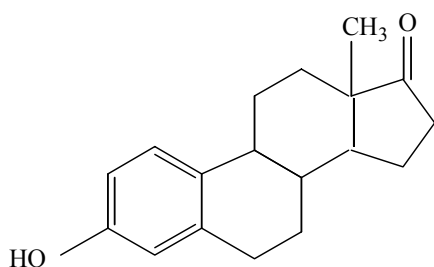
Стероидные гормоны — вещества, участвующие в регуляции обмена веществ и физиологических функций, образующиеся в результате деятельности желез внутренней секреции.

Половые стероидные гормоны

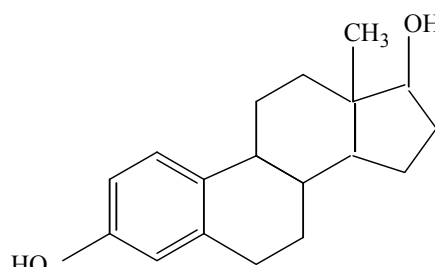
Гормоны этой группы синтезируются половыми железами, участвуют в реализации генотипа по мужскому или женскому типу, определяют вторичные половые признаки, регулируют ряд физиологических процессов.

Женские половые гормоны.

Главными представителями эстроновых гормонов являются эстрон и эстрадиол.



Эстрон



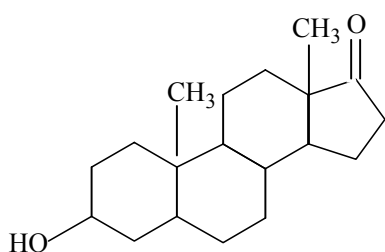
Эстрадиол

Эстраны синтезируются в яичниках, а также в плаценте (при беременности). Небольшое количество синтезируется в клетках семенников. Характерно, что кольцо А — ароматично, имеет плоское строение в пространстве, что необходимо для эффективного связывания эстрогенов с их клеточными рецепторами. Однако наибольшую эффективность стероид-рецепторного взаимодействия обуславливает сочетание общих для всех природных эстрагенов структурных свойств с наличием в 17 положении ОН-группы. Эстрогены обладают слабокислотными свойствами, вследствие наличия в их структуре фенольного кольца А.

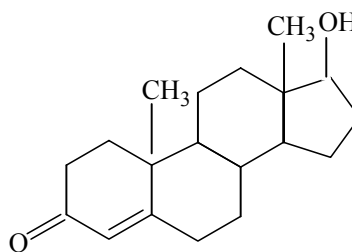
Наряду с природными эстрогенами высокой эстрогенной активностью обладают и некоторые синтетические нестероидные соединения — производные стильбена. Синтетические аналоги эстрадиола нашли применение в качестве пероральных противозачаточных средств — контрацептивов.

Мужские половые гормоны

Главными представителями являются андростерон и тестостерон:



Андростерон



Тестостерон

Основное место образования мужских половых гормонов клетки семенников, небольшое их количество синтезируется в яичниках, плаценте и коре надпочечников. Следует отметить, что тестостерон, наряду с андро-

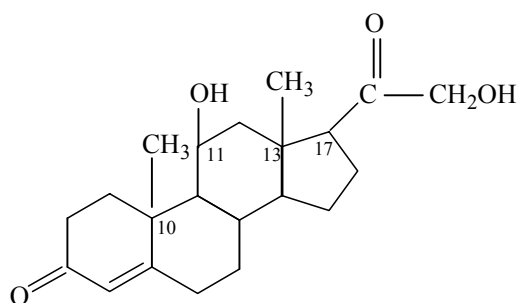
генными эффектами (развитие мужского полового аппарата, вторичных мужских половых признаков, регуляция сперматогенеза) способен оказывать мощное анаболическое действие на различные ткани, т.е. увеличивать в них синтез белка. На основе тестостерона получен целый ряд синтетических препаратов, у которых андрогенные свойства резко ослаблены, а анаболические — сохранены или усилены. Такие соединения получили название анаболические стероиды. Анаболический эффект достигается введением углеводородных радикалов в 17 положение, наличием сложноэфирной связи. Эти препараты нашли широкое применение в клинике миодистрофий, гипофизарной карликовости, ожогов, травм, анемий.

