

Лекция № 4

ЛИПИДЫ

План

1. Омыляемые липиды.

1.1. Классификация и основные структурные компоненты.

1.2. Нейтральные липиды.

1.3. Фосфолипиды.

1.4. Гликолипиды.

2. Неомыляемые липиды.

2.1. Терпены.

2.2. Стероиды.

Липиды – это входящие в состав живых организмов жироподобные вещества, плохо растворимые в воде и хорошо растворимые в неполярных органических растворителях. Под этим названием объединяют разные по химическому строению и биологическим функциям вещества, которые извлекают из растительных и животных тканей путем экстракции неполярными органическими растворителями.

В зависимости от способности к гидролизу с образованием солей высших жирных кислот (мыл) липиды делят на *омыляемые* и *неомыляемые*.

1. Омыляемые липиды

Омыляемые липиды состоят из двух или более структурных компонентов, на которые они расщепляются при гидролизе под действием кислот, щелочей или ферментов липаз.

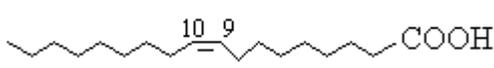
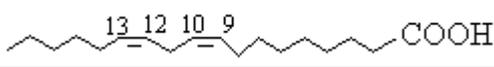
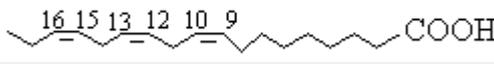
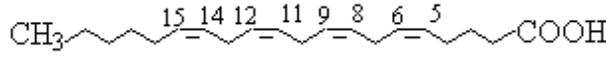
1.1. Классификация и основные структурные компоненты.

Основными структурными компонентами омыляемых липидов являются спирты и высшие жирные кислоты. Омыляемые липиды более сложного строения могут содержать остатки фосфорной кислоты, аминокспиртов, а также остатки моно- и олигосахаридов.

Высшие жирные кислоты – это карбоновые кислоты, насыщенные или ненасыщенные, выделенные из жиров путем гидролиза. Для их строения характерны следующие основные особенности:

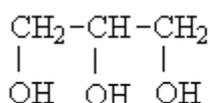
- имеют неразветвленную структуру с четным числом атомов углерода от C_2 до C_{80} , но чаще всего встречаются кислоты состава C_{16} , C_{18} и C_{20} ;
- ненасыщенные кислоты, как правило, содержат двойную связь в положении 9;
- если двойных связей несколько, то они разделены группой CH_2 ;
- двойные связи в ненасыщенных кислотах имеют *цис*-конфигурацию.

Таблица 12. Основные жирные кислоты в составе липидов.

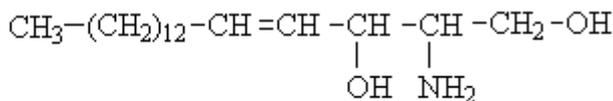
Название	Число атомов С	Формула	Структура
Насыщенные			
Масляная	C ₄	C ₃ H ₇ COOH	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH
Капроновая	C ₆	C ₅ H ₁₁ COOH	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH
Каприловая	C ₈	C ₇ H ₁₅ COOH	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH
Каприновая	C ₁₀	C ₉ H ₁₉ COOH	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH
Лауриновая	C ₁₂	C ₁₁ H ₂₃ COOH	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH
Миристиновая	C ₁₄	C ₁₃ H ₂₇ COOH	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH
Пальмитиновая	C₁₆	C₁₅H₃₁COOH	CH₃(CH₂)₁₄COOH
Стеариновая	C₁₈	C₁₇H₃₅COOH	CH₃(CH₂)₁₆COOH
Арахидиновая	C₂₀	C₁₉H₃₉COOH	CH₃(CH₂)₁₈COOH
Ненасыщенные			
Олеиновая	C₁₈	C₁₇H₃₃COOH	
Линолевая	C₁₈	C₁₇H₃₁COOH	
Линоленовая	C₁₈	C₁₇H₂₉COOH	
Арахидоновая	C₂₀	C₁₉H₃₁COOH	

Ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая) являются *незаменимыми* и поступают в организм человека в основном с растительными маслами. Насыщенные жирные кислоты синтезируются в организме из уксусной кислоты ферментативным путем.

В составе липидов высшие жирные кислоты связаны сложноэфирными или амидными связями со спиртами, важнейшими из которых являются трехатомный спирт *глицерин* и аминоспирт *сфингозин*.



глицерин

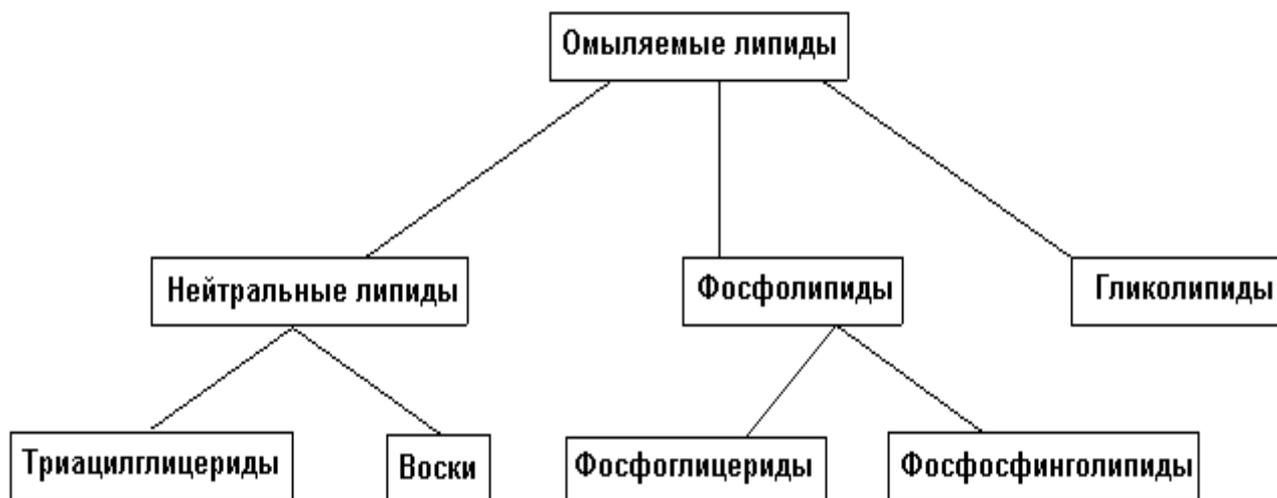


сфингозин

Сфингозин содержит два хиральных атома углерода в положениях 2 и 3, а также кратную связь и, следовательно, имеет 8 стереоизомеров. Природный сфингозин имеет *транс*-конфигурацию двойной связи и D-конфигурации хиральных центров.

В соответствии с их химическим строением и биологическими функциями различают три основные группы омыляемых липидов: *нейтральные липиды*, *фосфолипиды* и *гликолипиды*.

Классификация омыляемых липидов



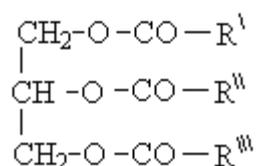
1.2. Нейтральные липиды

Нейтральные липиды представляют собой сложные эфиры высших жирных кислот и спиртов (высших одноатомных, глицерина, холестерина и др). Наиболее важными из них являются *триацилглицериды* и *воски*.

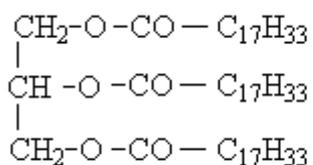
Триацилглицериды

Триацилглицериды – это сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.

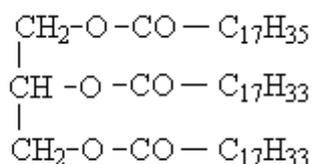
Общая формула:



Простые триацилглицериды содержат остатки одинаковых, смешанные – разных жирных кислот. Названия триацилглицеридов строятся на основе названий ацильных остатков, входящих в их состав жирных кислот.

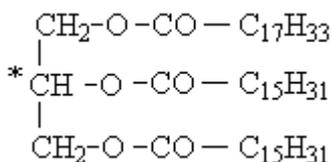


триолеиноилглицерин

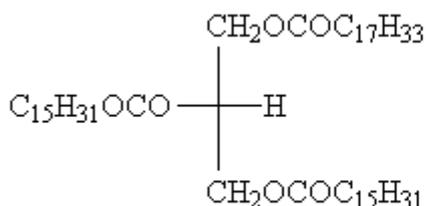


дистеариоил -2-олеиноилглицерин

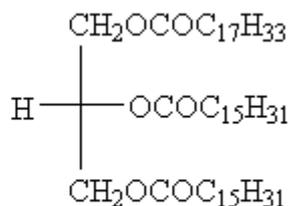
Смешанные триацилглицериды могут содержать хиральный атом углерода в положении 2 и иметь энантиомеры, например:



Для их обозначения используется стереоспецифическая нумерация (sn). Если в проекции Фишера группа OH (или ее производное) при C₂ находятся слева, то атому С над ней присваивается номер 1, а под ней – номер 3 и наоборот, например:



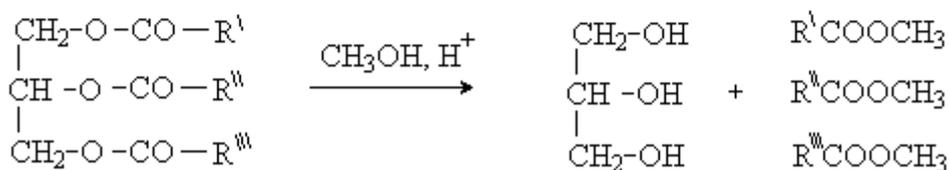
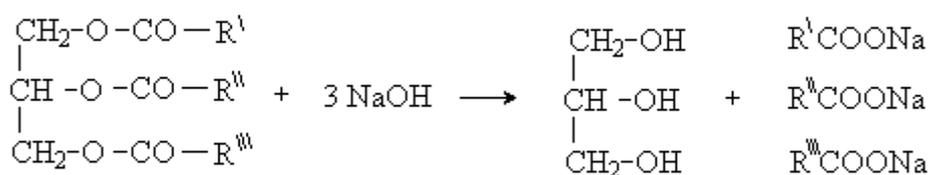
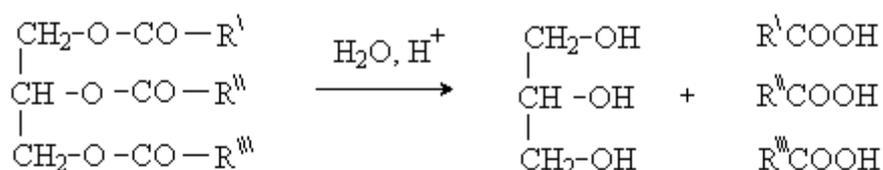
1-олеиноилдипальмитоил- sn-глицерин