Пregnановые стероидные гормоны

Пregnановые стероидные гормоны — производные pregnана. Это семейство состоит из двух основных групп: кортикостероидов (гормонов коры надпочечников) и прогестинов (гормонов яичников и плаценты).

Кортикостероиды по биологической активности делят на две группы: *глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды.*

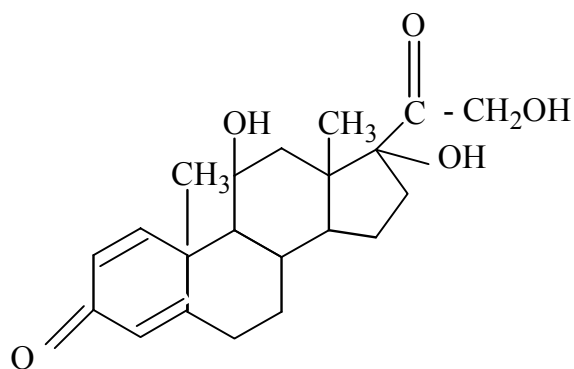
Типичным представителем глюкокортикостероидов является кортико-стерон.



Кортикостерон

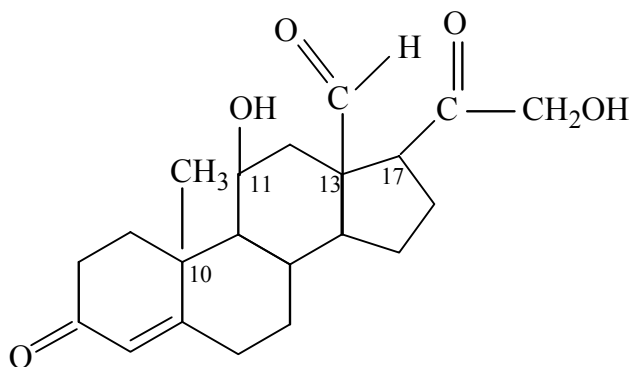
Глюкокортикостероиды — мощные регуляторы углеводного и белкового обменов. Кроме этого, они повышают устойчивость организма к различным раздражителям (адаптивный эффект), в больших дозах оказывают противовоспалительное и антиаллергенное действие.

Кортикостерон действует как антагонист инсулина, повышая содержание глюкозы в крови. Многие синтетические кортикостероиды по действию превосходят природные аналоги, они получили широкое применение при лечении ревматизма, бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи. Один из наиболее широко применяемых препаратов — преднизолон.



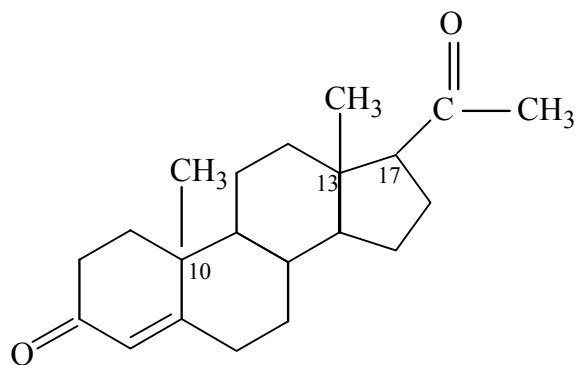
Преднизолон

Типичным представителем минералокортикостероидов является альдостерон. Минералокортикостероиды стимулируют задержку ионов натрия в крови и выведение ионов калия и водорода.