3-олеиноилдипальмитоил- sn-глицер

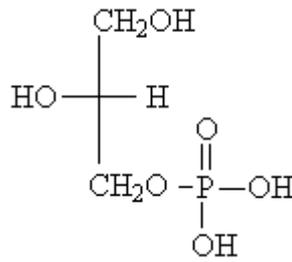
Триацилглицериды – малополярные, не растворимые в воде вещества, так как их молекулы не содержат сильнополярных или заряженных групп. Триацилглицериды, содержащие преимущественно остатки ненасыщенных кислот, при обычных условиях являются жидкостями, насыщенных кислот – твердыми веществами. Они входят в состав животных жиров и растительных масел, которые представляют собой смеси триацилглицеридов. Животные жиры содержат в основном триацилглицериды с остатками насыщенных кислот и поэтому имеют твердую консистенцию. Растительные масла включают в основном остатки ненасыщенных кислот и являются жидкостями. Основная биологическая функция триацилглицеридов – запасные вещества животных и растений.

Химические свойства триацилглицеридов определяются наличием сложноэфирной связи и ненасыщенностью. Как сложные эфиры триацилглицериды гидролизуются под действием кислот и щелочей, а также вступают в реакцию переэтерификации.

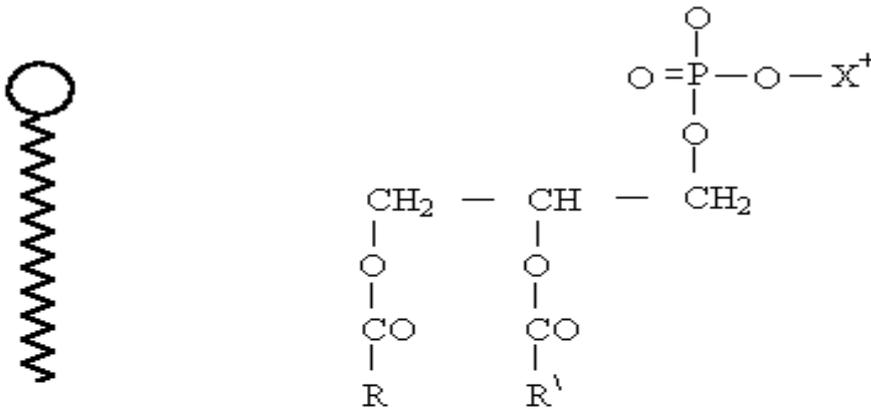


Фосфолипиды

Основные структурные компоненты, составляющие молекулы фосфолипидов, – это глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота, аминокспирты (этаноламин или холин) или аминокислота серин. Их рассматривают как производные L-глицеро-3-фосфата



в котором спиртовые группы этерифицированы жирными кислотами, а остаток фосфорной кислоты образует сложноэфирную связь с аминокспиртом. Общая формула фосфолипидов:



где RCO - остаток насыщенной кислоты;

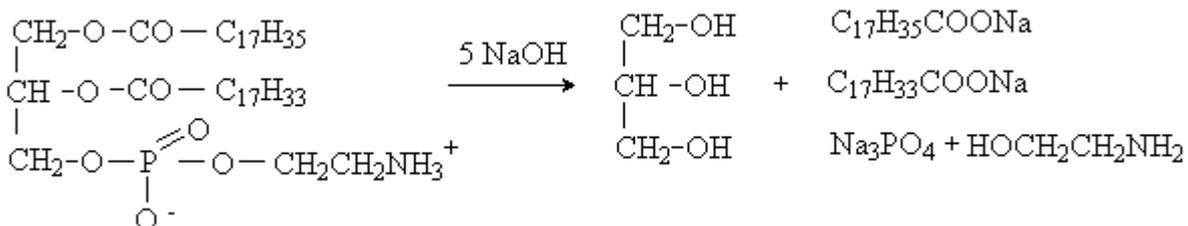
R'\text{CO} - остаток ненасыщенной кислоты;

X = -CH₂-CH₂-NH₃⁺ - фосфатидилэтаноламины;

- CH₂-CH₂-N(CH₃)₃ - фосфатидилхолины;

- CH₂-CH(NH₃⁺)-COO⁻ - фосфатидилсерины

При нагревании в кислой и щелочной средах фосфолипиды гидролизуются, распадаясь на основные структурные компоненты.



Лекция № 4 (2)

ГИДРОКСИ- И ОКСОКИСЛОТЫ

План

1. Гидроксикислоты.

1.1. Методы получения.

1.2. Химические свойства.

1.3. Биологически важные гидроксикислоты.

2. Оксокислоты.

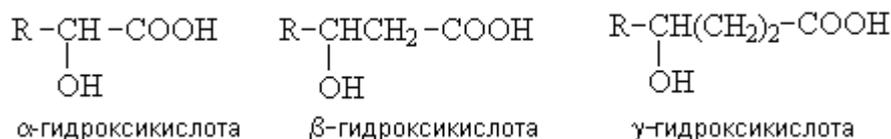
2.1. Методы получения.

2.2. Химические свойства

Большинство биологически важных органических соединений (метаболиты, биорегуляторы, структурные элементы биополимеров, лекарственные средства) являются гетерофункциональными соединениями. Наиболее важные из них - гидрокси-, оксо- и аминокислоты.

1. Гидроксикислоты

Гидроксикислоты – гетерофункциональные соединения, содержащие карбоксильную и гидроксильную группы. По взаимному расположению функциональных групп различают α -, β -, γ - и т.д. гидроксикислоты.

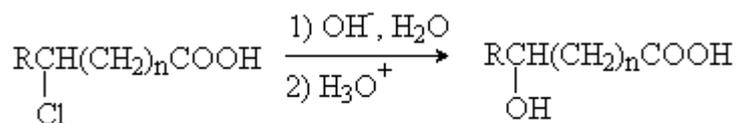


В природе широко распространены полигидроксикарбоновые кислоты (содержат несколько гидроксильных групп) и гидроксиполикарбоновые кислоты (содержат несколько карбоксильных групп).

1.1. Методы получения.

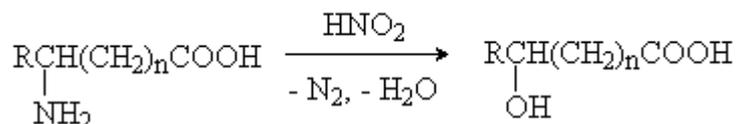
Общие методы получения.

1) Гидролиз галогензамещенных кислот.



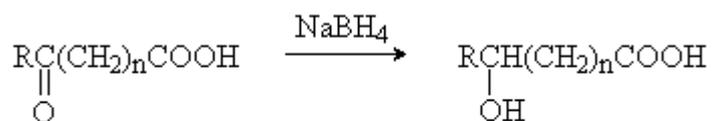
$n=0,1,2,3$

2) Взаимодействие аминокислот с азотистой кислотой.



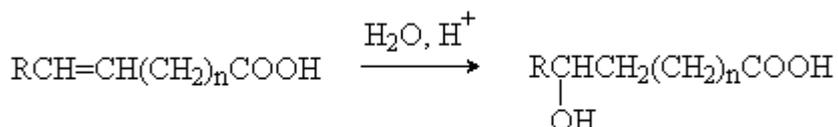
$n=0 - 3$

3) Восстановление оксокислот.



$n=0 - 3$

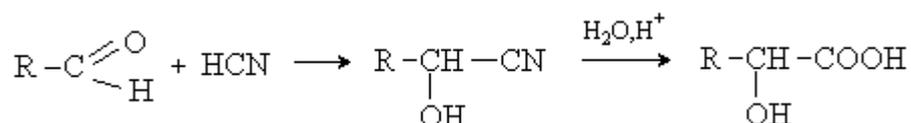
4) Присоединение воды к непредельным кислотам.