Альдостерон

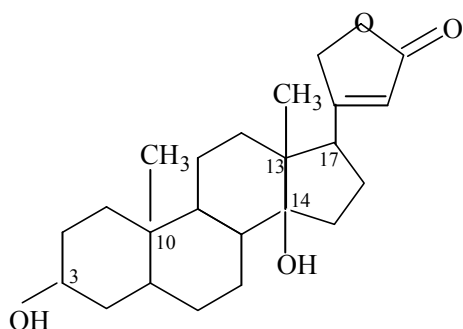
Прогестины (гестагены) — гормоны, участвующие в регуляции менструального цикла у женщин, регуляторы развития беременности. Кроме этого они могут быть промежуточными продуктами биосинтеза кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов. Главным гестагенным гормоном является прогестерон.



Прогестерон

18.5. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — фрагменты гликозидов растительного происхождения, содержащиеся в наперстянке, ландыше. Сердечные гликозиды возбуждающе действуют на сердечную мышцу, в большой дозе парализуют ее.



Дигитоксигенин

Дигитоксигенин в 17 положении содержит лактонное кольцо. Стероидная часть молекулы играет роль агликона (неуглеводная часть).

Реакционная способность стероидов определяется содержащимися в них функциональными группами. Стероиды часто содержат ОН группы, следовательно, могут образовывать сложные эфиры, поэтому ряд лекарственных средств применяется в виде эфиров.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ 1

Введение. Предмет и задачи биоорганической химии в медицинском образовании. Основы современной теории строения органических соединений....	3
1.1. Введение	3
1.2. Классификация органических соединений	4
1.3. Номенклатура органических соединений	8

ЛЕКЦИЯ 2

Конфигурация и конформация органических молекул	12
2.1. Теория строения органических соединений А. М. Бутлерова	12
2.2. Изомерия. Типы изомерии	12
2.3. Конфигурация и конформации соединений с открытой цепью.....	14
2.4. Конформации циклических соединений	17

ЛЕКЦИЯ 3

Взаимное влияние атомов и способы его передачи в органических молекулах. Сопряжение. Ароматичность. Электронные эффекты.....	20
3.1. Сопряжение. Сопряженные системы с открытой цепью	20
3.2. Замкнутые сопряженные системы. Ароматичность.....	22
3.3. Индуктивный эффект	27
3.4. Мезомерный эффект	30

ЛЕКЦИЯ 4

Классификация и механизмы органических реакций. Основы реакционной способности органических соединений. Гомолитические и гетеролитические реакции. Реакции электрофильного присоединения	33
4.1. Классификация органических реакций	33
4.2. Классификация реагентов	35
4.3. Реакции радикального замещения (S_R).....	37
4.4. Реакции электрофильного присоединения.....	38

ЛЕКЦИЯ 5

Реакции электрофильного замещения в ряду ароматических и гетероциклических соединений	43
5.1. Реакции S_E для бензоидных ароматических соединений.....	43
5.2. Ориентирующее влияние заместителей	46
5.3. Реакции S_E в гетероциклических соединениях	48

ЛЕКЦИЯ 6

Кислотно-основные свойства органических соединений, ионизация. Роль ионизации в проявлении биологической активности	50
6.1. Кислотность органических соединений	50
6.2. Основность органических соединений.....	57
6.3. Амфотерные соединения.....	59

ЛЕКЦИЯ 7

Конкурентные реакции нуклеофильного замещения и элиминирования у насыщенного атома углерода	62
---	----