$n=0 - 3$

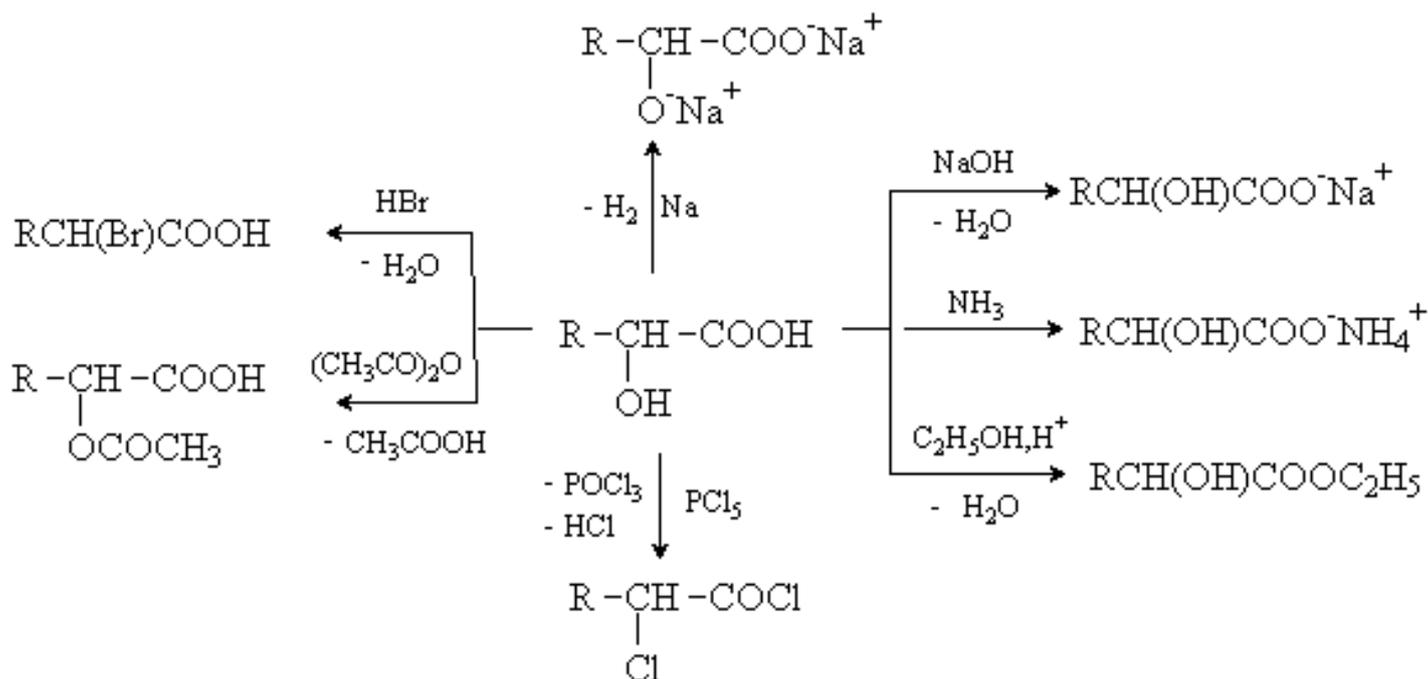
Методы получения α -гидроксикислот.

α -Гидроксикислоты получают из доступных α -галогензамещенных аминокислот (метод 1), из природных α -аминокислот (метод 2), восстановлением α -оксокислот (метод 3). Специфический метод получения α -гидроксикислот – циангидринный синтез.



1.2. Химические свойства.

Гидроксикислоты дают реакции, характерные для карбоновых кислот и спиртов, при этом могут затрагиваться как одна, так и обе функции. Наиболее характерные реакции приведены на схеме.

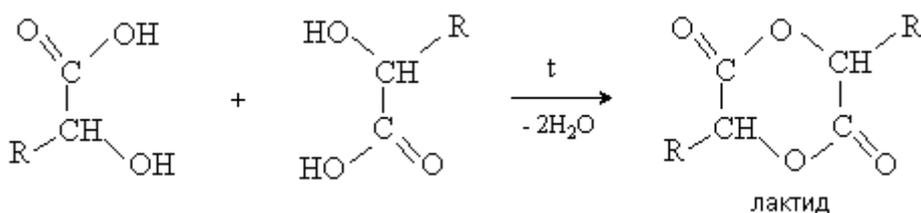


Кроме того, гидроксикислоты имеют ряд специфических свойств, обусловленных присутствием обеих групп и их взаимным расположением.

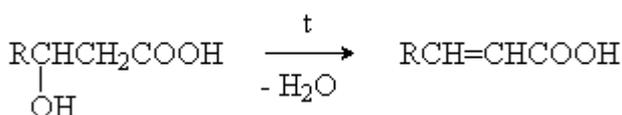
Отношение гидроксикислот к нагреванию.

Превращения гидроксикислот при нагревании определяются возможностью образования термодинамически стабильных 5-ти- 6-тичленных циклов

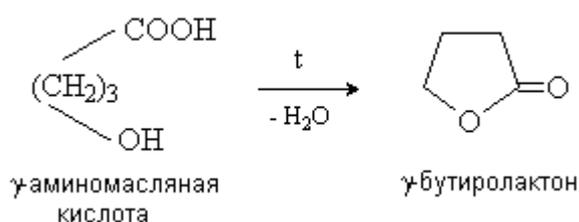
α -Гидроксикислоты вступают в реакцию межмолекулярного самоацилирования. При этом образуются циклические сложные эфиры – лактиды.



β -Гидроксикислоты при нагревании переходят α, β -непредельные кислоты.

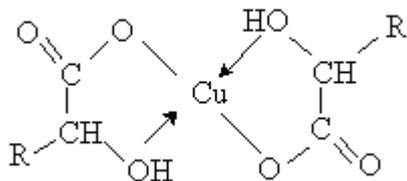


γ - и δ -Гидроксиокислоты претерпевают внутримолекулярное ацилирование с образованием циклических сложных эфиров – лактонов.

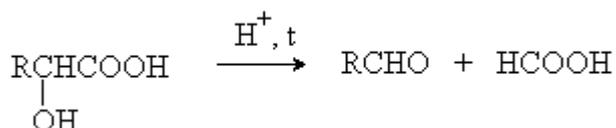


Специфические реакции α -гидроксикислот.

α -Гидроксикислоты образуют хелатные комплексы с ионами переходных металлов (Cu^{2+} , Fe^{3+} и др.), которые содержат металл в составе устойчивого 5-тичленного цикла.



В присутствии минеральных кислот α -гидроксикислоты разлагаются с образованием муравьиной кислоты и соответствующего альдегида.



1.3. Биологически важные гидроксикислоты.

Гликолевая кислота HOCH_2COOH содержится во многих растениях, например, свекле и винограде.

Молочная кислота (соли лактаты) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$.

Широко распространена в природе, является продуктом молочнокислого брожения углеводов. Содержит асимметрический атом углерода и существует в виде двух энантиомеров. В природе встречаются оба энантиомера молочной кислоты. При молочнокислом брожении образуется рацемическая D,L-молочная кислота. D-молочная (мясо-молочная) кислота образуется при восстановлении пировиноградной кислоты под действием кофермента НАД \cdot Н и накапливается в мышцах при интенсивной работе.

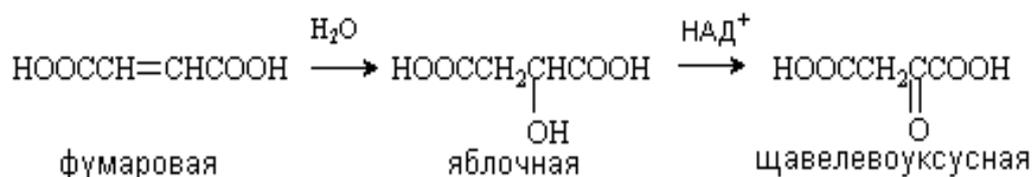


Пировиноградная кислота

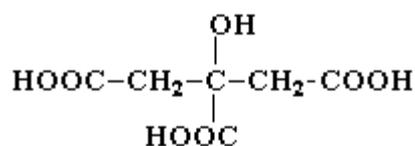
D-Молочная кислота

Яблочная кислота (соли малаты) $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$

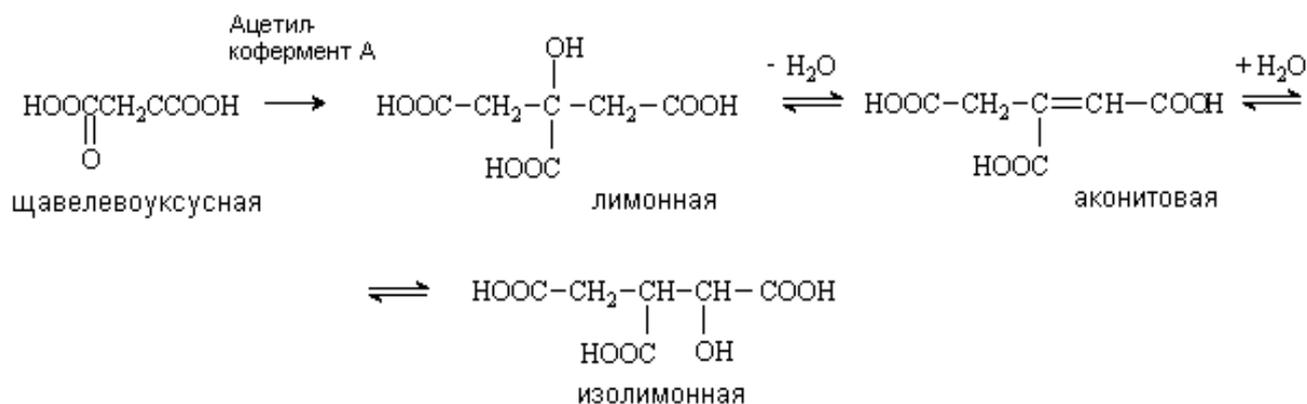
Содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. Является ключевым соединением в цикле трикарбоновых кислот. В организме образуется путем гидратации fumarовой кислоты и далее окисляется коферментом НАД $^+$ до щавелевоуксусной кислоты.



Лимонная кислота (соли цитраты)



Содержится в плодах citrusовых, винограде, крыжовнике. Является ключевым соединением в цикле трикарбоновых кислот. Образуется из щавелевоуксусной кислоты путем конденсации ее с ацетилкоферментом А и далее в результате последовательных стадий дегидратации и гидратации превращается в изолимонную кислоту.



Винная кислота (соли тартраты) $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$.

Содержит два хиральных центра и имеет 3 стереоизомера: D-винную кислоту, L-винную кислоту и оптически неактивную мезовинную кислоту (см. лек. №4). D-винная кислота содержится во многих растения, например, в винограде и рябине. При нагревании D-винной кислоты образуется рацемическая D,L-винная (виноградная) кислота. Мезовинная кислота образуется при кипячении других стереоизомеров в присутствии щелочи и при окислении малеиновой кислоты (см. выше).