7.1. Реакции нуклеофильного замещения (S_N).....	62
7.2. Реакции элиминирования (E).....	67
ЛЕКЦИЯ 8	
Реакции нуклеофильного присоединения у sp^2 -гибридизованного атома углерода биологически важных карбонильных соединений.	
Окисление и восстановление органических соединений. Антиоксиданты	69
8.1. Общая характеристика оксосоединений	69
8.2. Реакции A_N в ряду альдегидов и кетонов	82
ЛЕКЦИЯ 9	
Реакции нуклеофильного замещения в ряду карбоновых кислот.	
Высшие жирные кислоты, строение, номенклатура, свойства.	
Сложные эфиры, тиоэфиры, биологическая роль	88
9.1. Классификация и номенклатура карбоновых кислот.....	88
9.2. Электронное и пространственное строение карбоксильной группы	90
9.3 Реакции нуклеофильного замещения (S_N).....	91
ЛЕКЦИЯ 10	
Липиды, классификация, отдельные представители.	
Фосфолипиды как структурные компоненты биологических мембран.	
Перекисное окисление липидов	98
10.1. Классификация и биологическая роль липидов	98
10.2. Омыляемые липиды. Воска, нейтральные жиры, масла	99
10.3. Сложные липиды. Фосфолипиды как структурные компоненты биологических мембран	103
10.4. Химические свойства омыляемых липидов	105
ЛЕКЦИЯ 11	
Поли- и гетерофункциональность как причина появления специфических свойств у гидрокси-, amino- и кетокислот. Таутомерия	
11.1. Stereoизомерия соединений с одним центром хиральности.....	108
11.2. Stereoизомерия соединений с двумя центрами хиральности	112
11.3. Stereoизомерия соединений с двойной связью (π-диастereo-изомерия)	113
11.4. Реакционная способность гетерофункциональных соединений	115
ЛЕКЦИЯ 12	
Биологически активные гетерофункциональные производные ароматического и гетероциклического рядов, метаболиты и биорегуляторы	
12.1. Биологически активные производные ароматического ряда	122
12.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом азота	124
12.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота	128
12.4. Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота.....	133
12.5. Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота	137
12.6. Понятие об алкалоидах	140

ЛЕКЦИЯ 13

Моносахариды, строение, таутомерные формы, реакционная способность и биологическое значение	141
13.1. Введение. Биологическая роль	141
13.2. Классификация углеводов.....	142
13.3. Пентозы. Гексозы.....	144
13.4. Цикло-оксо-таутомерия.....	146
13.5. Химические свойства моносахаридов	148

ЛЕКЦИЯ 14

Полисахариды, строение, свойства, роль в процессах жизнедеятельности.....	154
14.1. Восстанавливающие дисахариды.....	154
14.2. Невосстанавливающие дисахариды	156
14.3. Гомополисахариды	158
14.4. Гетерополисахариды	161

ЛЕКЦИЯ 15

Аминокислоты. Строение, свойства, значение	163
15.1. Аминокислоты, входящие в состав белков.	
Классификация. Стереои́зомерия	163
15.2. Биосинтетические пути образования аминокислот.....	169
15.3 Химические свойства	169

ЛЕКЦИЯ 16

Белки. Уровни организации белковых молекул.	
Методы определения первичной структуры пептидов и белков	171
16.1. Пептиды	171
16.2. Установление первичной структуры пептидов	173
16.3. Стратегия пептидного синтеза	175
16.4 Белки	176

ЛЕКЦИЯ 17

Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Строение и биологические функции	180
17.1. Строение нуклеиновых кислот	180
17.2. Нуклеозиды	184
17.3. Нуклеотиды	185
17.4. Первичная структура нуклеиновых кислот.....	187
17.5. Адениндинуклеотиды.....	191
17.6. Аденозинтрифосфорная кислота.....	193

ЛЕКЦИЯ 18

Некоторые природные и синтетические биологически активные соединения.	
Алкалоиды. Стероиды и терпеноиды	195
18.1. Общая характеристика стероидов. Классификация	195
18.2. Холестерин. Биологическая роль	197
18.3. Желчные кислоты. Строение, биологическая роль	198
18.4. Стероидные гормоны.....	198
18.5. Сердечные гликозиды	202
Содержание.....	203

Учебное издание

Лысенкова Антонина Владимировна
Филиппова Валентина Анатольевна

**ТЕКСТЫ ЛЕКЦИЙ
ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

для иностранных студентов 1 курса
медицинских вузов, обучающихся на русском языке

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *А. М. Елисеева*

Подписано в печать 05. 10. 2007
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 11,86. Уч.-изд. л. 12,96. Тираж 50 экз. Заказ № 290

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004