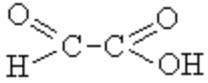
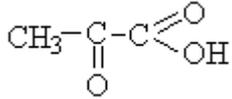
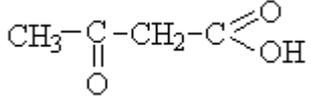
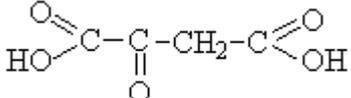
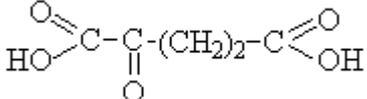
2. Оксокислоты

Оксокислоты – гетерофункциональные соединения, содержащие карбоксильную и карбонильную (альдегидную или кетонную) группы. В зависимости от взаимного расположения этих групп различают α -, β -, γ - и т.д. оксокарбоновые кислоты.

2.1. Методы получения.

Для получения оксокислот применимы обычные методы введения карбоксильной и оксогрупп. Специфический метод синтеза β -кетокислот – сложноэфирная конденсация. Методы получения и биологические функции наиболее важных оксокислот приведены в таблице 10.

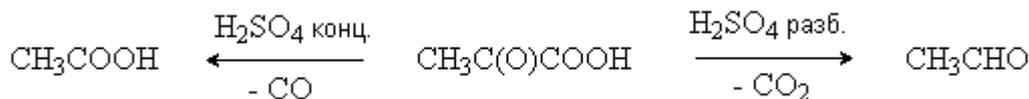
Таблица 10. Методы получения и биологическая роль оксокислот.

Оксокислота	Методы получения	Распространенность в природе и биологическая роль
 <p>Глиоксиловая</p>	<p>Окисление этиленгликоля:</p> $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{HNO}_3 \text{ конц.}} \text{OHC-COOH}$	<p>Содержится в незрелых фруктах. Является промежуточным продуктом в ферментативном глиоксилатном цикле.</p>
 <p>Пировиноградная (соли пируваты)</p>	<p>Окисление молочной кислоты:</p> $\text{CH}_3\text{COCl} \xrightarrow[\text{- HCl}]{\text{KCN}} \text{CH}_3\text{C(O)CN} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O, H}^+} \text{CH}_3\text{C(O)COOH}$ <p>Их ацетилхлорида и KCN с последующим гидролизом нитрила:</p> $\text{CH}_3\text{CH(OH)COOH} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}_2, \text{Fe}^{2+}} \text{CH}_3\text{C(O)COOH}$	<p>Центральное соединение в цикле трикарбоновых кислот. Промежуточный продукт при молочнокислом и спиртовом брожении углеводов.</p>
 <p>Ацетоуксусная</p>	<p>Сложноэфирная конденсация:</p> $2\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[\text{- C}_2\text{H}_5\text{COONa, - 1/2H}_2]{\text{Na}} \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	<p>Образуется в процессе метаболизма высших жирных кислот и как продукт окисления β - гидроксимасляной кислоты накапливается в организме больных диабетом.</p>
 <p>Щавелевоуксусная (соли оксалоацетаты)</p>	<p>Конденсация диэтилоксалата с этилацетатом:</p> $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 + \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[\text{- C}_2\text{H}_5\text{COONa, - 1/2H}_2]{\text{Na}} \text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O, H}^+} \text{HOOC-CO-CH}_2\text{-COOH}$	<p>Промежуточное соединение в цикле трикарбоновых кислот. Образуется при окислении яблочной кислоты и превращается далее в лимонную (см. выше). При переаминировании дает аспаргиновую кислоту (см. лек. №16)</p>
 <p>α -Кетоглутаровая</p>		<p>Участвует в цикле трикарбоновых кислот и является предшественником важных аминокислот – глутаминовой и γ - аминасляной.</p>

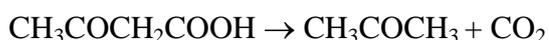
2.2. Химические свойства

Оксокислоты вступают в реакции, характерные для карбоксильной и карбонильной групп. Отличительная черта оксокислот – легкость, с которой протекает их декарбоксилирование.

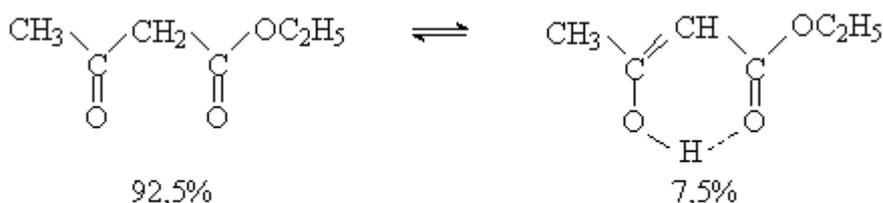
α -Оксокислоты легко отщепляют CO_2 и CO при нагревании в присутствии серной кислоты.



β -Оксокислоты неустойчивы и самопроизвольно декарбоксилируются с образованием кетонов.

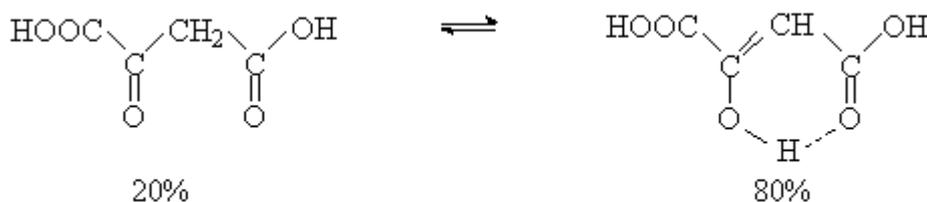


β -Оксокислоты и их эфиры обладают специфическими свойствами, которые связаны с их повышенной СН-кислотностью. Повышенная подвижность протонов метиленовой группы обусловлена электроакцепторным влиянием двух карбонильных групп. В результате β -оксокислоты существуют в виде двух таутомерных форм: кетонной и енольной (см. лек. №11), причем содержание енольной формы в равновесной смеси значительное. Енольные формы дополнительно стабилизируются за счет наличия в них системы сопряженных π -связей и внутримолекулярной водородной связи.



кетонная форма ацетоуксусного эфира

енольная форма ацетоуксусного эфира



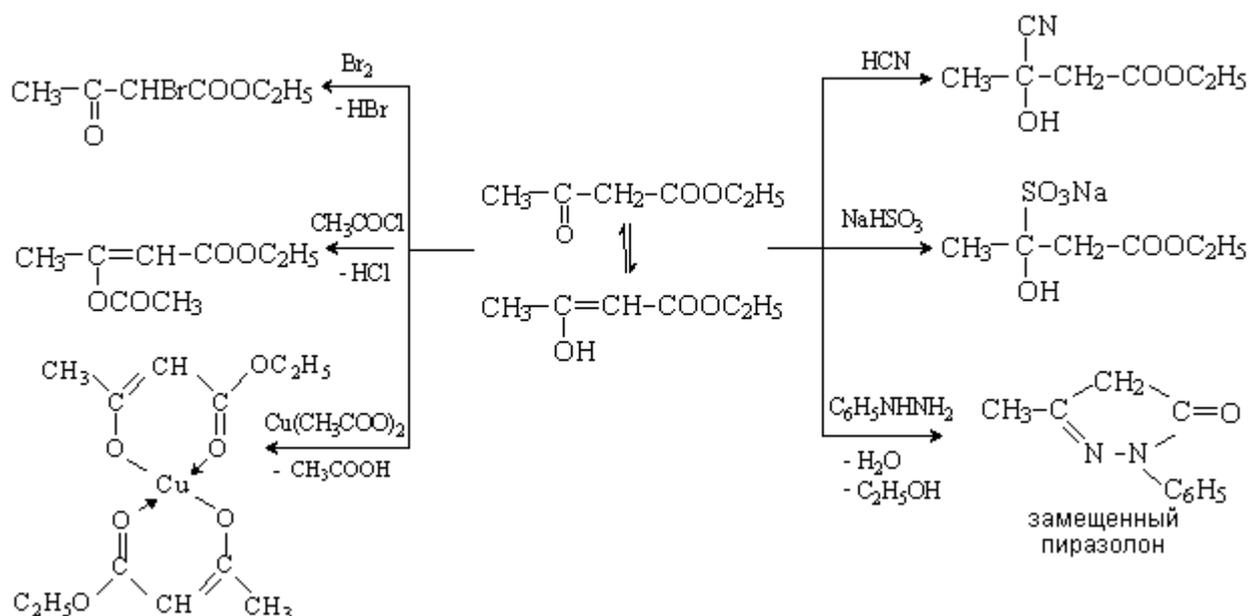
кетонная форма щавелевоуксусной кислоты

енольная форма щавелевоуксусной кислоты

Центральное место среди β -оксокислот и их производных занимает ацетоуксусный эфир (этиловый эфир ацетоуксусной кислоты). Существование в виде двух таутомерных форм обуславливает его двойственную реакционную способность. Как кетон, ацетоуксусный эфир присоединяет нуклеофильные реагенты: HCN , NaHSO_3 , фенилгидразин. Как енол, присоединяет бром, образует хелатные комплексы с ионами переходных металлов, ацилируется хлорангидридами кислот.

При действии на ацетоуксусный эфир какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Поскольку второй таутомер за счет смешения равновесия

восполняет убыль первого, таутомерная смесь реагирует в данном направлении как единое целое.



Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе как исходное вещество для получения кетонов, карбоновых кислот, гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств. Так, производные пиразолона используют как исходные вещества в синтезе ненаркотических анальгетиков – антипирина, амидопирина и анальгина.

Лекция 4 (3)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕНЗОЛЬНОГО РЯДА

**Получения лекарственных соединений, являющихся производными салициловой (салицилат натрия, метилсалицилат, фенолсалицилат, ацетилсалициловая кислота).
Какое они имеют медицинское значение?**

Салициловую кислоту получают по реакции Кольбе-Шмитта, нагревая натриевую соль фенола – фенолят натрия – с углекислым газом под давлением:

Лекция 4 (3)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕНЗОЛЬНОГО РЯДА

**Получения лекарственных соединений,
являющихся производными салициловой
(салицилат натрия, метилсалицилат,
фенилсалицилат, ацетилсалициловая кислота).
Какое они имеют медицинское значение?**

Салициловую кислоту получают по реакции Кольбе-Шмитта, нагревая натриевую соль фенола – фенолят натрия – с углекислым газом под давлением: